

Akut Miyokard İnfarktüsünde Plazma Beta-Tromboglobulin

Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK, Doç. Dr. Saime PAYDAŞ, Doç. Dr. Nail ERBEK,
Prof. Dr. Ahmet BİRAND

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kardiyoloji ve Pediatrik Hematoloji Üniteleri, Adana

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü (AMI) olan 15 hastada, plazma beta-tromboglobulin (BTG) ölçümleri ile trombosit aktivasyonu ve bu aktivasyonun klinik önemi değerlendirildi. Kontrol grubu olarak aynı yaşlarda 30 sağlıklı kişi alındı. Kontrollerden bir kez, AMI olanlardan da 1, 2, 3, 4, 7 ve 14. günlerde toplam 6 kez alınan kan örneklerinde BTG ölçümleri yapıldı. AMI'nde tüm günlerde ortalama BTG değerlerinin kontrol ortalamasından önemli derecede yüksek olduğu ($p < 0,005$) ve bu yüksekliğin 3. gün en belirgin bulunduğu gözlemlendi. Günlere göre tek tek değerlendirildiğinde, BTG düzeylerinin değişik derecelerde bulunduğu ve 2 hastada hiç yükselme olmadığı görüldü. BTG düzeyleri ile klinik bulgular ilişkisi göstermedi. Sonuçta, AMI'nde trombosit aktivitesinin BTG tayini ile gösterilmesinin ve aktivitenin derecesinin klinik bir anlamı olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, beta-tromboglobulin

Trombositlerin ateroskleroz ve arteriyel trombozda önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (1). Koroner arter hastalığı olan bazı hastalarda trombosit yaşam süresinin kısalması, trombotik eğilim olduğu, trombosit adezivitesinde artma ve anormal trombosit aktivasyonu bulunduğu bildirilmektedir (2-4). Beta-tromboglobulin (BTG), trombositler aktif olduğunda dolaşıma salgılanan, trombositlere özgül bir proteindir (5). Periferik damar hastalığı, derin ven trombozu, yapay kalp kapakları olanlarda, damar komplikasyonlu diabetiklerde ve kronik böbrek yetmezliğinde BTG düzeyleri yüksek bulunmuştur (6-9). Akut miyokard infarktüsünde (AMI) de değişik zamanlarda BTG düzeyleri ölçülerek trombosit aktivitesi araştırılmış

ancak elde edilen sonuçlarla bu konuda bir fikir birliği oluşturulamamıştır (3, 4, 10).

Çalışmamızda da AMI'nde, seri olarak BTG tayinleri yapılarak trombosit aktivitesi ve bu aktivitenin klinik bir önemi olup olmadığı değerlendirildi.

MATERYEL VE METOD

Çalışma 30 sağlıklı kişi ile AMI olan 15 hastayı kapsamaktadır. AMI tanısı, klasik göğüs ağrısı öyküsü, EKG'de transmural AMI için tipik ORS, ST segment ve T dalgası değişikliklerinin varlığı ve SGOT enziminde en az 2 kez yükselmesinin bulunması ile konuldu. Çalışmaya, daha önce MI geçirmemiş, ağrı ile kliniğe geliş arasında 24 saatten fazla zaman geçmemiş olanlar, BTG düzeyini etkileyecek hastalığı bulunmayanlar, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanmayan ve klinik değerlendirmede Killip I sınıfında olanlar alındı. Bu grupta yaş ortalaması 52.1 ± 14.3 olan 14 erkek ve 1 kadın hasta bulunuyordu. Yirmi yaş ortalaması 52.5 ± 13.8 idi. Sağlıklı kişilerden bir kez, AMI olanlardan da, ilki ağrıdan sonra ilk 24 saat içinde olmak üzere, 2, 3, 4, 7 ve 14. günlerde toplam 6 kez kan örneği alınarak BTG ve trombosit tayinleri yapıldı. Günlük klinik ve elektrokardiyografik değişiklikler izlendi. Çalışmada kullanılan BTG radioimmunosay (RIA) kitleri ve kan örneklerinin konulacağı özel tüpler "The Radiochemical Centre, Amersham" İngiltere'den sağlandı. BTG düzeyleri, Ludlam ve Cash (11) tarafından tanımlanan yöntemle uygun olarak RIA ile ölçüldü.

Damar travması yapmamaya özen göstererek, turnike kullanmadan 20 G iğne ile antekübital venden alınan ilk kan örneği silikonize tüpe konularak trombosit tayini için kullanıldı. Aynı yerden ikinci enjektöre alınan 2,5 ml kan örneği de daha önce soğutulmuş, içinde antitrombosit ve antikoagülan madde olan özel tüplere konuldu. Örnekler buzlu su içinde ortalama 1 saat bekletildikten sonra, yarım saat $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 300 devirde santrifüj edildi. Santrifüjden sonra tüpün üstünde bulunan trombositten fakir plazmadan 0.5 ml alınarak "polystyrene" tüplere konuldu ve BTG tayini yapılınca kadar -20°C 'de saklandı. Trombosit

Alındığı tarih: 27 Ağustos 1990

sayımı Brecher ve Cronkite (12 nolu kaynak içinde) yöntemi ile gerçekleştirildi.

Kontrol ve hasta grubunda BTG ve trombosit değerleri ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı. Ortalamalar arasındaki fark t testi ile incelendi. BTG değerleri ile trombosit sayıları arasındaki ilişki korelasyon katsayısı hesaplanarak değerlendirildi.

BULGULAR

AMİ olan hastaların özellikleri ile BTG değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda normal BTG değerini anormalden ayırmak için, sağlıklı kişilerde elde edilen ortalama değere (32.3 ± 20.9 ng/ml) iki standart sapma eklendi ve bulunan 74.1 ng/ml'nin üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi. Birinci gün yedi, 2. gün yedi, 3. gün dört, 7. gün beş ve 14. gün de her 5 hastada BTG değerleri normalin üzerinde idi. İki hastada, 6 kez alınan kan örneklerinin hiçbirinde BTG yüksek olarak bulunmadı. Diğer hastalarda en yüksek BTG değerleri 1,2 ve 3. günlerde elde edildi. Ortalama BTG değerleri incelendiğinde, en yüksek düzeyin 3. günde bulunduğu görüldü. Bundan sonraki günlerde ortalama BTG değerlerinde azalma oldu. Ancak kontrol ortalaması ile karşılaştırıldığında, günlere göre, hastaların BTG ortalamaları daima anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$ ve $p < 0.005$) (Tablo 2). Hastaların kardiyak fonk-

siyonlarında klinik olarak 14 gün boyunca bir değişiklik olmadı ve hepsi bu sürede başlangıçtaki gibi Killip I sınıfında kaldılar. Bir hastada (olgu 3) 4. gün nodal ritim, bir hastada (olgu 6) yine 4. gün Mobitz Tip I A-V Blok, 7. gün sık ventriküler extrasistoller ve ventriküler taşikardi nöbetleri ortaya çıktı. Bu hastalarda, aynı günlerde BTG değerleri normaldi. On üçüncü gün paroksizmal supraventriküler taşikardi gelişen bir hastada (olgu 8) ise 1. gün dışında tüm BTG değerleri yüksekti. Ortalama trombosit değerlerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Trombosit sayıları ile BTG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edildi.

Tablo 2. Kontrol grubu ile hastalarda günlere göre ortalama BTG değerlerinin karşılaştırılması (\pm standart sapma)

Akut Mİ. infarktüsü günleri	BTG (ng/ml)
1	76.0 \pm 44.2*
2	92.3 \pm 60.7*
3	108.8 \pm 68.1*
4	66.0 \pm 47.4**
7	62.3 \pm 37.1**
14	59.8 \pm 33.7**
Kontrol	32.3 \pm 20.9

*: $p < 0.001$ **: $p < 0.005$

Tablo 1. Hastaların özellikleri ve BTG değerleri

No	Cins	Yaş	İnfarktüs yeri	Günlere göre BTG (ng/ml)					
				1	2	3	4	7	14
1	E	52	İnferiyor	69	72	118	70	80	75
2	E	54	İnferiyor	118	109	73	79	119	81
3	E	68	İnferiyor	96	73	106	72	65	78
4	E	49	Anteroseptal	81	158	104	73	69	68
5	E	41	Anteriyor	102	81	81	82	47	26
6	E	38	İnferiyor	80	66	86	32	46	42
7	E	56	İnferiyor	71	120	66	47	51	41
8	E	65	İnferiyor	46	129	275	119	95	82
9	E	36	Anteroseptal	75	53	65	66	23	27
10	E	42	Anteroseptal	44	220	75	57	82	63
11	E	56	İnferiyor	66	64	182	44	58	48
12	E	56	Anteroseptal	56	13	52	19	30	22
13	E	71	İnferiyor	18	16	114	13	13	35
14	E	23	İnferiyor	19	27	15	15	15	Y
15	K	75	Anteroseptal	200	189	220	202	142	150

Y: Yapılmadı

TARTIŞMA

Koroner aterosklerozun doğal seyri sırasında değişik evrelerde trombositlerin rol oynadığı ve çeşitli yollarla iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarını oluşturduğu bilinmektedir (1). Zedelenmiş damar duvarına trombositlerin adhezyon ile başlayan olay primer ve sekonder trombosit agregasyonu ile devam eder ve sonuçta damar duvarını daraltan veya tamamen tıkayan trombosit tıkaçı oluşur. Ancak miyokard infarktüsünün ortaya çıkışında trombositlerin ve trombüsün tek neden olduğu söylenemez. Trombositler aktif olduklarında dolaşıma salgıladıkları proteinlerden biri BTG'dir (5). Plazma BTG düzeyinin saptanması ile trombositlerin aktif olup olmadıkları invitro olarak değerlendirilebilmektedir (6,11).

Koroner arter hastalığı olanlarda trombositlerin rolü araştırılmış ve bazı hastalarda trombosit yaşam süresinin kısaldığı ve anormal trombosit aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (2). Gallino ve ark. (13) stable ve unstable anginada, BTG ölçümleri ile trombosit aktivasyonunu araştırmışlar ve unstable anginada daha yüksek BTG değerleri elde etmişlerdir. Bu araştırmacılar, koroner damarlarda anatomik darlığın derecesinden ziyade, BTG tayini sırasında iskeminin derecesinin önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada, BTG'nin unstable anginada hafifçe yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin anlamlı olmadığı ve BTG ölçümleri ile tanıya gidilemeyeceği belirtilmiştir (14).

İstirahatte anginası olanlarda ve unstable anginalı hastalarda spontan iskemi sırasında trombosit aktivasyonu olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16). Strauses ve ark. (17) ise egzersizle ortaya çıkan miyokard iskemisinin trombosit aktivasyonu ile birlikte olmadığını, platet faktör 4 ve BTG ölçümleri ile göstermişler ve daha önceki araştırmalarda yüksek bulunan değerlerin metodun güçlüklerine bağlı olduğunu vurgulamışlardır.

AMI geçiren hastalarda da değişik zamanlarda BTG ölçümleri ile trombosit aktivitesi araştırılmıştır (3,4). AMI'nde plazma BTG değerleri ve bunun klinik önemi konusunda fikir birliği yoktur. Rasi ve ark. (3). AMI olan hastaların % 50 kadarında BTG değerlerini yüksek bulmuş ve bu yüksekliğin ilk 3 günde düzenli bir şekilde azaldığını tesbit etmiş ve

ayrıca en yüksek BTG değerlerinin klinik durumları ağır olan hastalarda ölçüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda ilk gün BTG değerini yüksek bulduğumuz hasta sayısı 7'dir (% 46.6) ve bu bulgumuz Rasi ve ark.'ın (3) ile uyum göstermektedir. Ancak bizim grubumuzda, klinik durumları aynı olan ve komplikasyonları bulunmayan hastalarda değişik BTG düzeyleri saptanmış ve klinik bulgular ile BTG düzeyleri arasında bir ilişki dikkati çekmemiştir. O'Brain ve ark. (18) ise AMI'nde BTG değerlerinin genellikle normal olduğunu ve nadiren çok yüksek değerler elde edildiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada da AMI, tekrarlayan göğüs ağrıları ve sol ventrikül trombüsleri olan hastalarda dahi BTG değerlerinin normal olarak ölçülebildiği gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda 14 günlük sürede BTG düzeyleri hiç yüksek bulunmayan 2 hasta vardır. Bu durumda, AMI'nün ayırıcı tanısında BTG düzeylerinin ölçülmesinin bir önemi olmadığı ortaya çıkmaktadır. Pumphrey ve Dawes (20), plazma BTG düzeylerinin ölçülmesi ile akut koroner oklüzyonu ile akut iskeminin ayırımının yapılamayacağı bildirmişlerdir. Sonuç olarak, AMI'nde trombosit aktivitesinin BTG yöntemi ile gösterilmesinin ve bu aktivitenin derecesinin, klinik gidiş ve erken prognoz tahmin edilmesi açısından bir anlamı olmadığı ve BTG tayininin AMI'nde trombosit aktivitesinin BTG yöntemi ile gösterilmesinin ve bu aktivitenin derecesinin, klinik gidiş ve erken prognoz tahmin edilmesi açısından bir anlamı olmadığı ve BTG tayininin AMI tanısında da yardımcı olamayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 295: 420, 1976
2. Rubenstein MD, Wall RT, Baim DS, Harrison DC: U Platelet activation in clinical coronary artery disease and spasm. Am Heart J 102: 363, 1981
3. Rasi V, Torstila I, Ikkala E: β -thromboglobulin in acute myocardial infarction. Acta Med Scand (Suppl) 642: 85, 1980
4. Smitherman TC, Millam M, Woo J, Wilkerson JT, Frenkel EP: Elevated beta thromboglobulin in peripheral venous blood of patients with acute myocardial ischemia: Direct evidence for enhanced platelet reactivity in vivo. Am J Cardiol 48: 395, 1981
5. Moore S, Pepper DS, Cash JD: The isola-

tion and characterisation of a platelet-specific β -globulin (B-thromboglobulin) and the detection of antiplasmin released from thrombin-aggregated washed human platelets. *Biochim Biophys Acta* 379: 360, 1975

6. Cella G, Zahavi J, De Haas HA, Kakkar VV: β -Thromboglobulin, platelet production time and platelet function in vascular disease. *Brit J Haematol* 43: 127, 1979

7. Preston FE, Ward JD, Marcola BH, Porter NR, Timperley WR, O'Malley BC: Elevated β -thromboglobulin levels and circulating platelet aggregates in diabetic microangiopathy. *Lancet* 1: 238, 1978

8. Anderton JL, Fananapazir L, Dawes J: Urinary β -Thromboglobulin in essential hypertension. *Brit J Haematol* 44: 307, 1980

9. Yeşildağ O, Dündar S, Uğurlu Ş, Kes S, Oto A, Kirazlı Ş: Romatizmal kalp ve koroner arter hastalarında plazma β -tromboglobulin ve trombosit faktör 4. *Türk Kardiol Dem Arş.* 18: 166, 1990

10. Hulsteijn H, Kolff J, Briet E, et al: Fibrinopeptide A and beta thromboglobulin in patients with angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 107: 39, 1984

11. Ludlam CA, Cash JD: Studies on the liberation of B-thromboglobulin from human platelets in vitro. *Brit Haematol* 33: 239, 1976

12. Bauer JD: Numerical evaluation of red blood cells, white blood cells and platelets. S Frankel, S Reitman, AC Sonnenwirth (eds) *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. St. Lois, C.V. Mosby Co. 1970. P. 483

13. Gallino A, Haerberli A, Baur HR, Straub PW: Fibrin formation and platelet aggregation in patients with severe coronary artery disease: relationship with the degree of myocardial ischemia. *Circulation* 72: 27, 1985

14. Theroux P, Latour JG, Gauthier CL, De Lara J: Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation* 75: 156, 1987

15. De Caterina R, Gazzetti P, Mazzone A, Marzilli M, L'Abbate A: Platelet activation in angina at rest. Evidence by paired measurement of plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4. *Eur Heart J* 9: 913, 1988

16. Fitzgerald DJ, Louis Roy MB, Catella F, Fitzgerald GA: Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 315: 983, 1986

17. Strauss WE, Cella G, Parisi AF, Sahara AA: Serial studies of platelet factor 4 patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 110: 293, 1985

18. O'Brain JR, Etherington MD, Shuttleworth R: B-Thromboglobulin and heparin-neutralising activity test in clinical conditions. *Lancet* 1: 1153, 1977

19. Jaffe AS, Lee RG, Perez JE, Geltman EM, Wilner GO, Sobel BE: Lack of elevation of platelet factor IV in plasma from patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 4: 653, 1984

20. Pumphrey CW, Dawes J: Plasma beta-thromboglobulin as a measure of platelet activity. Effect of risk factors and findings in ischemic heart disease and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 50: 1258, 1982