



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE
PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM SONRASI
TIMI FRAME COUNT - ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murathan KÜÇÜK

Antalya, 2008



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE
PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM SONRASI
TIMI FRAME COUNT - ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murathan KÜÇÜK

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin ve eğitimimin gerçekleşmesindeki desteğinden dolayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanı Doç. Dr. Aytül Belgi Yıldırım'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Necmi Değer, Prof. Dr. A. Selim Yalçinkaya, Prof. Dr. Mehmet Kabukçu, Doç. Dr. Hüseyin Yılmaz, Doç. Dr. İbrahim Demir, Doç. Dr. Cengiz Ermiş'e teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcından bitimine kadar olan süreçte her aşamada destek olan Yrd. Doç. Dr. İbrahim Başarıcı'ya teşekkür ederim.

Ayrıca, tez verilerinin toplanmasında yardımını esirgemeyen Dr. Barış Akdemir, Dr. Burcu Çağlar, Dr. Serkan Karakaş, Dr. İbrahim Yaman, Dr. Atakan Yanıkoğlu'na, tezimin haricinde yapmış olduğum çalışmalarda hastalardan kan alma işleminde yardımcı olan Dudu Yanık'a ve dosyaların arşivden çıkarılmasına yardımcı olan Kadriye Gilik'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım hoşgörülü, sevgi dolu tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personel olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma en içten duygularla teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan anneme ve babama, her an desteğini yanımda hissettiğim eşime sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner arter hastalığı	3
2.2. Aterozkleroz	4
2.3. Akut miyokard infarktüsü	17
2.3.1. Fizyopatoloji	17
2.3.2. Vulnerabl plak	18
2.4. No-reflow fenomeni	21
2.5. Trombositler	24
2.6. Ortalama trombosit hacmi	25
2.6.1. Ortalama trombosit hacminin klinik yararları	26
2.6.2. Trombositler ve iskemik kalp hastalıkları	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta grupları	28
3.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri	30
3.2.1. Laboratuvar yöntemleri	30
3.2.2. Görüntüleme yöntemleri	30
3.2.3. İstatistiksel yöntemler	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADP	Adenosine diphosphate
ARB	Angiotensin reseptör blokör
bFGF	Fibroblast growth factor
BNP	Brain natriüretik peptit
CRP	C-reaktive protein
CSF	Colony stimulating factor
COX-2	Cyclooxygenase-2
EGF	Endothelial growth factor
ELAM-1	Endothelial leukocyte adhesion molecule-1
GP	Glikoprotein
HB-EGF	Heparin binding endothelial growth factor
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IFN-γ	Interferon- γ :
IGF	Insulin like growth factor
IL-1, -2, -6, -18	Interleukin-1, -2, -6, -18
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor
MMP	Matrix metalloproteinase
MPV	Mean platelet volume
NO	Nitric oxide
PAI-1	Plazminogen activator inhibitor-1
PDGF	Platelet derived growth factor
PF4	Platelet faktör 4
PG	Prostaglandin
PGI2	Prostaglandin I2
PKG	Perkütan girişim

PSGL-1	P-selectin glycoprotein ligand-1
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
STYMI	ST yükselmeli miyokard infarktüsü
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri
TFC	Tımı frame count
TGF-β	Transforming growth factor- β
TNF-α, -β	Tumor necrosis factor- α , - β
TxA2	Thromboxane-A2
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
Vwf	Von Willebrand factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Plak rüptürü ve trombüs gelişimi	18
4.1 Hastaların major kardiyovasküler risk faktörleri	33
4.2 Hastaların kardiyovasküler hastalık öyküsü	33
4.3 Gruplara göre infarktüs lokalizasyonları	36
4.4 İnfarkttan sorumlu arter	38
4.5 Uygulanan girişimsel tedavi	38
4.6 İşlem öncesi ve sonrası TIMI akımlar	40
4.7 Hastaların çıkış reçetelerindeki ilaçlar	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 Hastaların temel klinik özellikleri	32
4.2 Hastaların laboratuvar bulguları	34
4.3 Normal ve yüksek MPV' si olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	35
4.4 Gruplara göre hastaların Killip sınıflaması	36
4.5 Gruplara göre hastaların tek veya çok damar hastalığına göre dağılım oranları	37
4.6 Gruplara göre anjiyografik işlem başarı oranları	39
4.7 Gruplara göre işlem sırasında No-reflow gelişim oranları	39
4.8 Normal ve Yüksek MPV'li grupta "TFC" değerlerinin karşılaştırılması	41
4.9 Gruplara göre hastane içi kayıp oranları	42
4.10 Gruplara göre hastane içi komplike seyir ve kayıp oranları	42
4.11 Gruplara göre takipte ölüm oranları	44

1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanaklarına bağlı olarak daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı artmaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenemeyen veya geciktirilebilen bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların muhtemelen en sık karşılaşılan örneğidir (1). Yaş, cinsiyet, sigara içimi, aile öyküsü, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi endojen ve eksojen faktörlerin herbiri koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir bölümünü açıklamaktadır. Bireylerin kesin riskini hesaplayabilmek için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır.

Trombosit ve beyaz kan hücreleri, damar duvarındaki endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterogenezin önemli bileşenleridir (2). Kararsız anjina pectoris, akut miyokard infarktüs ve ani kalp ölümünden oluşan akut iskemik sendromlara koroner arterlerde oluşan trombüs neden olmaktadır. Trombüs oluşumuna yol açan aterosklerotik plakta gelişen rüptür ya da ülserasyondur. Bundan sonra trombositlerin aktivasyonu çok önemli bir rol oynar (2,3). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombüs oluşumunu, koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla stabil bir koroner fibrin-trombüs gelişimi izler (2). Dolaşımdaki trombositler boyut, yoğunluk ve reaktivite açısından heterojendir. Artmış trombosit reaktivitesi kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. Trombosit boyut değişikliği, trombosit yıkım hızı arttığında, trombosit üretiminin artışı ile birlikte olan megakaryosit hacim artışıyla olmaktadır (4). Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve artmış trombotik potansiyele sahiptir (2,3,5). Bu trombositler yüksek düzeyde P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülan yüzey proteinleri salgılar (3).

Bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı ve akut miyokard infarktüsünde ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir (3,6,7). Akut miyokard infarktüsü sonrası yapılan kemik iliği biyopsilerinde megakaryositlerin ortalama sitoplazma hacminin arttığı saptanmıştır (8). Artmış ortalama trombosit hacminin biyolojik ve prognostik değeri halen tartışmalıdır ve trombositlerin büyüklüğündeki artışın nedenleri tam olarak açıklanmamıştır. Trombosit morfoloji ve fizyolojisi öncü hücre olan megakaryositlerin parçalanması sırasında belirlenmektedir. Nedeni açıklanmamış olsa da artmış megakaryosit hacmi trombosit hacminde artışla ilişkili saptanmıştır (4).

Bu alışma ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü (STYMI) ile başvuran hastaların başvuru anındaki MPV değerlerinin, primer perkütan girişim sonrası miyokardiyal perfüzyonu belirlemede objektif bir veri olarak kullanılan TIMI frame count (TFC)' a etkisini belirlemek ve hastane içi komplikasyon-ölüm ve taburculuk sonrası takiplerinde gelişen ölüm oranlarına etkisini ortaya çıkarmak için tasarlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, mortalite ve morbidite oranları düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Son yıllarda Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner kalp hastalığı mortalitesinde düşme olmasına karşın bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1 milyon kişi akut miyokard infarktüsü geçirmektedir (9). Tüm akut miyokard infarktüsü olgularında sebep koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Yaşayan miyokard infarktüsü olgularının yaklaşık 2/3'ünde ise tam iyileşme sağlanamamaktadır (10).

Koroner arter hastalığı genellikle iş kariyeri edinilen yaşlarda oluşur. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; koroner arter hastalığından ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (10). Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir (11). Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde binde 5.1, kadınlarda ise 3.3'tür. Bu sayılar ülkemizi Avrupa ülkeleri arasında en yüksek sıralara oturtmaktadır. Yine resmi veriler ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiğinde ülkemizde tüm ölümlerin %45'i kalp damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalığından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere göre ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir.

Risk faktörlerinin azaltılması, koroner arter hastalığının sebep olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için yapılması gereken en önemli klinik yaklaşımdır. Epidemiyolojik çalışmalar, dislipidemi, hipertansiyon ve tütün kullanımı gibi risk faktörlerinin sinerjistik rol oynadığını göstermiştir. Risk faktörlerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi ilkesinin temelinde, kişiye bağlı ve

çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde istatistiksel riski arttırması yatmaktadır. Bu faktörlerin düzeltilmesi ise riski azaltır.

Koroner arter hastalığındaki major risk faktörleri yaş, dislipidemi, hipertansiyon, tütün kullanımı ve diyabetes mellitustur. Diğer risk faktörleri; fiziksel hareket azlığı, obezite, aile anamnezi, cinsiyet, hemostatik faktörler, homosisteinemi, alkol kullanımı, psikolojik faktörlerdir. Risk faktörlerini tanımak koroner arter hastalığı riskini azaltmak için olanak sağlar. Düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması tedavi etkinliğini artırır. Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri; sigara içimi, hipertansiyon, şişmanlık, trigliserid yüksekliği ve bunlarla ilişkili olan Yüksek Dansteli Lipoprotein (HDL kolesterol) düzeyi düşüklüğüdür.

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, orta ve büyük boy arterlerin subintimal tabakasının yama şeklinde kalınlaşması ve lümene doğru ilerlemesi ile karakterize bir hastalıktır (12). Miyokard infarktüsü, inme, gangren ve ekstremitelerde fonksiyon kaybı gibi hastalıkların birinci derece nedenidir (13).

Aterosklerotik plak üç majör komponente sahiptir. Birincisi başlıca aktif makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücrelerinden oluşan hücresel elemanlardır. İkincisi konnektif doku matriksi ve ekstrasellüler lipidlerdir. Üçüncüsü ise makrofajlarda birikerek onları köpük hücrelerine çeviren intrasellüler lipiddir. Placı çevreleyen fibröz kılıf, konnektif doku elemanlarından oluşur (12,13,14).

Aterosklerotik plak oluşumu ve çatlaması, kronik inflamatuvar bir olaydır (12,15,16). Makrofajlara dönüşecek olan monositler ve T-lenfositler, arteriyel subendoteliyal bölgeye giren asıl inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler subendotelial alana girdikten sonra ateroskleroz üç aşamada gelişir: Düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin proliferasyonu, elastik fibriller, kollajen ve proteoglikanlardan oluşan konnektif doku matriksinin düz kas sentezi ve lipidlerin matrikste ve hücrelerde birikmesi. Monosit/makrofaj, T-lenfositler ve düz kas hücreleri, hasarı indükleyen sitokin ve büyüme faktörlerinin esas kaynağıdır. Biriken kanıtlar, monosit kaynaklı makrofajların ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermiştir (12,13,16,17,18).

Ateroskleroz ilk aşamada endotel fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (12). Endotelin çeşitli fonksiyonları vardır: 1) Nontrombojenik yüzey sağlamak, 2) Maddelerin arter duvarına geçişinde bariyer sağlamak, 3) NO, prostasiklin ve endotelin gibi moleküllerin salınımını yaparak damar tonusunu ayarlamak, 4) Büyüme faktörleri ve sitokinlerin düzenlenmesi, 5) Bazal membrandaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığını sağlamak, 6) Lökosit adezyonu için uygun olmayan yüzey sağlamak, 7) Arter duvarına geçmiş lipoproteinlerin modifikasyonu. Bunlardan bir veya daha fazlasının bozulması, endotel disfonksiyonunun ilk belirtilerini oluşturur (13). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, sigara ve obezite gibi nedenlere bağlı olarak arterlerin özellikle dallanma noktalarında türbülant akıma cevap olarak meydana gelen hasar, endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotel disfonksiyonunun belirtileri, lipoproteinlerin arter duvarına geçişi ve endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonudur (12,13). Sağlam ve aktive olmamış endotel, COX-2, prostoglandin-I₂ ve prostanoid sentetik sistemler aracılığı ile trombosit adezyonunu engeller. Ancak inflamasyona uğramış endotel hücreleri trombosit adezyonu için uygun hale gelir (19).

Ateroskleroz gelişimi erken dönemde trombositler tarafından tetiklenmektedir. Trombositler hemostazdaki ve tromboz gelişimindeki rollerine ek olarak inflamatuvar cevabı düzenleyerek ateroskleroz gelişiminde de anahtar rol oynar. Hiperkolesterolemik farelerle yapılan bir çalışmada lezyon saptanmadan önce endotele trombosit adezyonunun olduğu gösterilmiştir. Trombosit -endotel adezyonu yüksek "shear" stres varlığında bile olmaktadır. Trombositler ve endotel hücreleri salgıladıkları birbirini ile ilişkili kemotaktik maddeler aracılığı ile monositlerin endotele adezyonunu artırır. Bunun ateroskleroz gelişiminde ilk aşama olduğu düşünülmektedir (19,20,21).

Trombositlerin sağlam endotele adezyonu çok basamaklıdır. Trombosit-endotel etkileşimi selektin ve integrinler aracılığı ile olmaktadır. Trombositler ile endotel arasında olan başlangıçtaki etkileşim trombosit ve endoteldeki P- ve E-selektinler aracılığı ile olur. Trombositlerdeki PSGL-1 ve glikoprotein Ib/V/IX, endotel hücrelerindeki P-selektin ile bağlanır. Fakat bu ilişki stabil bir adezyon için yarıdır. Trombositlerdeki PSGL-1/glikoproteinIb ile endoteldeki P-selektin

etkileşimi ile başlayan zayıf endotel-trombosit adezyonu, $\beta 3$ -integrinlerle ($\alpha \text{IIb}/\beta 3$ ve $\alpha \text{V}/\beta 3$) devam ederek kalıcı adezyon sağlanır (19,20).

Endotelden salgılanan vWF de trombositlerin endotele adezyonunda rol oynar. Theilmeier tarafından yapılan çalışmada, lezyon gelişimine eğilimli yerlerde P-selektin ve glikoproteinIb'nin yanısıra vWF'nin de trombosit adezyonuna aracılık ettiği görülmüştür. vWF ve glikoprotein Ib'nin vWF bağlayan kısmının inhibisyonu, glikoprotein Ib'ye bağlı trombosit adezyonunun çok az bir kısmının vWF'den bağımsız olduğunu düşündürmüştür (20).

Trombositlerin kemokinlerle aktivasyonu trombin, ADP ve kollajene bağlıdır. Aterosklerotik plakta bulunan stromal cell-derived factor-1 α ve fraktalkin' in trombosit adezyon ve agregasyonunu uyardığı gösterilmiştir (21). Trombositler endotel adezyonu ile aktive olur ve degranülasyon ile fibrinojen, fibronektin, vWF, trombospondin, vitronektin, Pselektin ve glikoprotein IIb/IIIa gibi adezyon moleküllerini, PDGF, TGF- β , EGF ve bFGF gibi büyüme faktörlerini, RANTES, trombosit faktör 4 ve epitelial nötrofil aktive edici protein-78 gibi kemokinleri, IL-1 β , CD40 ligand ve beta tromboglobulin gibi sitokin benzeri faktörleri, FV, FXI, PAI-1, plazminojen ve protein S gibi koagülasyon faktörlerini çevreye salgılar. Bu proteinler hücre adezyonu, agregasyonu, kemotaksisi, hücre yaşamı ve proliferasyonu, koagülasyon ve fibrinolizisi gibi biyolojik olayları düzenleyerek inflamatuvar olayları ve hücre toplanmasını artırır. Böylece endoteli kemotaktik, adeziv ve proteolitik hale getirir. Endotelde meydana gelen değişiklikler, monosit kemotaksisi, adezyonu ve inflamasyon alanına migrasyonu destekler (19).

İntermittan olarak aktive trombosit enjeksiyonunun mononükleer hücre toplanmasını arttırarak aterosklerotik lezyon gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir (21). Trombositler IL-1 β aracılığı ile endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve endotelial MCP-1 sekresyonunu artırır. Hem kemokin salınımı, hem de adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki bu artış, monositlerin inflamasyon dokusuna toplanmasını sağlar (19). MCP-1 ve ICAM-1 gibi erken inflamatuvar maddelerin ekspresyonu, NF- κ B aktivasyonunu ve dolayısı ile NF- κ B'ye bağımlı kemokinlerin gen transkripsiyonunu uyarır. Trombosit ile uyarılan NF- κ B aktivasyonu, IL-1 β antagonistleri ile azaltılabilir (19,21,22). Benzer

mekanizma ile trombositlerin düz kas hücresine bağlanması, düz kas hücresinin MCP-1 sekresyonunu artırır. Düz kas hücreleri salgıladıkları kemokinler aracılığı ile monosit toplanması yanısıra trombosit aktivasyonunu da uyarır (21).

Trombositler endotele bağlanınca -lökosit kemoatraksiyonu yolu ile trombosit aktivating factor ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α aracılığı ile inflamasyonu başlatır. TGF- β , PDGF ve serotonin aracılığı ile düz kas proliferasyonunu uyarır ve MMP-2 aracılığı ile matriks degradasyonuna neden olur (19).

Trombositlerin alfa granüllerinde depolanan ve aktivasyon sonrası en bol salgılanan protein olan trombosit faktör-4'ün çeşitli fonksiyonları vardır. Trombosit faktör-4, monositlerin toplanmasını ve makrofajlara dönüşmesini uyarır. Ayrıca LDL'nin reseptörleri tarafından degradasyonunu engelleyerek LDL birikimini, oksidasyonunu, okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınımı ve makrofaj içinde esterifikasyonunu artırır. Trombosit faktör-4'ün aterosklerotik lezyonlarda bulunması erken dönemde makrofajlar ile, ileri dönemde ise köpük hücreleri ile ilişkili olması, trombosit faktör-4'ün lokal olarak aktive olan trombositlerden salgılanıp damar duvarına girerek vasküler inflamasyonu ve aterogenezi başlattığı görüşünü destekler (19,21,22).

Trombosit aktivasyonunu takiben trombosit yüzeyinde CD40 ligandı hızla eksprese edilir. CD40 ligandının ekspresyonu da endotelde inflamatuvar cevabı uyarır. Endoteldeki CD40'ın aktive trombosit yüzeyindeki CD40 ligandı ile bağlanması, nötrofil ve monositler için birinci derece kemoatraktan olan IL-8 ve MCP-1'in salınımını uyarır (19,21). Ayrıca ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin endotelde ekspresyonunu uyarır. Endotel, düz kas ve makrofajlarda CD40 ligasyonu, MMPlerin salınımını başlatır. Endotelden MMP-9 salınımı fibrinojen reseptörü glikoprotein IIb/IIIa ve CD 40 ligandı aracılığı ile olur. Diğer trombosit agonistleri olmasa bile sadece glikoprotein IIb/IIIa ile olan endotel etkileşimi, trombositlerden CD40 ligandı salınımı gerçekleştirir. Bu da trombosit kaynaklı proinflamatuvar mediatörlerin salınımının glikoprotein IIb/IIIa aracılı adezyona bağlı olduğunu düşündürür (19).

Trombositler aktive olduklarında dolaşımdaki lökositlerle de agrege olur. Endotel yüzeyine gelen trombositler, lökosit toplanması için uygun bir yüzey

oluşturur. Lökositler, trombositlere PSGL-1-P-selektin aracılığı ile bağlanır (19,22). Daha sonra da Mac- 1 (CD11b/CD18, $\alpha M/\beta 2$)'in glikoprotein-1b, JAM-3, ICAM-2 ve glikoprotein IIb/IIIa (fibrinojen aracılı) ile ilişkisi sonucu kalıcı adezyon gerçekleşir. Lökosit-trombosit bağlanması, monositlerde inflamatuvar kaskadın başlamasına yol açar (19). Trombosit kaynaklı mikropartiküllerdeki P-selektin monositleri kaplayarak aterosklerotik lezyonlara doğru göçe (migrasyon) neden olur. İnvitro olarak monosit hücrelerin trombosit ile kompleks oluşturduğunda endotel adezyonunun daha kolay olduğu gösterilmiştir (22). Aktive trombositlerin monositlerle olan etkileşimi trombosit kaynaklı kemokinler RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted-aktivasyonla regüle edilen, normal T hücresi ekspresyonu ve sekresyonu) ve PF4'ün salınımını uyarır (21).

RANTES trombositlerden salındıktan sonra aktive olmuş endotel hücrelerinin üzerine geçer. RANTES P-selektin aracılığı ile monositlerin inflamasyon dokusunda toplanmasını artırır (19,21).

Dolaşımdaki monositlerin ve T-lenfositlerin endotele adhezyonu, ateroskleroz gelişiminde ilk basamaklardan biridir (17,22). Aterogenezde ve plağın destabilizasyonunda arter duvarına lökosit göçü önemli rol oynar. Hücrelerarası etkileşim, aterosklerozun erken aşamalarından fibröz plak gelişimine kadar olan tüm aşamalarda görülür (23). Adezyondan sonra bu hücreler endotel hücrelerinin arasından geçerek intima tabakasına ulaşır. Takiben monositlerin makrofajlara dönüşümü ve içinde lipidlerin birikmesi ile köpük hücrelerine dönüşümü sonucu yağlı çizgiler oluşur. Yağlı çizgiler aterosklerozun tanımlanabilen en erken lezyonudur (12,13,16). Hayvan çalışmaları, yağlı çizgilerin aterosklerozun ara aşama (makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşan) ve ileri aşama (tıkayıcı fibröz plak) lezyonlarının öncüsü olduğunu göstermiştir (12,13). Devam eden hücre birikimi ve proliferasyonu fibröz plak oluşumuna neden olur (13).

Genel olarak aterosklerotik lezyonlarda nötrofillerin bulunmadığı kabul edilir. Okside LDL, G-protein bağımlı cAMP yapımını arttırarak monosit adezyon moleküllerinin yapımını uyarır. Ancak artmış cAMP, ELAM-1 adlı nötrofil adezyon moleküllerinin yapımını azaltır. Bunun sonucunda monosit toplanmasını

ve köpük hücrelerine dönüşümü arttırırken, nötrofillerin toplanmasını inhibe eder (13). Eriksson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önceki bilgilerin aksine aterosklerotik plakta nötrofiller de saptanmıştır. Lökosit-endotel iletişimi hücresel adezyon molekülleri aracılığı ile lökosit ve endotel hücre fonksiyonlarını etkileyebilir. Nötrofil yaşam süresinin kısa olması nedeniyle, inflamasyonda az miktarda nötrofil bile plağa belirgin bir nötrofil invazyonunu yansıtabilir (23).

Ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıklar, inflamasyon odağına lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir (22). Lökositlerin endotele adezyonu ve subendotelyal bölgeye göçü, aterosklerozun patogeneğinde erken dönemde yer alan kritik olaylardır (24). Lökositlerin endotele bağlanması ve dolaşımdan inflamasyon alanına göçü, lökosit ve endotelde bulunan protein yapılı 2 grup adezyon molekülü aracılığı ile olur. Bunlar selektinler ve immünglobülin ailesine ait adezyon molekülleridir (17,23,25). Aterosklerozda endotelde P-selektin, E-selektin, L-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış gözlenmiştir (15,26).

En büyük selektin olan P-selektin, trombositlerin α -granüllerinin membranlarında ve endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde depo edilir. Trombin, histamin, hipoksi gibi inflamatuvar mediatörlerle uyarı sonucu vWF ile birlikte endotel yüzeyine eksprese olur. IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler, trombin, lipopolisakkaritler, okside LDL ve oksijen radikalleri P-selektin ekspresyonunu arttırır. Benzer şekilde trombositlerin adenosin ve epinefrin gibi maddeler ile uyarılması da P-selektinin trombosit membranında ekspresyonu ile sonuçlanır. P-selektinin ligandı olan PSGL-1, dolaşımdaki monosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil ve diğer miyeloid öncü hücrelerde bol olarak bulunur. Böylece P-selektin trombosit-lökosit etkileşimi ve lökositlerin endotel adezyonuna aracılık eder. Çeşitli hayvan çalışmalarında P-selektinin antikorlarla veya rekombinant PSGL-1 ile blokajı, arteriyel hasar sonrası neointimal büyümeyi inhibe etmiştir (22). P-selektin, fibrinojen glikoprotein IIb/IIIa iletişimini stabilize ederek trombosit-trombosit etkileşiminde de rol oynar (15,17,22,25,26,27). PSGL-1 diğer selektinler için de ligand görevi yapar (26). E-selektin, inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile sadece endotel hücrelerinde bulunur. L-selektin ise çoğu lökositin yüzeyinde yapısal olarak bulunur (17).

Monositin endotel adhezyonu ve intimaya geçişi aterosklerotik lezyon gelişiminde erken aşamada olmakta ve geç aşamada da devam etmektedir. P- ve E-selektin eksikliği, erken ve ileri aşama aterosklerotik lezyon gelişiminde azalmaya neden olur. P- ve E-selektin yokluğunda lezyona azalmış makrofaj girişi, okside LDL üretiminde azalma ile ilişkilidir. Okside LDL'nin hem endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarması, hem de köpük hücre gelişiminde lipidlerin esas kaynağını oluşturması nedeni ile okside LDL'nin azalması lezyonun ilerlemesinde azalmaya neden olur (17).

Lökositlerin aterosklerotik endotele bağlanmasının selektin ailesine ait adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Zira normal endotelde ve inaktif fibröz plağı örten endotel üzerinde P-selektin saptanamamıştır (17,23,26). Eriksson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aterosklerotik olmayan farelerde endotel-lökosit iletişiminin olmadığı ve endotel ile tüm hücrelerin etkileşiminin selektinler aracılığı ile olduğu gösterilmiştir (23). P- ve E- selektin yokluğu monositlerin intimaya geçişinde azalmaya neden olarak aterosklerotik lezyon boyutunda küçülmeye neden olur (17). Monositlerin P-selektin ile teması, lezyona girişi ve düz kas proliferasyonunu uyaran kemokinlerin sekresyonunu aktive eder (22). P-selektin'den yoksun farelerde özellikle monositlerin lezyon yerinde daha az toplandığı ve anti P-selektin antikollarının endotele monosit bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Dong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada P-selektin'den yoksun farelerde yağlı çizgi gelişimi iki kat azalırken, hem P-, hem de E selektinden yoksun olanlarda bu azalma 5 kat olmuştur. P-selektinden yoksun olan farelerde fibröz plak gelişimi açısından farklılık oluşmazken, P- ve E-selektinin her ikisinden yoksun farelerde %40 azalma sağlanmıştır: E-selektinden yoksun farelerde yağlı çizgi gelişiminde azalma görülmemiştir. Bu bulgu aterosklerotik lezyon gelişiminde E-selektin eksikliğinin tek başına koruyucu olmadığını desteklemektedir (17). Selektin ailesinin tüm üyeleri damar duvarına lökosit göçünün başlamasında dolayısıyla aterosklerotik lezyon gelişiminde ve progresyonunda birlikte rol alır (17,26). Aterosklerotik endotele lökosit toplanması başlangıçta P-selektine bağlıdır. P-selektin blokajı, lökosit toplanmasını belirgin olarak azaltır (23). P-selektin, daha çok lökositlerin endotel

üzerinde toplanmasına erken dönemde aracılık ederken (28); E-selektin, daha yavaş olarak fonksiyon görür, lökosit toplanmasını stabilize eder ve adezyona eğilimi arttırır (23,26). Trombositlerin alfa ve dense granüllerinde bulunan P-selektinin degranülasyonu aktivasyon ile eş anlamlı olarak kabul edilir, buna bağlı olarak trombosit yüzeyinde P-selektin ekspresyonu trombosit aktivitesini gösterir. Monositlerin ve T-lenfositlerin endotel hücrelerine adezyonuna aracılık eden adezyon moleküllerinin plazmada da saptandığı bilinmektedir. Bunlar hastalık gelişiminin parçası olarak eksprese edildiği hücrelerin membranından salınır (26). Plazma soluble P-selektin düzeyi, trombosit ve endotel hücrelerinin fonksiyonel durumunu yansıtır (25). Çeşitli vasküler hastalıklarda plazmada soluble P-selektin düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Ateroskleroz ile ilişkili olarak stabil angina, unstabil angina, akut myokard infarktüsü, karotid arter darlığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığında (26), hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara (26,28,29,30) ve hiperkolesterolemi (25,26,28) gibi risk faktörlerinin varlığında soluble P-selektin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (26). Plazma sP-selektin düzeyleri ileri dönem kardiovasküler riski belirlemede kullanılabilir (28).

Davi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, klinik olarak kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olmayan hiperkolesterolemili hastalarda sağlıklı kontrol (referans) grubuna göre plazma sP-selektin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plağı örten endotel hücreleri üzerinde P-selektin ekspresyonunun artması nedeniyle artmış plazma sP-selektin düzeyi hiperkolesterolemili hastalarda ateroskleroz göstergesi olarak ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada endotel disfonksiyonunun göstergelerinden biri olan plazma vWF düzeyinde de yükselme görülmüştür. vWF endotel hücrelerinde P-selektin ile birlikte Weibel-Pallade cisimciklerinde depo edilir ve aktivasyon ile açığa çıkar. Trombosit aktivasyonu ile ilişkili çeşitli hastalıklarda plazma P-selektin düzeyi yükselir. Bu da hiperkolesterolemik hastalardaki P-selektin düzeyinde yükselmeye trombositlerin de katkıda bulunduğunu gösterir (25,29). Aynı çalışmanın devamında hiperkolesterolemik hastalara antioksidan olarak etki gösteren vitamin E verilmiş ve plazma P-selektin ve vWF düzeylerinde düşme gözlenmiştir. P-selektin ekspresyonunun aktif trombositlerde de artması ve vitamin E ile plazma P-selektin düzeyinin azalması, trombosit aktivasyonunun vitamin E ile azaldığını

düşündürmektedir. Bu çalışmada sonuç olarak hiperkolesterolemik hastalarda plazma sP-selektin düzeyinin arttığı ve antioksidan tedavi ile kısmen de olsa azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında plazma sP-selektin düzeyinin, endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonunun göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (25).

Buna karşılık Saku ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda plazmadaki solubl VCAM-1, ICAM-1 ve P-selektin düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı olanlarda lezyonun boyutu ile solubl adezyon molekülleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak solubl VCAM-1 ile serum HDL, apo A-II ve Lp A-I/Lp A-II arasında; solubl ICAM-1 ile apo A-II ve Lp A-I/Lp A-II arasında; sP-selektin ile serum Lp A-I arasında ters yönde ilişki saptanmıştır. Bu son bulgu, HDL'nin, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu önleyebileceğini desteklemektedir (24).

İn vitro çalışmalar selektinlerin proinflamatuvar TNF- α üretimi başta olmak üzere monosit fonksiyonlarını da etkilediğini göstermiştir. P- ve E-selektin eksikliğinde, makrofajların sitokin üretimini etkileyerek lezyon progresyonunu azaltması olasıdır. Ancak Dong ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada P- ve E-selektinden yoksun farelerin hala TNF- α ürettiği ve PDGF gibi büyüme faktörleri aracılığı ile düz kas proliferasyonunun da devam ettiği gözlenmiştir. Bu da selektinlerin makrofaj fonksiyonlarını fazla etkilemediğini düşündürmektedir (17). P-selektin, aterosklerotik lezyonun olgunlaşmasında da (maturation) etkilidir. Bir çalışmada P-selektin'den yoksun olmayan farelerin %70'indeki lezyonlarda düz kas hücresi bulunurken, P-selektinden yoksun olanların hiçbirisinde düz kas hücresine rastlanmamıştır. Hem endotel hücrelerinde hem de trombositlerde P-selektin ekspresyonunun olduğu olgulardaki lezyonların düz kas içeriğine göre daha matür, ikisinde de P-selektin ekspresyonu olmayanlarda daha az matür olduğu, herhangi birinde P-selektin ekspresyonunun olduğu olguların ise arada yer aldığı gösterilmiştir. Bu da düz kas hücrelerinin toplanmasının P-selektin ekspresyonu düzeyi tarafından etkilendiğini gösterir (22). Gelişmiş lezyonlarda lökosit-endotel etkileşimi daha çok selüler adezyon moleküllerinin bulunduğu plağın periferik alanlarında olmaktadır (23).

Aterosklerotik lezyonların kalsifikasyonu, plak instabilitesine ve myokard infarktüsüne neden olur. P- ve E-selektinden yoksun farelerde plak kalsifikasyonunda da azalma gözlenmiştir (17). İster endojen kaynaklı ister eksojen olarak verilen soluble P-selektin doku faktörünü de içeren prokoagülan mikropartiküllerin salınımını uyarır (22). Monositler tarafından trombosit aktive faktör yapımını ve doku faktörünün yapımını da düzenler (26). Böylece yüksek Pselektin düzeyleri, prokoagülan bir durum yaratır. Plak rüptürü durumunda soluble P-selektin, trombüs formasyonu ve fibrin oluşumunu ilerlemesini sağlar (22).

Plazmadaki soluble P-selektinin trombositlerden mi, endotelden mi kaynaklandığı konusu ise tartışmalıdır. Soluble P-selektin düzeyi ile trombosit sayısı ve trombositten salınan betatromboglobülin arasında pozitif korelasyon olması, bu korelasyonun P-selektin vWF arasında görülmemesi, soluble P-selektinin öncelikle trombositlerden köken aldığını düşündürmüştür. Trombositlerin denovo sentez kapasitesi sınırlı olduğu için trombositlerin içeriğindeki çoğu maddenin megakaryositlerden köken alması da olasıdır. Ancak Burger ve Wagner tarafından apo-/- farelerde yapılan çalışmada endotel hücrelerinin trombositlerden 4 kat daha fazla sPselektin salgıladığı gösterilmiştir. Böylece sP-selektinin trombosit aktivasyonundan çok endotel aktivasyonunu yansıttığı öne sürülmüştür. Yine bu çalışmada endotelde P-selektin bulunan farelerde lezyon daha geniştir (22,26).

P- ve E-selektin yokluğuna rağmen aterosklerozun gelişmesi, monosit adezyonunda ve dolayısı ile aterosklerotik lezyon gelişiminde VCAM-1 ve L-selektin gibi diğer adezyon moleküllerinin de aracılık ettiğini göstermiştir (17).

Endotelde VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonu da endotelde hasarın olduğu bölgeye monosit ve T-lenfositlerin bağlanmasına aracılık eder (12,13,15,16,22). Kolesterol düzeyi ile endotelde VCAM-1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (15). Aterosklerotik uyarı ile endotelde VCAM-1 ekspresyonu artar ve asıl olarak monosit ve T lenfositlerin toplanmasına aracılık eder (23). Çeşitli çalışmalarda hayvanların proaterojenik diyet verildiği zaman endotelde VCAM-1 eksprese ettiğini ve VCAM-1 ekspresyonunun ateroskleroz gelişiminde gerekli bir aşama olduğu gösterilmiştir (12).

Eriksson ve arkadaşlarının çalışmasında her ne kadar endotelde integrin $\alpha 4$ /VCAM-1 ekspresyonu olsa da lökositlerin başlangıçtaki toplanmasına aracılık etmediğini öne sürmüşlerdir. Ancak Apo E -/- farelerde yapılan çalışmalarda integrin $\alpha 4$ ve VCAM-1'in monosit toplanmasını ve adezyonunu arttırdığını göstermesi, VCAM-1'in firm adezyon ve migrasyonda önemli olduğunu düşündürür (23).

Plaktaki küçük damarlar lökosit taşınması için kapı görevi görürler. Oluşan bu yeni damarlar daha kırılğandır ve sızıntı ve hemorajiye daha yatkındır. Bu mikrovasküler dolaşımda meydana gelen in situ tromboz, plak büyümesine neden olan mekanizmalardan birisidir. Trombüs oluşumu sırasında salınan platelet-derived growth factor (PDGF) ve trombin gibi mediatörler, düz kas migrasyonunu ve proliferasyonunu arttırırlar. Yine mikrovasküler dolaşımdaki tıkanma plak içi hemorajiye neden olarak lezyonda ani büyümeye neden olabilirler. Lipid düşürücü tedavi neovaskülarizasyonu da azaltarak plağın stable hale gelmesine katkıda bulunur (31).

Yağlı çizgilerin gelişiminde ilk aşamalardan birisi de lipoproteinlerin arter duvarına geçişidir (16). Endotel hasarında okside LDL anahtar komponenttir (13). Endotelde erken dönemde gelişen hasara cevap olarak lipid birikimi olur. Lipid birikimi, LDL'nin dolaşımdan damar duvarına geçişi ile başlar. Kolesterolde zengin LDL birikimi, aterosklerotik plak gelişiminin başlangıcında ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar (12,16). Plazma lipoprotein konsantrasyonu ne olursa olsun arter duvarında birikmiş olan lipoprotein miktarı, arter duvarına geçen lipoprotein oranından daha önemlidir (16).

Yapılan çalışmalar LDL'nin oksidasyon ile patojenik hale geldiğini ve aterogeneizde anahtar rol oynadığını göstermiştir (25). Arter duvarından kaynaklanan oksidatif ürünler LDL'nin oksidasyonuna neden olur. LDL oksidasyonu iki aşamadır. İlk aşama monositler toplanmadan gerçekleşir. Bu aşamada lipidler okside olurken, apo B kısmında çok az değişiklik olur. İkinci aşama ise monositlerin toplanıp makrofajlara dönüşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamada lipidlerin daha ileri oksidasyonunun yanı sıra, LDL'nin protein kısmında da birtakım değişiklikler meydana gelir. Proteinlerde meydana gelen bu değişiklikler sonucunda LDL, reseptörler tarafından tanınamaz hale gelir. Bunun

yerine çöpçü reseptör de denilen okside LDL reseptörleri tarafından tanınır. Makrofajdaki çöpçü reseptörler LDL'yi ancak okside olduktan sonra tanır. Bu reseptörler, hücrenin içerdiği kolesterol miktarı tarafından düzenlenmezler. Bunun sonucunda monosit/makrofajlar aşırı derecede kolesterol yüklenirler (12,16). Böylece köpük hücreleri oluşur. Okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınması, onların mobilitesini azaltarak intimada birikimini ve yağlı çizgilerin oluşmasını sağlar (12). Bu, aterosklerotik lezyon gelişiminin ilk basamağıdır (16). Okside LDL ayrıca endotelde doğrudan hasara neden olur. Okside LDL, monositlerin makrofajlara dönüşümünde rol oynar (13).

Okside LDL, monosit/makrofajlar için kemoaktif ve aterojeniktir (12). Okside LDL, endotelde P-selektin ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. LDL oksidasyonunun ürünlerinden izofosfatidilkolin, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır (12,13,15,25). LDL'nin oksidasyonu sonucu endotelde meydana gelen değişiklikler, monositlerin ve T-lenfositlerin bağlanmasına ve subendotele geçişine neden olur (13). Köpük hücreleri de birtakım sitokinler ve inflamatuvar maddeler salgırlar. Bu aktivasyonun sonucu da selüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma, düz kas hücrelerinin toplanması ve proliferasyonu, LDL'nin ileri oksidasyonu, ilave monosit ve köpük hücrelerinin birikimi ve endotel fonksiyonlarının daha da bozulmasıdır (12,23). İleri derecede okside LDL, endotel hücresi migrasyonunu inhibe ederek ülser plağın iyileşmesini engeller. İleri derecede okside LDL, makrofajlar için de toksiktir. Sonuçta inflamatuvar kaskadın genişlemesine ve ileri lezyonlarda bulunan nekrotik çekirdeğin gelişimine katkıda bulunur (13).

Çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler, ateroskleroz gelişimini düzenler. Bunlar LDL'nin oksidasyonu, mitogenez, intraselüler matriks proliferasyonu, anjiogenez ve köpük hücresi gelişimini etkiler. Koloni stimüle edici faktörler (CSF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), okside LDL ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) , monositlerin kemotaksisini ve endotelden intimaya geçişini uyarır (12,13). MCP-1, monosit yoğunluğunun en fazla olduğu yerde bulunur (13). MCP-1'in endotel üzerine sunumu monosit-endotel bağlanması ile de artar (22). Okside LDL, endotelden MCP-1 ve M-CSF salınımını da uyarır (13).

Monositlerin endotele yapıştıktan sonra endotel ve bazal membranı geçmesinde lokal etkili matriks metalloproteinaz'ın (MMP) dahil olduğu enzimler de rol alır (12).

Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), heparin bağlayan epidermal büyüme faktörüne benzeyen büyüme faktörü (HB-EGF), fibroblast büyüme faktörü (bFGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi büyüme faktörlerinin hepsi düz kas hücrelerinin mediadan intimaya geçişini ve proliferasyonunu uyarır. Makrofajlar düz kas hücresi büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün önemli bir kaynağıdır. Bu da düz kas hücrelerinin lezyon bölgesine toplanmasını sağlar. Düz kas hücreleri için büyüme faktörü olarak fonksiyon gören IL-1 salınımı okside LDL tarafından da artırılır. Okside LDL ayrıca endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde PDGF ve HB-EGF düzeyini artırır (13,25). Düz kas hücreleri interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekrozis faktör- α ve - β (TNF- α ve - β), IL-6, MCP-1, IL-18 ve CD-40L gibi inflamatuvar maddeleri salgılar. Örneğin MCP-1 ve MCSF'den yoksun olan farelerde normal farelere göre ateroskleroz gelişimi daha azdır (12).

Bazal membran da dahil olmak üzere çoğu hücrenin sitozolünde bulunan fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ise endotel hasarına bağlı olarak salgılanır ve endotel için potent bir kemoatraktan ve mitojen iken; düz kas hücreleri için de mitojendir (13).

IL-1, TNF- α , interferon- γ (IFN- γ) ve IL-2, CSFler ile birlikte inflamatuvar uyarıyı düzenlerler. Bu mitejenlere karşı denge oluşturacak şekilde IL-1, TNF- α ve interferon- γ (IFN- γ) da endotel ve düz kas proliferasyonunu inhibe eder (13).

CRP ve fibrinojenin de ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12). CRP, asemptomatik popülasyonda gelecekteki kardiovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü ve güçlü bir göstergedir (28, 32). Sistemik inflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olmasına rağmen endoteli aktive eder ve plak içinde birikir (32). CRP ekspresyonu olmayan farelerle CRP ekspresyonu olan farelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada birinci grupta femoral arterde ateroskleroz gelişme oranı çok daha yüksek bulunmuştur. Lipid parametreleri düzeltildikten sonra da CRP'nin, yine ateroskleroz için bağımsız bir

prediktör olarak kaldığı belirlenmiştir. CRP aktivitesi, endotel nitrik oksit (NO) ve prostosiklin düzeylerinde azalma ve MCP-1, IL-8 ve MMP düzeylerinde artma ile ilişkilidir (12).

NO, arterlerin tonusunu kontrol eder. NO veya prostasiklin oluşumunun inhibisyonu, endotelin, angiotensin-II ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktör maddelerin kontrolü ele almasına izin vererek aterosklerotik lezyonun gelişimine ve ilerlemesine neden olur (13). NO bir yandan trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonunu engelleyip vazodilatasyon yaparken, diğer yandan da LDL'nin oksidasyonu ve bunun sonucu olarak gelişen olaylara neden olur (13). NO sentezinin inhibisyonu, P-selektin ekspresyonunu artırır (26). Azalmış NO salınımı artmış vasküler ton, artmış trombosit reaktivitesi ve artmış intimal proliferasyon ile ilişkilidir (12).

Bu moleküllerin hiçbirisi aterosklerotik lezyonların gelişimini tek başlarına düzenlemezler. Hücrelerin toplanması bu moleküller arasındaki zincirleme reaksiyonların sonucu olarak gerçekleşir. Bunlar normal arterlerde genellikle bulunmazken, aterosklerotik lezyonlarda fazla miktarda bulunmaktadır (13).

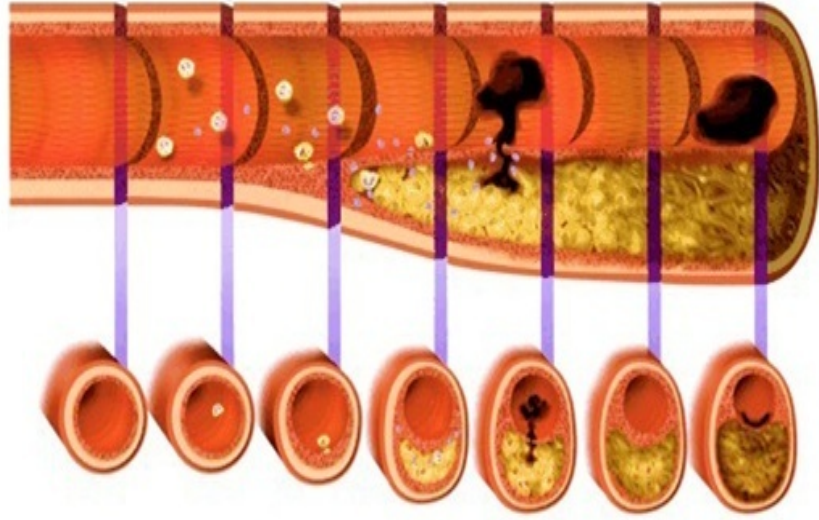
2.3. Akut Miyokard İnfarktüsü

2.3.1. Fiziopatoloji

Akut miyokard infarktüsü genellikle daha önceden ateroskleroz ile daralmış arterlerdeki koroner kan akımının kesintiye uğramasıyla oluşur (33). Yavaş gelişen koroner arter darlığı genellikle akut infarkta yol açmaz; çünkü bu durumda zaman içinde zengin kollateral dolaşım ağı gelişir. Ancak vasküler hasar bölgesinde koroner arter trombüsü aniden oluşursa infarkt meydana gelir. Bu hasar sigara, hipertansiyon ve lipid birikimi ile kolaylaştırılır. Birçok vakada aterosklerotik plak çatladığında, rüptüre olduğunda ya da ülserleştğinde ve lokal ya da sistemik şartlar trombogenezi kolaylaştırdığında infarkt oluşur.

Akut koroner sendromların gelişimini başlatan ana olay, aterosklerotik plakta herhangi bir zamanda oluşan intraluminal trombüs gelişimine neden olan çatlamadır (14,18). Plak rüptürü, en sık rastlanan plak komplikasyonudur (34). Bu

çatlama çoğunlukla mekanik stresin en fazla olduğu yer olan komşu normal intima ile birleşim yerinden olmaktadır (14).



Şekil 2.1. Plak rüptürü ve trombüs gelişimi (31).

Trombüs gelişen tüm vakalarda altta yatan lezyon stenotik veya non stenotik olabilir (34). Total ya da totale yakın olan tıkanmalar genellikle daha önceden minimal stenoz olan ve angiografik olarak belirgin olmayan arterlerde meydana gelmektedir (14). Rüptüre plakların çoğunluğunu non-stenotik plaklar oluşturur (34).

2.3.2. Vulnerabl plak

Akut koroner olaylardan sorumlu olan plaklara vulnerabl plak adı verilir. Vulnerabl plak terimi komplikasyon gelişimine eğilimli ve hassas plağı tanımlar (34). Stable olmayan plaklar, stable olanlardan çok daha trombojeniktir (32). Makrofajdan zengin ve ince fibröz kapsüle sahip olan vulnerabl plaklar, kan basıncı gibi streslere daha az dayanıklıdır (18). Geniş, eksantrik ve lipidden zengin bir çekirdeğe sahiptir (14). Daha az kalsifiye, relatif olarak nonstenotik ve AHA sınıflandırmasına göre tip IV aterosklerotik plağa benzerdir (34). Trombositten zengin trombüs formasyonu için potent bir substrattır. Yüksek

düzeyde doku faktörü içerirler (14). Rüptüre eğilimli olanlar plaklar ince kapsüllü fibroateroma olarak da adlandırılmıştır (34).

Naghavi ve arkadaşları vulnerabl plak için tanı kriterleri geliştirmişlerdir (34).

Majör kriterler:

- Aktif inflamasyon: Yoğun makrofaj birikimi ile tanımlanır.
- Geniş lipid havuzu ile birlikte ince fibröz kapsül: Kapsül kalınlığı 100 µm'den az ve total volümün %40'tan fazlası lipid çekirdeğe aittir.
- Yüzeyel trombosit agregasyonu ile birlikte endotel kaybı: Yüzeyel erozyon ve trombosit agregasyonu veya fibrin birikimi (deposition) ile karakterizedir.
- Fissüre olmuş/hasara uğramış plak: Daha önce fissüre olmuş ancak, oklüzif trombus ile sonuçlanmamış plaklar, yeni bir tromboz gelişimine duyarlıdır.
- Ciddi stenoz: Ciddi stenozu olan bir plakta shear stres, tromboz ve ani oklüzyon riskini etkiler. Ayrıca stenotik plak varlığı, çok sayıda nonstenotik veya daha az stenotik vulnerabl plak varlığını işaret eder.

Minör kriterler:

- Yüzeyel kalsifiye nodül: Kapsül içinde ya da çok yakınında bulunan kalsifiye nodül, dışarı doğru çıkıntı yaparak kapsülde rüptüre neden olabilir.
- Sarı renk: Özellikle parlak olanlar, geniş lipid havuzunu ve ince fibröz kapsül varlığını gösterir.
- Plak içi kanama: Kırmızı kan hücrelerinin veya demirin plak içine birikimi, plakta instabiliteye neden olur.
- Endotel disfonksiyonu: Vulnerabl plaklarda aktif inflamasyon ve oksidatif stres alanları vardır. Bu, bozulmuş endotel fonksiyonu ile ilişkilidir.
- Genişleyici (expansive-pozitif) remodeling: Nonstenotik plakların çoğu vasküler lümeni etkilemeden önce dışı doğru genişleyen remodelinge uğrar. Lümeni tıkamadığı için pozitif remodeling olarak da adlandırılan bu yapılanma gerçekten pozitif ve yararlı olmayabilir. Çeşitli çalışmalar bu remodelingin vulnerabilitenin göstergesi olduğunu göstermiştir (34).

Trombogenezin artması, rüptür bölgesinde mural trombusun oluşmasını ve koroner arterlerde oklüzyonu kolaylaştırır. Aterosklerotik plağın rüptürü

trombositlerin adezyon, agregasyon ve tromboksan A2 (TXA2), serotonin, adenosin difosfat (ADP), trombin, trombosit aktive edici faktör, doku faktörü, serbest oksijen radikalleri, kollajen ve epinefrin gibi özel mediatörlerin salınımı ile sonuçlanır. Bu mediatörlerin birikimi trombosit agregasyonunu hızlandırır. TXA2, serotonin, trombin ve trombosit aktive edici faktör endotelial hasar çevresindeki vazokonstriktörlerdir. Serotonin, adenosin ve doku faktörünün mitojenik etkisi mevcuttur ve neointimal proliferasyonun gelişimine öncülük eder. Prostaglandin F2 α (PGF2 α), doku plazminojen aktivatörü, ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (nitrik oksit)'ün endotelial hasar bölgesindeki göreceli azlığı da tromboz gelişimi, vazokonstriksiyon ve neointimal proliferasyon ile ilişkilidir. Trombositler, glikoprotein Ib reseptörleri ile hasar görmüş endotelden açığa çıkan kollajen, fibronektin, lanilin ve subendotelial von Willebrand faktörüne tutunurlar ve hasarlı endotel bölgesini bir sıra şeklinde örterler. Bunun ardından trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb-IIIa reseptörlerinde konformasyonel değişiklik meydana gelir. Fonksiyonel durum değiştirildiğinde bu reseptör, fibrinojenin α zincirindeki arginin-glisinaspark asid dizisine ve γ zincirindeki dekaeptit dizisine yüksek afinite gösterir. Fibrinojen multivalen bir molekül olduğundan aynı anda iki ayrı trombosit bağlanır ve agregasyona neden olur.

Rüptüre olmuş plaktaki hasarlanmış endotelial hücrelerden açığa çıkan doku faktörü koagülasyon kaskadını aktive eder. FVII ve FX aktive olduktan sonra sırasıyla protrombin trombine, fibrinojen de fibrine dönüşür. Pıhtı bağlayıcı trombin koagülasyon kaskadının ileri aktivasyonuna neden olan bir otoamplifikasyona yol açar. Olaydan sorumlu koroner arter trombosit agregatları ve fibrin ipliklerinden oluşan trombüs ile tamamen tıkalı hale gelir.

Nadir vakalarda koroner arter oklüzyonu koroner emboli, konjenital anomaliler, koroner spazm ve birçok sistemik, kısmen inflamatuvar hastalığa bağlı olarak gelişir. Miyokardiyal hasarın miktarı etkilenen damarın beslediği duvarın büyüklüğüne, trombüsün erken spontan lizisini sağlayan doğal faktörlere, kollateral damarlarla getirilen kan miktarına ve kanlanması azalmış miyokardın oksijen ihtiyacına göre değişir.

Artmış miyokard infarktüsü riski taşıyan hastalar kararsız ya da varyant anjinası olup, diğer koroner risk faktörlerini taşıyan hastalardır. Diğer nadir

predispozan durumlar hiperkoagülabilité, kollajen vasküler hastalık, kokain bağımlılığı ve koroner emboli oluşturabilecek intrakardiyak trombüs ve kitlelerdir.

Sistolik kan basıncı, kalp hızı, kan viskozitesi, doku plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri, plazma kortizol düzeyi ve plazma epinefrin düzeyi gibi fizyolojik parametrelerin sirkadiyen farklılıkları da plak rüptür riskini artırır (35,36).

2.4. No-Reflow Fenomeni

Koroner arterde ileri doğru akım sağlanmış olmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyon sağlanamaması durumu “no-reflow” olarak tanımlanmaktadır (37). Anjiyografik olarak disseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI 0-1) “no-reflow” olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır (38). Fakat anjiyografide yavaş akımın bile olmadığı durumlarda da mikrovasküler düzeyde “no-reflow” gözlenebilir (39). Tam mekanizması bilinmemekle birlikte, mikrovasküler yapının bozulması (endotelde ödem, trombosit agregasyonu, hızlı miyosit ödemi sonucu damarın kompresyonu) sorumlu tutulmaktadır (37). Tehdit altındaki dokuda mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, endotel hasarı ve vazospazm diğer olası nedenlerdir.

Akut miyokard infarktüsü sonrası “no-reflow” gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde “no-reflow”un geriye dönebilir olduğu gösterilmiştir (40). Bu hastalarda bölgesel duvar hareketlerinde iyileşme olmamasına karşın sol ventrikül hacimlerinin artmadığı gözlenmiştir. “No-reflow”un devam ettiği hastalarda ise sol ventrikülün progresif olarak genişlediği gözlenmiştir (40). “No-reflow” yapısal ve fonksiyonel olarak iki gruba ayrılabilir. Yapısal “no-reflow” da nekrotik miyokardı besleyen mikrovasküler yatak hücresel elemanlarında geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler; fonksiyonel “no-reflow”da ise vazospazm ve/veya mikroembolizasyon söz konusudur (41).

Deneysel çalışmalarda iskemi ile oluşturulan mikrovasküler hasarda gözlenen morfolojik değişiklikler arasında kapiller endotelde bölgesel şişmeler ve

protrüzyonlar en sık karşılaşılanlardır. Bu oluşumlar kapiller lümeni tıkayarak veya kan akımını azaltarak o alanda doku perfüzyonunun sağlanmasını önlemektedir. Reperfüzyon sonrası kapiller düzeyde sıkı bir şekilde kenetlenmiş eritrosit kümelerinin gözlenmesi koroner tıkanmanın giderildiği ilk aşamada bu alanlara bir miktar akımın geldiğini göstermektedir (42).

Hayvan deneylerinde “no-reflow” alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (42). Ancak lökositlerin “no-reflow” oluşunda mutlaka gerekli olmadığı fakat “no-reflow”u şiddetlendirebileceği anlaşılmaktadır. Mikrovasküler yatağın lökositler tarafından mekanik olarak tıkanması yanı sıra endotel hücreleri, trombositler ve miyositler ile etkileşimler söz konusudur. Nötrofiller reaktif oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve lökotrien gibi trombosit ve endotel fonksiyonlarını etkileyen maddeler salgılamaktadırlar. İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve P-selektin gibi adezyon molekülüleri, nitrik oksit, prostasiklin, endotelin, trombosit aktifleştirici faktör gibi maddeler ile endotel hücreleri de lökosit fonksiyonlarına etki edebilirler. Benzer şekilde tromboksan A2, trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, lipooksijenaz ürünleri, proteazlar ve adenosin salınımıyla trombositler de lökositlere etki edebilirler.

Mikrosirkülasyondaki geçici tıkanmayı izah edebilecek iki mekanizma mikrovasküler spazm ve distal mikroembolizasyondur. Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında koroner plağın fibröz kapsülünün yırtılması ve subendotelyal içeriğin açığa çıkması trombüs oluşumuna ve distal embolizasyona neden olabilir.

Epikardiyal rekanalizasyon ve doku düzeyindeki reperfüzyon uyumsuzluğunda trombüs oluşumu ve vazoaktif maddelerin potansiyel etkisi nedeniyle trombositlerin önemli rolü olabilir (42). Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonunun PKG sonrası ani tekrar tıkanmayı önlediği ve TIMI akımını olumlu etkilediği gösterilmekle beraber doku düzeyine etkisi açık değildir. Yakın dönemde miyokard kontrast ekokardiyografi ile yapılan bir hayvan çalışmasında non-trombotik oklüzyon-reperfüzyon sonrası glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonunun epikardiyal kan akımından bağımsız olarak mikrovasküler akımı olumlu etkilediği, infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir (43). Koroner oklüzyonun mekanik olarak gerçekleştirildiği bu çalışmada histolojik incelemede

mikrovasküler yatakta trombosit kümelenmesinin görülmemesi trombositlerden salınan vazoaaktif veya kemotaktik faktörlerin “no-reflow” olayına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan hasta alt gruplarına göre değişmekle beraber perkütan koroner girişimler sırasında “no-reflow” insidansı %2-%5 arasında bildirilmektedir (44,45). “No-reflow” ile trombus yüklü lezyonların (AMI gibi) ve dejenere safen ven greftlerinin revaskülarizasyonu sonrası daha sık karşılaşılır. “No-reflow” acil PKG uygulanan 1919 hastanın incelendiği ve “no-reflow”un girişim yeri ve proksimalinde bir oklüzyon olmaksızın TIMI akımın 3. derecenin altında olması olarak tanımlandığı bir çalışmada “no-reflow” olguların %2'sinde saptanmıştır (40). No-reflow, AMI'ye yapılan PKG'de (%11,5), safen grefte yapılan girişimlerde (%4) ve direksiyonel koroner atarektomi uygulanan olgularda (%3) olmak üzere diğer olgulara göre kısmen daha yüksek bulunmuştur. Anjiyografik “no-reflow”un konjestif kalp yetersizliği (KKY), malign aritmi ve kardiyak ölüm gibi majör kardiyovasküler olayların güçlü bir prediktörü olduğunun saptanması önemini artırmaktadır (46,47).

Epikardiyal koroner oklüzyonun giderilmesine rağmen bazı hastalarda kan akımı yavaşlayabilir veya hiç olmayabilir. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir (48). Buna göre:

- TIMI 0 Distal akım, perfüzyon yoktur.
- TIMI 1 Distal akım var ancak distal koroner yatak tam dolmuyor: penetrasyon var, perfüzyon yoktur.
- TIMI 2 Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, ancak opak maddenin doluş ve yıkanması normal koroner artere göre daha yavaştır.
- TIMI 3 Kontrast maddenin distal koroner akımı doldurma ve yıkanma hızı normal koroner arter ile aynıdır.

TIMI akım sınıflamasının değerlendirilmesinde filmi okuyanlar arasında belirgin uyum sorunu olduğu için TIMI kare (frame) sayısı (TKS) yönteminin kullanılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmektedir. Bu yöntemde opak

maddenin koroner artere girişinden belirli distal alanlara ulaşmasına kadar geçen kare sayısı hesaplanmaktadır.

2.5. Trombositler

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (49). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA₂ sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α- granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β- tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (2).

Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat

durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (50). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelial vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (2). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde birçok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve trombosit aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (50).

Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (1). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

2.6. Ortalama Trombosit Hacmi

Elektronik ölçüm cihazlarından önce ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, ortalama trombosit hacminin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak İdyopatik Trombositopenik Purpurada (ITP) olduğu gibi, trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük ortalama trombosit hacmi'nin kanama epizodlarına yatkınlıkla korele olduğu gösterilmiştir (51). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (52).

Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (52). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (TDG ya da PDW) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında OTH ve PDG önem taşır (53,54). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkiğini düşündürmektedir (52). Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda OTH yüksekliği, düşük ya da sınırda trombosit sayısı ile birliktedir. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise OTH normalden küçük olmaktadır (52).

2.6.1. Ortalama trombosit hacminin klinik yararları

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler

(4,55), trombositozlar (4,53,54), konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları [hipertiroidide yüksek (56), hipotiroidide düşük (57)], kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (58), splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs (59,60,61), kronik venöz yetmezlik (62), gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Yapılan birçok çalışmada ortalama trombosit hacminin trombosit fonksiyonunun bir göstergesi olduğu bulunmuştur (63,64,65). Artmış trombosit hacmi artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir (65). Standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak ortalama trombosit hacmin ölçümleri, öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (52).

2.6.2. Trombositler ve iskemik kalp hastalıkları

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogenezinde önem taşır. Akut miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz yaşla ilerleme göstermekte ve erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Kanama zamanı yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlılarda trombositler ADP ve kollojene daha duyarlıdır. İdrarla atılan TxA₂ ve PGI₂ metabolitleri yine yaşla artmaktadır. Sağlıklı erkeklerde yine sağlıklı kadınlara göre kanama zamanı daha kısadır. Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı (İKH) ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler ya da diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (2). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (3,5,7,63,64,65,66,67), kararsız anjina pectoris (5,8), iskemik kalp hastalığı (8,68) ve konjestif kalp yetmezliğinde (7) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grupları

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2006 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde ST yükselmeli miyokard infarktüsü nedeniyle primer perkütan girişim uygulanan ardışık 215 hasta dahil edildi.

Yukarıdaki temel kriterlere uyan ancak aşağıda sıralanan özellikleri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı: hematolojik hastalığı bulunanlar (lösemi, lenfoma, miyelodisplastik sendrom, hemoglobinopati, trombosit hastalıkları vs), kronik karaciğer hastalığı bulunanlar (siroz, hepatit vs..), kronik böbrek hastalığı bulunanlar (bilinen kronik böbrek yetmezliği veya gelişte Kreatinin>3 mg/dl), malign hastalığı bulunanlar...

Çalışmada kullanılan bazı parametrelere ait tanımlar şöyle belirlendi:

STYMI tanısı; oniki kanallı elektrokardiyogramda birbirini takip eden en az iki derivasyonda ST segment yükselmesi ile birlikte serum kardiyak enzim düzeyinin yüksek olması veya 30 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı kriterlerinden birisinin varlığında konuldu.

Hastalara uygulanan **perkütan girişim ve klinik takip politikası** şöyle idi: Primer perkütan girişimler invazif kardiyoloji ile ilgili ve primer perkütan girişimde deneyimli operatörlerin insiyatifi doğrultusunda düz balon anjiyoplasti (poba), ptca-stent veya direkt stent şeklinde gerçekleştirildi. Uygun hastalarda glikoprotein IIb-IIIa inhibitörü kullanıldı. Endikasyon halinde hastalara geçici pace, intraaortik balon pompası ve mekanik ventilasyon desteği sağlandı. Primer perkütan girişim sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar daha sonra kardiyoloji servisinde izlendi. İzlemlerinde stabilizasyonuna kanaat edilen hastaların taburcu edilmesi planlandı. Tüm hastaların STYMI öncesinde kullandıkları ve taburculuk sırasında reçete edilen ilaçları not edildi.

Hastaların **koroner risk faktörleri** şu kriterlere göre belirlendi:

- **Hipertansiyon:** TA > 140/90 mm Hg veya herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı

- **Hiperlipidemi:** LDL > 130 mg\dl, TRİGLİSERİT > 200 mg\dl veya statin-fibrat grubu ilaç kullanımı
- **Diyabet:** Açlık kan şekeri (AKŞ) > 126 mg\dl veya oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullanımı
- **Aile öyküsü:** Birinci derece yakınlarında, erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce geçirilmiş MI ve ani ölüm olması veya anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olması aile öyküsü pozitif olması olarak tanımlandı.
- **Sigara:** Son bir yıl içinde sigara içenler aktif içici olarak değerlendirildi.
- **Vücut kitle indeksi:** Muayene esnasında boyu ve kilosu ölçülen hastaların kilo (kg) /boy (m)² formülüne göre vücut kitle indeksleri belirlendi. Vücut kitle indeksi değerleri; <18,5 zayıf, 18,5-24,9 normal kilolu, 25-29,9 fazla kilolu, 30-39,9 şişman ve ≥ 40 morbid obez olarak sınıflandırıldı.

Girişime ait tanımlar ise şöyle belirlendi:

Ağrı süresi hastanın ağrısının başlangıcından acil servise gelişine kadar geçen süre, **kapı balon süresi** hastanın acil servise girişinden koroner anjiyografi laboratuvarına alınıp sorumlu lezyona balon yapılmasına kadar geçen süre ve **reperfüzyon süresi** ise hastanın göğüs ağrısının başlangıcından infarktten sorumlu damarda akım elde edilmesine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların dosya bilgileri incelenerek indeks olaya ait klinik ve laboratuvar sonuçları yukarıdaki tanımlamalara göre belgelendi ve koroner anjiyografi kayıtlarından uygulanan primer perkütan girişim ayrıntıları alındı ve anjiyografi filmleri tekrar gözden geçirilerek "TIMI frame count" (TFC) hesaplamaları yapıldı.

TFC hesaplanmasında standardizasyonu sağlayabilmek için kalp hızını da dikkate alan yeni bir yöntem uyguladığımız için yeterli görüntü kalitesi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hipotezimizle etkileşebilecek (AV blok ya da yoğun inotropik/kronotropik ilaç uygulaması veya kalp yetmezliği gibi nedenlere bağlı olabilecek aşırı kalp hızı yüksekliği ve düşüklüğü (<50/dk ve > 125/dk) olan hastalar ile trombosit değerleri < 50 bin ve > 500 bin olan hastalar

dışlandı. Sonuçta geriye kalan 188 hastanın verileri istatistiksel analize dahil edildi

İstatistiksel analiz sürecinde MPV için saptanan ortalama MPV (8.177 fl) değerinin 1 std sapma üzeri ($8.177 \pm 0.925 = 9.102$ fl referans değer alınarak hastalar yüksek ve normal MPV grubuna ayrıldı ve karşılaştırmalar yapıldı.

3.2. Görüntüleme Ve Laboratuvar Yöntemleri

3.2.1. Laboratuvar yöntemleri

Hastaların acil servise başvuru anında alınan kan örneklerinden rutin olarak çalışılan hemogram MPV değeri için baz alındı. Yine acil servis başvurusu anında çalışılan biyokimyasal testlerle glisemi düzeyi, böbrek fonksiyonları, elektrolit değerleri belirlendi. İzlem sürecinde en yüksek troponin düzeyi saptandı.

3.2.2. Görüntüleme yöntemleri

Çalışmaya alınan tüm hastalara femoral yoldan Judkins yöntemi ile klasik koroner anjiyografi yapılarak (DCI/ACA, Philips Integris H, Netherlands) primer PKG uygulandı. Dijital ortamda DICOM® standartlarında CD' lere kaydedilmiş olan anjiyografi ve işlem kayıtları Siemens ACOM.PC programıyla iki kardiyolog hekim tarafından bilgisayarda izlendi ve TFC değerlendirildi.

TIMI akım aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı;

- TIMI 0 Distal akım, perfüzyon yok.
- TIMI 1 Distal akım var ancak distal koroner yatak tam dolmuyor: penetrasyon var, perfüzyon yok.
- TIMI 2 Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, ancak opak maddenin doluş ve yıkanması normal koroner artere göre daha yavaş.
- TIMI 3 Kontrast maddenin distal koroner akımı doldurma ve yıkanma hızı normal koroner arter ile aynı.

İşlem başarısı anjiyografik olarak TIMI 2-3 akım elde edilmesi ve % 20'den daha az rezidü lezyon izlenmesi olarak belirlendi.

TFC hesaplaması için Gibson yöntemi baz alınarak LAD için düzeltme yapıldı. Diğer yandan dijital kayıttan avantajlarından yararlanılarak işlem sırasında TFC hesaplandığı dönemde kalp hızı da dikkate alınarak hesaplanan TFC değerleri ayrıca kalp hızına göre düzeltildi.

TFC şöyle hesaplandı:

LAD'e göre düzeltme yapılarak $(TFC/1.7)$ TFC hesaplandı.

TFC hastalarda değişen kalp hızından da etkilenebileceği için kalp hızına göre düzeltme yapıldı. Bunun için dijital kayıtların 25 fps olan kayıt hızının standart 12 kanallı EKG'nin 25 mm/sn = 25 fps/sn olan kayıt hızı ile aynı olmasından yola çıkarak QT aralığı için kullanılan Bazett formülü TFC hesaplamasına uyarlandı. Buna göre düzeltilmiş TFC (cTFC) değeri $TFC/\sqrt{RR}$ formülü ile hesaplandı. Böylece infarkttan sorumlu olan damar hangisi olursa olsun ve hastaların kalp hızları ne olursa olsun birbirleriyle karşılaştırılabilir cTFC değerleri hesaplandı.

3.2.3. İstatistiksel yöntemler

Çalışma verilerinden sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortalama $\pm$ standart hata; kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Değişken dağılımlarının normalliği Kolmogorow Smirnov Z testi ile değerlendirildi. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Student T testi veya vaka sayısının yeterli olmadığı durumlarda Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 13.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

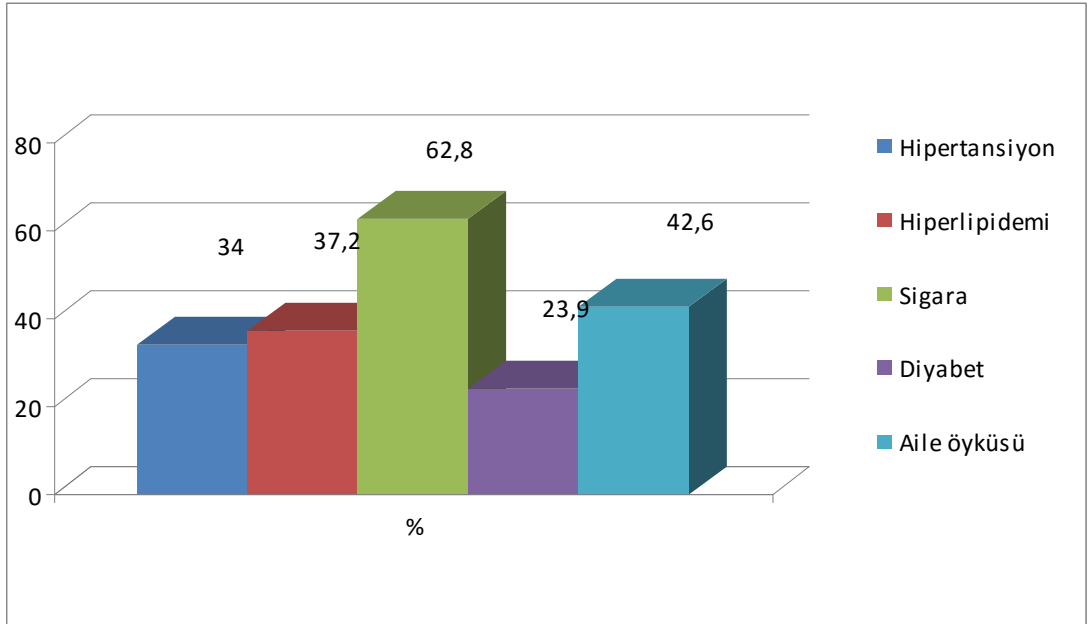
Çalışmaya yaşları 31 ile 92 arasında değişen 164' ü erkek (% 87,2), 24'ü kadın (% 12,8) olmak üzere toplam 188 hasta alındı.

Çizelge 4.1. Hastaların temel klinik özellikleri.

	Ortalama	Standart sapma
Yaş (yıl)	56,62	± 12,06
Boy (cm)	170,86	± 6,65
Kilo (kg)	76,90	± 12,02
Vücut kitle endeksi (kg/m ²)	26,28	± 3,47

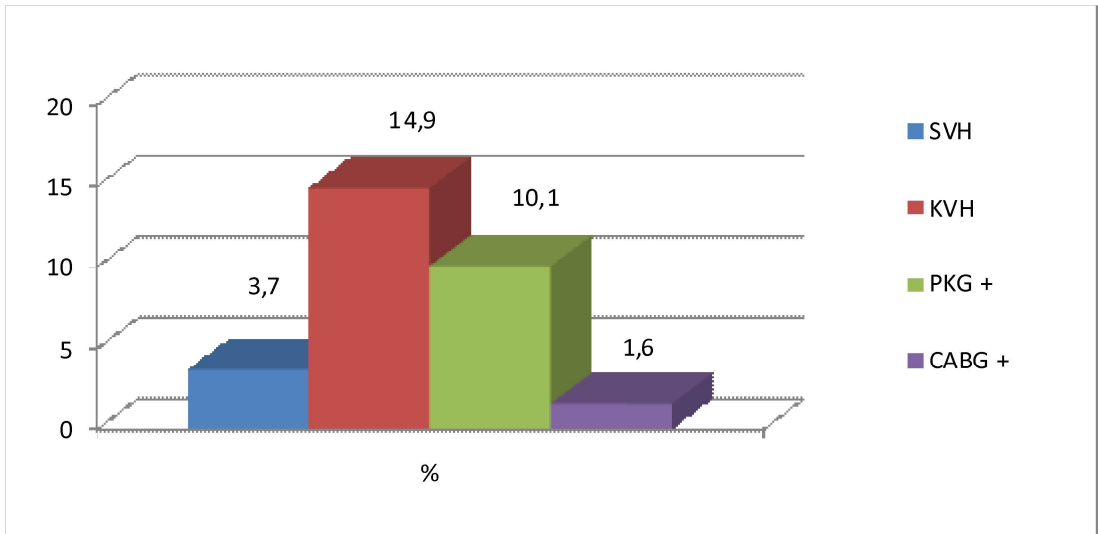
Çalışmaya alınan 3 hasta (%1,6) nonsteroid antiinflamatuvar, 2 hasta (% 1,1) oral antikoagülan, 3 hasta (% 1,6) tienopiridin ve 28 hasta (% 14,9) aspirin kullanmakta idi.

Hastaların majör kardiyovasküler risk faktörleri şöyledi:



Şekil 4.1. Hastaların majör kardiyovasküler risk faktörleri.

Hastalardan 7'sinde (% 3,7) önceden tanı konulmuş serebrovasküler hastalık (SVH), 28'inde (% 14,9) kardiyovasküler hastalık (KVH) mevcuttu. Üç hasta (% 1,6) önceden CABG operasyonu geçirmişti, 19'unun (% 10,1) ise PKG öyküsü vardı.



Şekil 4.2. Hastaların kardiyovasküler hastalık öyküsü.

Hastaların acil servise başvurdıklarında rutin çalışılan biyokimyasal testler ve hemogram sonuçları aşağıda belirtilmiştir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hastaların laboratuvar bulguları.

	Ortalama	Standart sapma
Glukoz (mg/dl)	167,298	$\pm 85,4889$
Kreatinin (mg/dl)	,9903	$\pm ,26508$
Na (mEq/l)	138,447	$\pm 3,3000$
K (mEq/l)	4,5094	$\pm ,55818$
TpT	,25936	$\pm ,717868$
Max. TpT	2,53868	$\pm 4,004421$
GFR	95,2566	$\pm 35,76751$
Hb (gr)	14,786	$\pm 1,5907$
Htc (%)	42,934	$\pm 4,5445$
WBC	13097,34	$\pm 3984,991$
Nötrofil	9591,07	$\pm 4245,252$
PLT	267654,26	$\pm 62920,565$
MPV (fl)	8,177	$\pm ,9253$

AMI lokalizasyonu 90 hastada (% 47,9) anterior, 98 hastada ise (% 52,1) anterior dışı idi (91'inde inferior ve 7'sinde diğer lokalizasyonlar).

Başvuru sırasında 177 hasta (% 94,1) Killip sınıf I, 10 hasta (% 5,3) Killip sınıf II idi ve sadece 1 hasta Killip sınıf III idi.

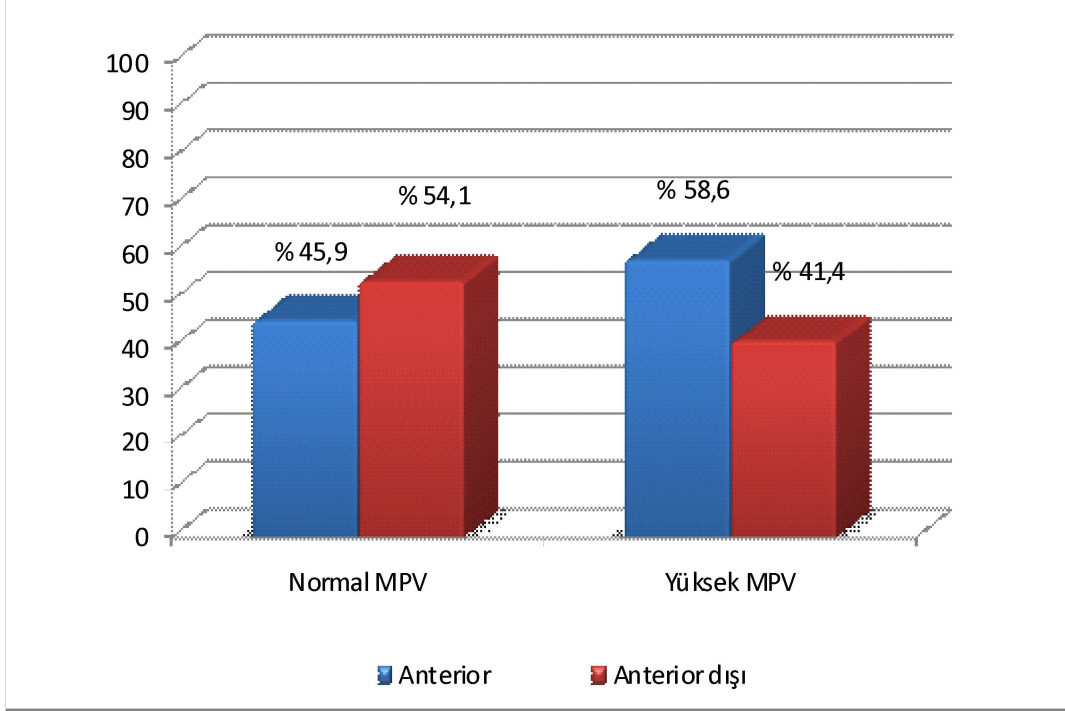
MPV için saptanan ortalama MPV (8.177 fl) değerinin 1 std sapma üzeri ($8.177 \pm 0.925 = 9.102$ fl) referans değeri alınarak hastalar “yüksek ve normal MPV” olarak 2 ayrı gruba ayrıldı.

TFC ve anjiyografik sonuçlara etki edebilecek başvuru grubundaki bazı klinik ve anjiyografik özellikler iki ayrı grup arasında karşılaştırıldığında ağrı süresi, kapı balon süresi ve reperfüzyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=AD$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Normal ve Yüksek MPV’si olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Normal MPV (ort. $\pm$ ss)	Yüksek MPV (ort. $\pm$ ss)	p değeri
Ağrı süresi (dk)	201,04 $\pm$ 180,964	247,76 $\pm$ 229,618	AD
Kapı balon süresi (dk)	51,69 $\pm$ 23,706	51,76 $\pm$ 19,059	AD
Reperfüzyon süresi (dk)	249,58 $\pm$ 188,276	299,52 $\pm$ 236,463	AD
Başvuru Kalp hızı (/dk)	82,10 $\pm$ 21,439	88,34 $\pm$ 29,463	AD
Başvuru sistolik kan basıncı (mmHg)	133,30 $\pm$ 24,436	135,72 $\pm$ 29,757	AD
Başvuru diyastolik kan basıncı (mmHg)	79,34 $\pm$ 16,905	79,90 $\pm$ 17,593	AD

Yine infarktüs lokalizasyonu ve Killip sınıfına göre kalp yetersizliği açısından her iki grup benzerdi ($p=AD$) (Şekil 4.3) (Çizelge 4.4).



Şekil 4.3. Gruplara göre infarktüs lokalizasyonları.

Çizelge 4.4. Gruplara göre hastaların Killip sınıflaması.

	Killip sınıf I	Killip sınıf II-III	p değeri
Normal MPV	n = 151 % 95,0	n = 8 % 5	AD
Yüksek MPV	n = 26 % 89,7	n = 3 % 10,3	

MPV grubuna göre hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında yüksek MPV olan hastalarda acil serviste ölçülen glukoz değerleri (186,1 x 163,8 mg/dl) ile potasyum düzeylerinin (4,75 x 4,46 mEq/l) normal MPV olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu (sırasıyla p= 0,03 ve p=0,04) görüldü. Diğer laboratuvar parametreleri ise benzerdi (p=AD). Göze çarpan diğer bir fark ise MPV yüksek olan grupta trombosit sayısının (238,9 bin/mm³) normal MPV grubundaki hastalardan (272,8 bin) daha düşük olmasıydı (p < 0,01).

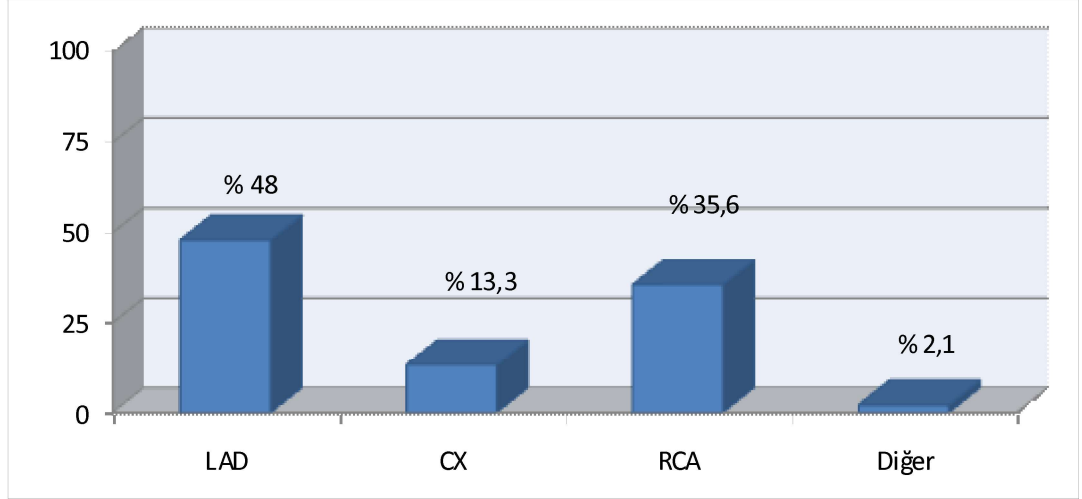
Anjiyografik değerlendirmeler sonucunda 83 hastada (% 44,1) tek damar hastalığı belirlenirken, 105 hastada (% 55,9) çok damar hastalığı saptandı. Tek veya çok damar hastalığına sahip olma açısından MPV yüksek ve normal olan gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Gruplara göre hastaların tek veya çok damar hastalığına göre dağılım oranları.

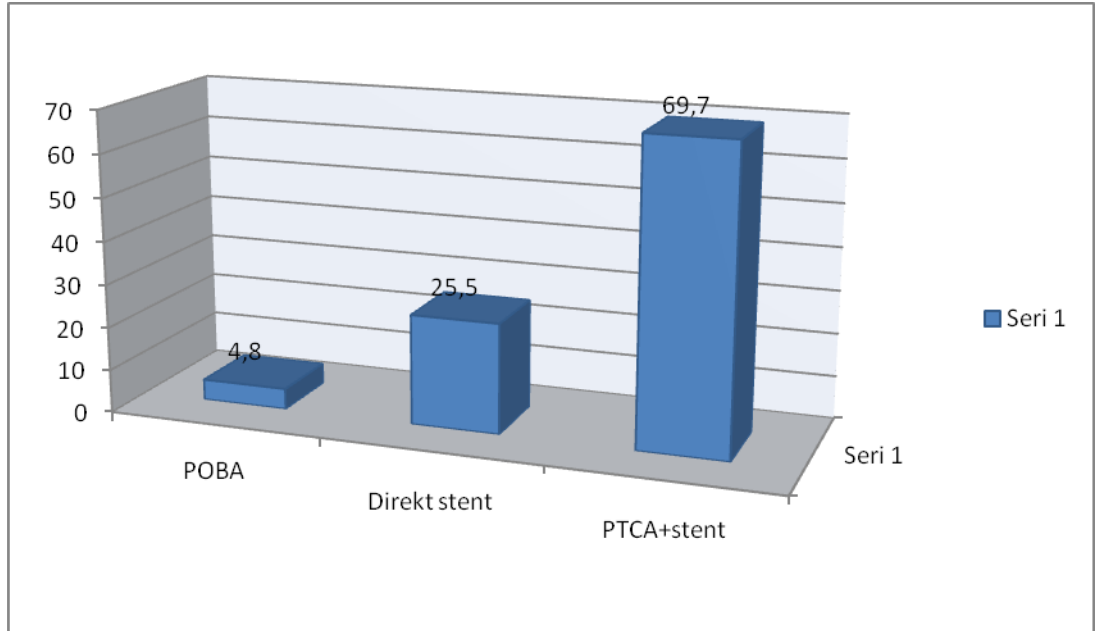
			Toplam
	Tek damar hastalığı	Çok damar hastalığı (≥ 2 damar)	
MPV normal	74 (% 46,5)	85 (% 53,5)	159 (% 100)
MPV yüksek	9 (% 31)	20 (% 69)	29 (% 100)
Toplam	83 (% 44,1)	105 (% 55,9)	188 (% 100)

İnfarktüstten sorumlu arter dağılımı ve uygulanan girişimsel tedavi şekli

Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te özetlenmiştir:



Şekil 4.4. İnfarktattan sorumlu arter.



Şekil 4.5. Uygulanan girişimsel tedavi.

Çizelge 4.6. Gruplara göre anjiyografik işlem başarı oranları.

	Anjiyografik işlem başarı (< % 20 rezidü + TIMI 2-3 akım)		Toplam
	İşlem başarılı	İşlem başarısız	
MPV normal	19 (% 11,9)	140 (% 88,1)	159 (% 100)
MPV yüksek	3 (% 10,3)	26 (% 89,7)	29 (% 100)
Toplam	22 (% 11,7)	166 (% 88,3)	188 (% 100)

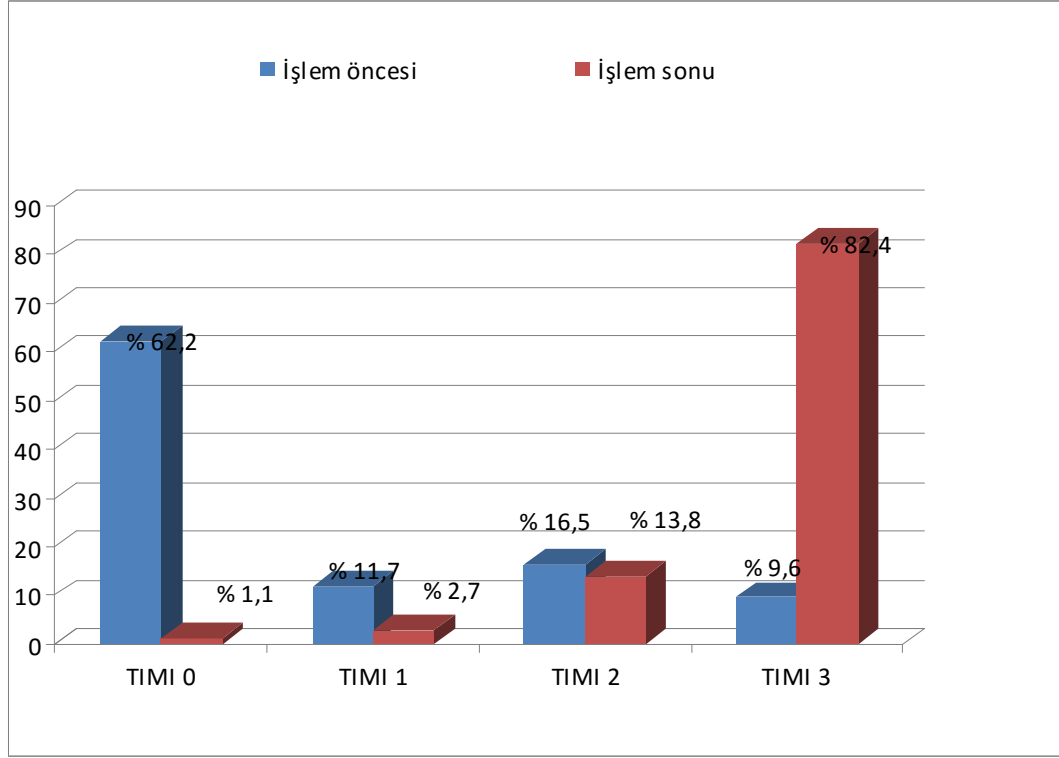
Olguların 166'sında (% 88,3) PKG'nin anjiyografik olarak başarılı olduğu görüldü. 22 olguda (11,7) anjiyografik başarısızlık saptandı (Çizelge 4.6). PKG sırasında 12 hastada (% 6,4) no-reflow geliştiği izlendi (Çizelge 4.7).

MPV gruplarına göre "no-reflow" gelişimi ve anjiyografik işlem başarıları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.7)

Çizelge 4.7. Gruplara göre işlem sırasında No-reflow gelişim oranları.

	İşlem sırasında no-reflow (geçici no-reflow + işlem sonu TIMI 0-1 akım)		Toplam
	No-reflow gelişmeyen	No-reflow gelişen	
MPV normal	149 (% 93,7)	10 (% 6,3)	159 (% 100)
MPV yüksek	27 (% 93,1)	2 (% 6,9)	29 (% 100)
Toplam	176 (% 93,6)	12 (% 6,4)	188 (% 100)

İşlem öncesi ve sonrası TIMI akımlar aşağıdaki grafikte gösterilmiştir. Buna göre başlangıçta 117 hastada (% 62,2) trombotik total oklüzyon mevcutken PKG sonrası 155 hastada (% 82,4) TIMI-3 akım elde edilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. İşlem öncesi ve sonrası TIMI akımlar.

MPV'nin infarkttan sorumlu arterdeki TFC sayısına etkisini belirlemek için işlem başarısı da dikkate alınarak yapılan analizde; MPV yüksek olan grupta infarkttan sorumlu arter (İSA) TFC sayıları ($20,53 \pm 9,068$ x $27,52 \pm 12,825$; $p=0,003$), LAD için düzeltme yapılarak hesaplanan TFC sayıları ($15,9928 \pm 6,63973$ x $20,1197 \pm 9,19962$; $p=0,013$) ve kalp hızına göre düzeltilmiş TFC sayıları ($19,12 \pm 8,497$ x $24,48 \pm 12,055$; $p=0,015$) anlamlı biçimde daha uzun saptandı (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Normal ve Yüksek MPV'li grupta "TFC" değerlerinin karşılaştırılması.

	Normal MPV (ort. ± ss)	Yüksek MPV (ort. ± ss)	p değeri
Tüm hastalar (n= 188)			
İşlem sonu KH (/dk)	85,49 ± 14,332	88,31 ± 18,785	AD
ISA-TFC	20,53 ± 9,068	27,52 ± 12,825	p = 0,003
ISA_TFC (LAD için düzeltme yapılan)	15,9928 ± 6,63973	20,1197 ± 9,19962	p = 0,013
ISA-cTFC	19,12 ± 8,497	24,48 ± 12,055	p = 0,015
Anjiyografik başarılı olan (n= 166)			
İşlem sonu KH (/dk)	85,07 ± 14,628	86,92 ± 18,635	AD
ISA-TFC	20,41 ± 9,180	26,00 ± 10,400	p = 0,008
ISA_TFC (LAD için düzeltme yapılan)	15,9580 ± 6,67613	19,6810 ± 8,63409	p = 0,017
ISA-cTFC	19,03 ± 8,528	23,72 ± 11,064	p = 0,028

İşlem sonunda akım sağlanamayan olguların değerlendirilmeye alınmasının bu sonucu etkileyebileceği düşüncesi ile daha sonra aynı analiz sadece anjiyografik işlemi başarılı olan (n=162 kişi) hastalarda tekrarlandı. Bu ayrıma rağmen daha önce saptanmış olan farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılığı koruduğu izlendi (Çizelge 4.8).

Takipde hastane içi yatış döneminde 5 hasta kaybedildi. 7 hastada kardiyopulmoner resüstasyon gerektiren arrest ile sonlanan toplam 18 hastada VT/VF geliştiği belirlendi. 3 hastada ileri derece blok geliştiği ve 6 hastada geçici pace uygulandığı saptandı. 5 hastada şok ve 8 hastada akut kalp yetmezliği (AKY) geliştiği, toplam 5 hastada mekanik ventilasyon ve 8 hastada İABP uygulandığı görüldü. 17 hastaya IV pozitif inotrop verildiği ve 46 hastaya (% 24,5) tirofiban infüzyonu verildiği kaydedildi.

4 hastada hastane içinde inme geliştiği, 2 hastada reinfarkt olduğu belirlendi. Hastalarda acil CABG gereği olmadı.

Tüm bu komplikasyonlar ile hastane içi kayıp beraber ele alınarak yapılan hastane içi komplike seyir oranı % 11,2 (toplam 21 hasta) saptandı. MPV'nin hastane içi kayıp ve komplikasyonlar üzerine etkisi incelendiğinde; yüksek MPV olan hastaların hastane içi mortalitelerinin anlamlı biçimde daha yüksek (%10,3 x % 1,3) olduğu (p=0,027) belirlendi. Ne var ki diğer komplikasyonları da içerecek şekilde MPV yüksek olan grupta sıklık daha fazla olmakla birlikte (% 20,7 x % 9,4) hastane içi komplike seyir veya kayıp için anlamlı farklılık yoktu (Çizelge 4.9 – Çizelge 4.10).

Çizelge 4.9. Gruplara göre hastane içi kayıp oranları.

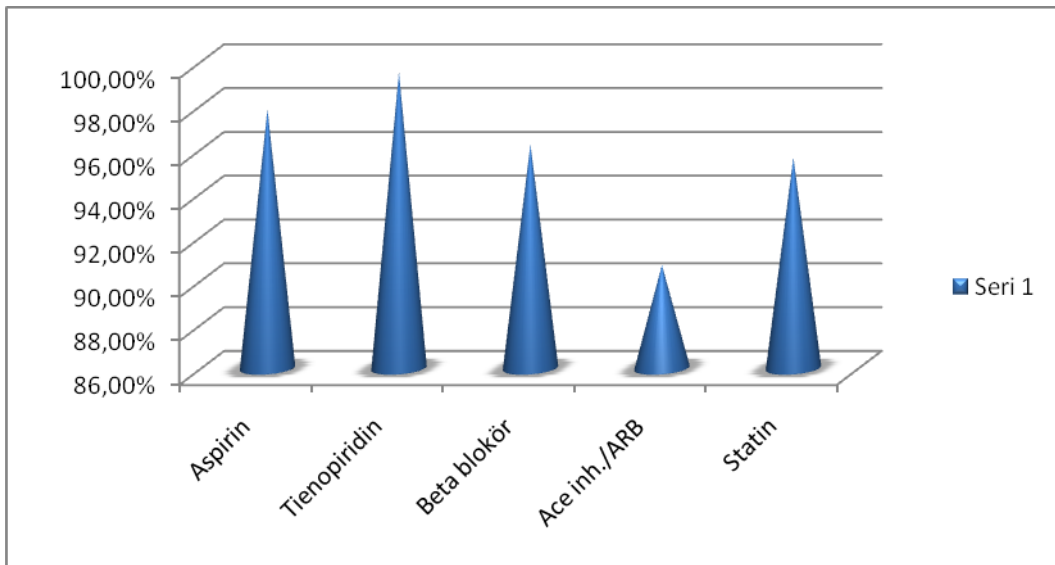
	Hastane içi kayıp		Toplam
	Yok	Var	
MPV normal	157 (% 98,7)	2 (% 1,3)	159 (% 100)
MPV yüksek	26 (% 89,7)	3 (% 10,3)	29 (% 100)
Toplam	183 (% 97,3)	5 (% 2,7)	188 (% 100)

Çizelge 4.10. Gruplara göre hastane içi komplike seyir veya kayıp oranları.

	Hastane içi komplike seyir veya kayıp		Toplam
	Yok	Var	
MPV normal	144 (% 90,6)	15 (% 9,4)	159 (% 100)
MPV yüksek	23 (% 79,3)	6 (% 20,7)	29 (% 100)
Toplam	167 (% 88,8)	21 (% 11,2)	188 (% 100)

Hastaların çıkış reçetelerine göre kullanımı önerilen ilaçların oranları şöyleydi (Şekil 4.7):

- Aspirin % 97,8
- Tienopiridin % 99,5
- Betabloker % 96,2
- ACE inhibitörü/aARB % 90,7
- Statin % 95,6
- 1 hasta dijital, 1 hasta spiranolakton, 7 hasta furosemid



Şekil 4.7. Hastaların çıkış reçetelerindeki ilaçlar.

Hastaların dosya bilgilerine göre son klinik kontrolleri veya kontrolü olmayan hastalarda telefonla iletişim kurularak 18,39 +/- 7,0 aylık izlem sürecindeki klinik olaylar belirlendi. Buna göre hastaneden taburcu edilen 183 hastanın klopidoğrel kullanma süresi 6,5 ay idi. Takipte 7 hastanın öldüğü, 20 hastanın (% 10,9) akut koroner sendrom nedeniyle hospitalize edildiği ve 23'ünde plansız revaskülarizasyon (% 12,6) yapıldığı anlaşıldı. 4 hastanın akut kalp yetmezliği nedeniyle hospitalize edildiği, 2 hastanın inme geçirdiği öğrenildi.

Takipte ölüm oranının yine MPV'si yüksek olan grupta daha fazla (%19,2 x % 1,3) olduğu saptandı ($p < 0,01$) (Çizelge 4.11)

Çizelge 4.11. Gruplara göre takipte ölüm oranları.

	Takipte ölüm		Toplam
	Yok	Var	
MPV normal	155 (% 98,7)	2 (% 1,3)	157 (% 100)
MPV yüksek	21 (% 80,8)	5 (% 19,2)	26 (% 100)
Toplam	176 (% 96,2)	7 (% 3,8)	183 (% 100)

5. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanaklarına bağlı olarak daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı artmaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenabilen veya geciktirilebilen bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların muhtemelen en sık karşılaşılan örneğidir (1). Yaş, cinsiyet, sigara içimi, aile öyküsü, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi endojen ve eksojen faktörlerin herbiri koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir bölümünü açıklamaktadır. Bireylerin kesin riskini hesaplayabilmek için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır.

Bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığında ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir (3,6,7). Akut miyokard infarktüsü sonrası yapılan kemik iliği biyopsilerinde megakaryositlerin ortalama sitoplazma hacminin arttığı saptanmıştır (8). Artmış ortalama trombosit hacminin biyolojik ve prognostik değeri halen tartışmalıdır ve trombositlerin büyüklüğündeki artışın nedenleri tam olarak açıklanmamıştır. Trombosit morfoloji ve fizyolojisi, öncü hücre olan megakaryositlerin parçalanması sırasında belirlenmektedir. Nedeni açıklanmamış olsa da artmış megakaryosit hacmi trombosit hacminde artışla ilişkili saptanmıştır (4).

Koroner arter trombozu oluşumunda trombositler önemli rol oynar. Yüksek MPV, daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir ve Mİ için bir risk faktörü olabilir. Bununla beraber bu hipotez hala tartışmalıdır. MPV'nin önemi Mİ'li hastalar ile sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Bir çalışmada koroner arter hastalığı gelişme riski yüksek olanlarla, bilinen koroner arter hastalığı (KAH) bulunanlar karşılaştırılmış ve yüksek MPV'ye sahip olanların (MPV > 11,6 fl) Mİ geçirme riski anlamlı olarak daha yüksek tespit

edilmiştir (3). Cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus varlığı göz önüne alınarak yapılan analizde yüksek MPV'nin AMİ geçirmiş grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (3). Bu çalışmada, yüksek MPV ve koroner arter hastalığı olan hastalar yüksek riskli kabul edilip erken ve yoğun tedaviden fayda görebileceği ileri sürülmüştür (3).

Dalby ve ark.'ın iki yıllık takip çalışmasında, 18 kesin Mİ tanısı konmuş ve 16 kontrol vakasının başvuru anındaki ve bundan iki yıl sonraki verileri kıyaslanmıştır (69). Bu veriler; kanama zamanı, trombosit sayısı ve MPV dir. Mİ grubunda, kanama zamanı anlamlı olarak uzamış, kontrol grubunda ise daha kısa bulunmuştur. İnfarktüs esnasında ve iki yıl sonraki dönemde MPV değerleri kıyaslandığında, infarktüs esnasında küçük trombosit oranının fazla olduğu, orta ve büyük hacimli trombosit oranının anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Bu veriler infarktüs esnasında orta ve büyük hacimli trombositlerin tüketildiğini düşündürmektedir. Kesin iskemik kalp hastalığı bulunan 26 hastada kanama zamanı ve MPV arasında anlamlı olarak negatif ilişki saptanmıştır (69). Mİ'nin akut fazında kanama zamanı kısalırken ortalama trombosit hacminin arttığı saptanmıştır.

Hendra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut Mİ geçirmiş 59 diabetik ve 88 diabetik olmayan hasta ile, Mİ geçirmemiş 50 diabetik ve 100 diabetik olmayan hastanın MPV, trombosit sayısı, trombosit volüm değişimi kıyaslanmıştır (70). Diabetik olmayan hastalarda MPV ve trombosit dağılım aralığı, Mİ geçirmiş veya geçirip ciddi kalp yetersizliği gelişmemiş olanlarla benzer bulunmuştur. Diabetes mellitusu (DM) olup da akut Mİ geçiren grup, infarktüs geçirmeyen diabetiklerle kıyaslandığında, MPV ve trombosit dağılım aralığı anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Ciddi kalp yetersizliği gelişen vakalar, orta derecede yetersizliği olan ya da hiç kalp yetersizliği gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında MPV'nin artmış olduğu saptanmıştır. Artmış MPV, trombosit aktivitesi artışı veya fazla miktarda agregasyon yeteneği olan büyük trombositlere bağlı olabilir. Bu çalışmada yüksek MPV değerinin Mİ geçiren DM'li hastalarda kötü prognoza neden olabileceği ileri sürülmüştür (70).

Yapılan başka bir çalışmada, akut göğüs ağrısı ile gelen 100 hastada trombosit sayısı ve MPV ölçülmüştür (71). Bu hastalardan 41'ine akut Mİ, 33'üne

angina pectoris tanıları konulmuştur, 26'sında herhangi bir kardiyak olay saptanmamıştır. Bu 100 hasta 21 kontrol vakası ile karşılaştırıldığında; göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda trombosit sayısı açısından anlamlı bir değişiklik saptanmazken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trombosit sayısı biraz düşük bulunmuştur. Akut Mİ'li hastalardan 30 tanesi 10 gün boyunca takip edildiğinde başlangıca göre trombosit sayısında %12 düşüşü takiben %36 artış gözlenmiştir. Ayrıca aynı grup hastalarda başlangıca göre MPV'de %2 artış sonra %8 düşüş tespit edilmiştir. Trombosit sayısındaki düşüş ile MPV'deki artış infarktüs alanının büyüklüğü ile korele bulunmuş ve trombosit tüketimi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (71). Bizim çalışmamızda da MPV'si yüksek olan olguların trombosit sayılarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bizde bu tablonun infarktüs seyrinde gelişen trombosit tüketiminin bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Kishk ve ark.'nın yaptığı çalışmada MPV ve trombosit sayısı akut Mİ olan, infarktüsü olmayan miyokard iskemisi bulunan kontrol grubu ve genç erkeklerden oluşan asemptomatik grup olmak üzere üç grupta kıyaslandı (72). MPV, Mİ grubunda diğer iki gruba göre belirgin olarak yüksekti. Mİ grubunun %60'ından fazlasında yüksek MPV ve düşük trombosit sayısı saptandı. İKH grubunda bu oran %13, asemptomatik grupta %38 bulundu. İKH grubu ile karşılaştırıldığında akut Mİ, yüksek MPV ve düşük trombosit sayısı ile ilişkili bulundu. Bu durumun sigara içimi, infarktüs alanı büyüklüğü ile ilişkisini gösteren anlamlı bir istatistiksel veri saptanmadı. Bu araştırma yüksek MPV ve düşük trombosit sayısının Mİ için majör risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür.

Başka bir çalışmada 55 akut Mİ ve 9 kalp yetersizliği hastasından oluşan grupta MPV ve trombosit sayısı araştırılmış; akut Mİ grubunda 13 fl'den büyük olan dev trombositlerde başlangıca göre daha sonra rölatif azalma saptanmıştır (7). Bu durum akut faz cevabı olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar trombosit gelişimi sırasında büyük trombositlerin kullanıldığını ve kandaki ölçümlerde rölatif olarak azalma olduğunu düşündürmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada ise, koroner bakım ünitesine ardarda gelen 175 hasta değerlendirilmiştir (6). Olguların 103'üne klinik olarak akut Mİ tanısı konulmuştur (Mİ grubu). 72'sinde ise göğüs ağrısı ve EKG'lerinde miyokardiyal iskemi bulguları olup akut Mİ'nin diğer bulguları saptanmamıştır (kontrol grubu).

Mİ grubu, iki değişkenli "Gauss" istatistiğine göre trombosit sayımı ve trombosit hacmi parametreleri değerlendirilerek iki gruba ayrılmıştır. Mİ grubunun %65'lik büyük bölümünde MPV yüksek, trombosit sayısı düşük bulunmuştur. Mİ grubunun geri kalanı ise kontrol grubundan farksızdı. Hacim dispersiyonu, asimetri ve konveksite açısından değerlendirildiğinde MPV'si yüksek hastalarda, belirgin olarak farklılık saptanmıştır. Bu şekildeki MPV' nin, iskemik kalp hastalığının pretrombotik bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Böyle bir hastada, bu tip bir trombosit profilinin bulunması halinde, uygun tedavi ile Mİ riskinin azaltılabileceği ileri sürülmüştür.

Birçok deneysel çalışmada geniş trombosit çapları normal olanlara göre daha reaktif bulunmuştur ve trombosit çapı ile trombosit fonksiyonu arasında bir korelasyon mevcuttur (8,73,74). Yüksek MPV değerleri artmış trombosit-trombosit agregasyonuna yol açabilir. Geniş trombositler dense alfa granüllerini küçük trombositlere oranla daha fazla içerir ve fazla protrombik faktör salgılar (tromboksan b2, serotonin ve beta tromboglobulin gibi). Geniş trombositler daha fazla Gp 1b ve 2b3a reseptörü salgılar (8,74-82). MPV, Mİ, diabetes mellitus, inme, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek bulunmuş ve ölümle sonlanmayan Mİ sonrası, izlemde ortaya çıkabilecek koroner olaylar açısından belirleyici olarak ileri sürülmüştür (66).

Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada STYMİ ile başvuran hastalarda primer PKG öncesi damar açıklık oranı (TIMI 3 akımla belirlenen) MPV'si yüksek olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (83).

Mİ'nin geç fazında MPV yüksekliği, tekrarlayan Mİ ve ölüm için bağımsız bir belirleyici olabilir. Yatış sırasında saptanan yüksek MPV, kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörü olarak ileri sürülmüş ve akut Mİ'nin iyileşme fazında anlamlı olmayarak yüksek oranda görülen iskemik olaylarla ilişkili olabildiği gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda yüksek MPV değerine sahip grupta hastane içi ölüm oranı normal MPV değerlerine sahip olan gruba göre daha yüksek saptandı. Ayrıca mortalite ilişkisinin orta vadeli takipte de geçerli olduğunu gördük.

Huczek ve ark.'nın yapmış olduğu ve işlem başarısını TIMI akım ve rezidü lezyon varlığı ile değerlendiren çalışmada, yüksek MPV'si olan hastalarda PKG

sonrası TFC değerleri yüksek saptanmıştır (85). Bizim alışmamızda yüksek MPV' si olan hastalarda TFC' nin artmış olduğu gösterildi. Buna göre geniş ve daha reaktif trombositlerin infarktten sorumlu damarda hem epikardiyal hem de doku düzeyinde intravasküler tıkaç ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Yine benzer şekilde no-reflow açısından değerlendirildiğinde yüksek ve normal MPV' si olan hastalar arasında fark bulunmaması, anjiyografik başarı ve TFC açısından karşılaştırmalar bir arada değerlendirildiğinde yüksek MPV' si olan hastalarda miyokardiyal perfüzyonun etkilenme derecesinin çıplak gözle kabaca ayırd edilemez olduğunu göstermiştir. Bu da klasik TIMI akım değerlendirmesinin bu durumlarda uygulandığında klinik sonuçlarla bağıntısının TFC metoduna göre daha zayıf olduğu gerçeğini doğrulamaktadır. Akut Mİ ve PKG sonrası klasik TIMI akım derecelendirmesi kardiyak sonucun belirleyicisidir. Fakat bircok kısıtlamaları mevcuttur (86,87). TFC akım eksikliğini derecenledirmede kullanılan objektif, kantitatif, tekrarlanabilir, sensitif bir koroner akım indeksidir. Reperfüzyon tedavisi ile beraber olan yaşamsal sonlanımları belirlemede prognostik bir faktör olarak TFC değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (88). Bu nedenle TFC koroner vasküler direnci yansıtan, mikrovasküler davranışın bir indexi olarak ele alınmaktadır.

PKG sonrası yüksek TFC değerleri (yavaş akım) aynı zamanda kötü klinik sonlanımlar ile ilişkili bulunmuştur (85). Huczek ve ark. STYMI da başvuru sırasındaki MPV'nin hem no-reflow ile ilişkisini, hem de kötü işlem sonu TIMI akım hızı ve TFC değerleri ile ilgisini ortaya koymuştur (85).

Çalışmamızda biz de bazal MPV değerleri yüksek olan hastalarda low-reflow' un (azalmış akım) daha sık meydana geldiğini daha sıkı bir TFC inceleme yöntemi kullanarak gösterdik. Sorumlu damarın hem epikardiyal hem de doku düzeyinde intravasküler tıkaç ile trombosit agregasyonu veya trombosit reaktivasyonu, geniş trombosit varlığı arasında bir ilişki olabileceğini varsayarak bunun PKG sonrası azalmış akım ile ilişkili olduğunu öne sürmekteyiz. Bizim alışmamızda no-reflow açısından anlamlı fark bulamayışımızın nedeni hasta sayımızın ve no-reflow oranımızın daha düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda MPV' si yüksek olan hastalarda daha kötü işlem sonu perfüzyon derecesinin göstergesi olan artmış TFC değerlerinin bu hastalarda

artmış hastane içi ölüm ile de ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu bozulmuş reperfüzyon düzeyinin kliniğe yansımaları detaylandırabilecek sol ventrikül fonksiyonu, remodelling, BNP gibi mekanistik incelemeler çalışmamızda yer almadığı için bu çalışmada bu önermeyi kanıtlayabilmek mümkün değildir. Huczek ve ark. da çalışmalarında MPV yüksekliğinin hem hastane içi hem de 6 aylık mortalitede artışla ilişkili olduğunu ve abciximab tedavisinin sadece MPV' si yüksek olan hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (85).

Takipte yüksek mortaliteye sahip hastaların tespitinde de MPV'nin kullanılabilirliği gösterildi. Martin ve arkadaşları yüksek MPV' nin (Mİ den 6 ay sonrasında ölçülen) 2 yıllık takipte artmış ölüm ve reinfarktüs riskiyle ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır (89). Bizim çalışmamızda ise AMİ sırasında acil servis başvurusu sırasında ölçülen MPV değerlerine göre inceleme yapılmış ve benzer şekilde yüksek MPV'si olan hastalarda mortalitenin takipte de normal olan gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır.

MPV ; yaş, hipertansiyon ve uzamış reperfüzyon zamanıyla korele olsada bunlardan bağımsız olarak da prognostik gücünü korumaktadır. Bizim bulgularımız hastane içi major koroner olay gelişme insidansı ile başvuru anındaki MPV değerleri arasındaki pozitif korelasyonu bulan Pabon ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir (84).

Çalışmanın kısıtlamaları

Daha önceki çalışmalarda EDTA antikoagülan olarak kullanıldığında MPV' de zamana bağlı artış izlendiği gösterilmiştir (90). Ancak yakın zamanda yayınlanan bir çalışmaya göre EDTA ile 2 saatte MPV' de 0.5 fl'den daha az artış vardır (3). Örnek tüplerinde değişik miktarlarda EDTA bulunmasına bağlı olarak trombosit şişmesi olduğu iddia edilebilir. EDTA' nın trombosit boyutundaki bu etkisini minimize edebilmek için standardize edilmiş tüplerde kan alımından sonra 30 dakika içerisinde MPV ölçümünü gerçekleştirmek uygun olacaktır. Bizim merkezimizde de acil servise göğüs ağrısı ile başvuru yapan hastaların tetkikleri 30 dakika içerisinde çalışıldığı, gecikme olmadığı için EDTA içeren

tüplere kan alınmasının MPV sonuçlarına etkisinin kayda değer olmadığını düşünmekteyiz.

Yüksek MPV'li grupta heterotipik trombosit agregasyonu varlığını dışlayamadık. MPV ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyona dayanarak bu tip trombosit agregasyonunun olduğunu düşünüyoruz. Ancak bu tip agregasyon ancak flow sitometri ile anlaşılabilir ve bu çok maliyetli, zaman alıcı ve özel ekipman gerektiren bir prosedürdür. Sonuçta MPV değişik durumlarda trombosit aktivitesini göstermekte kullanılabilecek basit ve uygun bir araçtır.

6. SONUÇLAR

MPV primer PKG ile tedavi edilen STYMİ olgularında;

1. Hastane içi kayıp, taburculuk sonrası izlemlerinde ölüm gelişimi ve işlem sonrası yetersiz (bozulmuş) reperfüzyon için güçlü ve bağımsız bir öngördürücüdür.
2. MPV STYMİ ile başvuran hastalarda primer PKG sonrası miyokardiyal perfüzyonun kimlerde daha kötü olacağını, kimlerin daha yüksek riske sahip olduğunu erken ve basit bir şekilde belirlemeye izin veren yararlı, kolay bakılabilen hematolojik bir belirteçdir.

7. ÖZET

Bu çalışma ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü (STYMI) ile başvuran hastaların başvuru anındaki MPV değerlerinin, primer perkütan girişim sonrası miyokardiyal perfüzyonu belirlemede objektif bir veri olarak kullanılan TIMI frame count (TFC)'a etkisini belirlemek ve hastane içi komplikasyon - ölüm ve taburculuk sonrası takiplerinde gelişen ölüm oranlarına etkisini ortaya çıkarmak için tasarlanmıştır. Çalışmaya ST yükselmeli miyokard infarktüsü nedeniyle primer perkütan girişim uygulanan ardışık 215 hasta dahil edildi ve çalışma dışı bırakma koşulları göz önüne alınarak toplam 188 hasta istatistiksel analize tabi tutuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların dosya bilgileri incelenerek indeks olaya ait klinik ve laboratuvar sonuçları belgelendi, koroner anjiyografi kayıtlarından uygulanan primer perkütan girişim ayrıntıları alındı ve anjiyografi filmleri tekrar gözden geçirilerek TFC hesaplamaları yapıldı. Sonuçta MPV yüksek olan hastaların hem ISA-TFC sayılarının ($20,53 \pm 9,068$ x $27,52 \pm 12,825$; $p= 0,003$) hem LAD için düzeltme yapılarak hesaplanan TFC sayılarının ($15,9928 \pm 6,63973$ x $20,1197 \pm 9,19962$; $p= 0,013$) hem de kalp hızına göre düzeltilmiş TFC sayılarının ($19,12 \pm 8,497$ x $24,48 \pm 12,055$; $p= 0,015$) anlamlı biçimde daha uzun olduğu saptandı. Ayrıca MPV'nin hastane içi kayıp ve komplikasyonlar üzerine etkisi incelendiğinde; yüksek MPV'si olan hastaların hastane içi mortalitelerinin anlamlı biçimde daha yüksek ($\%10,3$ x $\% 1,3$) olduğu ($p=0,027$) belirlendi. Ne var ki diğer komplikasyonları da içerecek şekilde MPV'si yüksek olan grupta sıklık daha fazla olmakla birlikte ($\% 20,7$ x $\% 9,4$) hastane içi komplike seyir veya kayıp için anlamlı farklılık saptanmadı. Takipte ölüm oranının yine MPV'si yüksek olan hastalarda daha fazla ($\% 19,2$ x $\% 1,3$) olduğu saptandı ($p < 0,01$). Sonuç olarak MPV primer PKG ile tedavi edilen STYMI olgularında hastane içi kayıp, taburculuk sonrası izlemlerinde ölüm gelişimi ve işlem sonrası yetersiz (bozulmuş) reperfüzyon için güçlü ve bağımsız bir öngördürücü olarak ileri sürülmektedir. MPV STYMI ile başvuran hastalarda primer PKG sonrası miyokardiyal perfüzyonun kimlerde daha kötü olacağını,

kimlerin daha yüksek riske sahip olduğunu erken ve basit bir şekilde belirlemeye izin veren yararlı, kolay bakılabilen hematolojik bir belirteç olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: ST yükselmeli miyokard infarktüsü, Primer perkütan girişim, TIMI frame count (TFC), Mean platelet volüm (MPV)

8. ABSTRACT

Association Between Mean Platelet Volume And TIMI Frame Count In Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Whom Primary Percutaneous Intervention Performed

This study is designed to find out the effect of MPV values on TIMI frame counts (TFC) used as an objective data to determine myocardial perfusion after primary percutaneous intervention, and effect on in-hospital mortality and complications, mortality rates during follow up after discharge in patients who admitted with ST elevation myocardial infarction (STEMI).

Consecutive 215 patients whom primary percutaneous intervention performed for ST elevation myocardial infarction were included in study, and with evaluation for exclusion criteria, a total of 188 patient were statistically analyzed. All patients files, clinical and laboratory datas of index event, angiographic datas of primary percutaneous interventions were examined, angiographic images of primary intervention were evaluated and TFC calculations performed.

Patients with increased values of MPV do have significantly longer both ISA-TFC ($20,53 \pm 9,068$ x $27,52 \pm 12,825$; $p=0,003$), and adjusted TFC for LAD ($15,9928 \pm 6,63973$ x $20,1197 \pm 9,19962$; $p=0,013$), and adjusted TFC for heart rate ($19,12 \pm 8,497$ x $24,48 \pm 12,055$; $p=0,015$). Also, when association between MPV values and in-hospital mortality and complications are examined, it is seen that, patients with increased MPV values do have significantly increased in-hospital mortality rates ($10,3\%$ x $1,3\%$) ($p=0,027$). Although total rate of mortality and complications in patients with increased MPV seems to be higher ($20,7\%$ x $9,4\%$), there was no significant difference in in-hospital complications or mortality. Follow-up mortality rates were higher in patients with increased MPV ($19,2\%$ x $1,3\%$) ($p<0,01$).

As a result, it is suggested that, in patients whom primary percutaneous intervention performed for ST elevation myocardial infarction, the MPV values

are independent and powerful determinant of in-hospital and follow-up mortality, and impaired reperfusion after coronary intervention. It can be suggested that, MPV is simple, rapid and beneficial hematologic marker to determine high risk for impaired myocardial reperfusion after revascularization in ST elevation myocardial infarction patients whom primary percutaneous intervention performed.

Key words: ST elevation myocardial infarction, Primary percutaneous intervention, TIMI frame count (TFC), Mean platelet volume (MPV)

9. KAYNAKLAR

1. Elliot WJ. Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied? *Postgrad Med* 1994;96:49-50,53-4,58.
2. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*.1992 Apr;39(2):110-27.
3. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Manhalter C, Jrdanova N, Christ G, Thalhammer R,Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial Infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2002; 117:399-404.
4. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol*.1984 Feb;16(2):161-70.
5. Senaran H, İleri M, Altinbas A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazlı S.Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001 May;24(5):405-8.
6. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost*. 1987 Aug 4,58(2):714-7.
7. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A.Mean platelet volume and size distrubition and their sensitivity to agonist in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemostas* 1988;59:259-263.
8. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Chages in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non –cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998 Jan;19(1):80-4.
9. American Heart Association: Heart and Stroke Facts: 1995 Statistical Suppl. Dallas, American Heart Association, 1994.
10. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:56.
11. Türkiye Kalp Raporu 2000,Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000;s.11-25.
12. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2005;436-441.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-809.
14. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med*. 2000;342(2):101-14.

15. Dong ZM, Brown AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation*. 2000;101(19):2290-2295.
16. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-2496.
17. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1998;102(1):145-152.
18. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2003;361(9360):847-858.
19. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-3384.
20. Theilmeier G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermynen J, Hoylaers MF. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood*. 2002;99(12):4486-4493.
21. Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*. 2005;96(6):612-616. Review.
22. Burger PC, Wagner DD. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood*. 2003;101(7):2661-2666.
23. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *FASEB J*. 2001;15(7):1149-1157.
24. Saku K, Zhang B, Ohta T, Shirai K, Tsuchiya Y, Arakawa K. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J*. 1999;63(1):19-24.
25. Davi G, Romano M, Mezzetti A, Procopio A, Iacobelli S, Antidormi T, Bucciarelli T, Alessandrini P, Cuccurullo F, Bon GB. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1998;97(10):953-957.
26. Blann AD, Nadar SK, Lip GYH. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003;24(24):2166-2179.
27. Jagroop IA, Matsagas MI, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Platelets*. 2004;15(2):117-125.
28. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103(4):491-495.
29. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet Pselectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1342-1348.

30. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):415-422.
31. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-372.
32. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells W, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanidis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siskovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinan KEJ, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jank IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-1778. Review.
33. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86(8B):3J- 8J; discussion 8J- 9J. Review
34. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells W, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanidis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siskovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinan KEJ, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jank IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-1672. Review.
35. Yamagishi M, Terashimo M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *JACC* 2000;35(1):106-11.
36. Braunwald E. Morning resistance to thrombolytic therapy. *Circulation* 91:1604, 1995.
37. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
38. Safian RD. No-reflow. In: Safian RD, Freed M., editors. *The Manual of Interventional Cardiology*. 3rd ed. Royal Oak, Mich. : Physicians' Press; 2001.p.413-9.

39. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of “microvascular no-reflow phenomenon” using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
40. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization. *Heart* 2003; 89: 731-7.
41. Galiuto L. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart* 2004; 90: 123-5.
42. Reffelmann, Kloner RA. The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162-8.
43. Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, Kunichika N, Peters B, DeMaria AN. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 276-83.
44. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, et al. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
45. Resnic FS, Wainstein M, Lee MKY, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, et al. no reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 42-6.
46. Morishima I, Sone T, Okamura A, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1202-9.
47. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon. *Circulation* 1996; 93: 223-8.
48. Abacı A. Miyokard perfüzyonunun anjiyografik olarak değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2002; 2: 257-63.
49. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. 1991 W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
50. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1 st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 2.13.1-19.
51. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hana R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982 aug; 285:397-400.
52. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993 Dec; 13(4):937-50.

53. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for Differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem.* 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072-6.
54. Sehayek E, Ben- Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. *Am J Clin Pathol.* 1988 Oct;90(4):431-6.
55. Corash L, Chen HY, Levin J, Baker G, Lu H, Mok Y. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood.* 1987 Jul;70(1):177-85.
56. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol.* 1988 Mar;27(3):190-3.
57. Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thromb Haemost.* 1987 Dec 18;58(4):964-5.
58. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax.* 1988 Jan;43(1):61-4.
59. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology.* 1994 May;45(5):361-5.
60. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke.* 1991 Jan;22(1):17-21.
61. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke.* 1995 Jun;26(6):995-9.
62. Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(4):307-14.
63. Buriachkovskaia LI, Poliakova EO, Zorin AV, Uchitel' IA, Dovlatova NL, Masenko VP, Sumarokov AB, Kadushina EB, Kuzentsova TA, Pogorelova TE, Chazov EI: Platelet activation and inflammation markers in patients with coronary heart disease and depression *Ter Arkh.* 2006;78(10):9-14.
64. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A: Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2007;120(2):245-50. Epub 2006 Dec 4
65. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK: Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol.* 2006 Feb;59(2):146-9.
66. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991 Dec 7;338(8780):1409-11.
67. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet

- behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2001 Jun;85(6):989-94.
68. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(2):103-8.
 69. Dalby Kristensen S, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction –a 2 year follow –up study. *Thromb Haemost* 1988; 59: 353-356
 70. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 63-69
 71. Glud T, Schmidt EB, Kristensen SD, Arnfred T. Platelet number and volume during myocardial infarction in relation to infarct size. *Acta Med Scand* 1986; 220: 401-405
 72. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci (Lond)* 1985; 68: 419-425
 73. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:672–679.
 74. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443–460.
 75. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol* 1983;54:337–352.
 76. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulation relationships of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. *Br J Haematol* 1982;50:509–519.
 77. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, et al. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205–213.
 78. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994;24:69–72
 79. Haver VM, Gear AR. Functional fractionation of platelets. *J Lab Clin Med* 1981;97:187–204.
 80. Schultheiss HP, Tschoepe D, Esser J, et al. Large platelets continue to circulate in an activated state after myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994;24:243–247.
 81. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26:995–999.

82. Rao AK, Goldberg RE, Walsh PN. Platelet coagulant activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *J Lab Clin Med* 1984;103:82–92.
83. Maden O, Kacmaz F, Selcuk MT, Selcuk H, Metin F, Tufekcioglu O, Atak R, Balbay Y, Ilkay E. Relationship of admission haematological indices with infarct-related artery patency in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Coron Artery Dis.* 2007 Dec;18(8):639-44
84. Pabon Osuna, Nieto Ballesteros F, Morinigo Munoz JL, et al. The effect of the mean platelet volume on the short –term prognosis of acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1988; 51: 816-822
85. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, Wilczynska J, Zielinski A, Meier B, Opolski G. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 19;46(2):284-90.
86. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995;91:1923–1928.
87. DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977;55:324–328.
88. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, et al. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial: Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:28–34.
89. Martin J, Bath PMW, Burr ML. Increased platelet size following myocardial infarction is associated with subsequent death and nonfatal reinfarction. *Lancet* 1991;338:1409 –11.
90. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157–161.