

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
TEZ DANIŞMANI:
İÇ HASTALIKLARI KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. DR. ABDÜLBAKİ KUMBASAR

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE KANAMA ZAMANININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FÜSUN GÜNEŞDOĞDU AKPINAR

AİLE HEKİMLİĞİ
Uzmanlık Tezi

İSTANBUL, 2008

TEŞEKKÜR

Hastanemizde huzurlu, güvenli ve verimli çalışma ortamı sağlayan Başhekim Sayın Uzm. Dr. Zafer Çukurova'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, davranışlarıyla örnek olan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi ve Aile hekimliği Koordinatörü Sayın Hocamız Uzm. Dr. Sami Hatipoğlu'na teşekkür ederim.

Rotasyonlarımız sırasında bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Kadir Savan'a, Genel Cerrahi Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Erşan Aygün'e, Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Abdülbaki Kumbasar'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Sami Hatipoğlu'na ve Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 5. Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Timuçin Oral'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, başta Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Abdülbaki Kumbasar'a, Tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. İsa Sevindir'e, tez çalışmama katkıda bulunan Koroner Yoğun Bakım Ünitesi hemşire arkadaşlarıma, istatistik bölümünün hazırlanmasında yardımcı olan İstatistik uzmanı Emire Bor olmak üzere tüm uzman, asistan, hemşire, personel ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bizlere abla ve ağabeylik yapan uzmanlarımıza, uyum içinde çalıştığımız güler yüzlü hemşire arkadaşlarımıza ve yardımlarını esirgemeyen personelimize teşekkür ederim.

Her zaman ve her şekilde yanımda olduğunu bildiğim ve canımdan çok sevdiğim sevgili eşim Murat'a, bugünlere gelmemi sağlayan, en büyük zenginliğim canım annem, babam, ağabeyim ve ablama sonsuz şükranlarımı sunuyorum. Ailemize yeni katılan biricik kızım Bensu'ya sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Füsün Güneşdoğdu Akpınar

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	4
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA	34
ÖZET	38
KAYNAKLAR	39

SİMGE VE KISALTMALAR

AMI	Akut miyokard infarktüsü
OTH	Ortalama trombosit hacmi
DM	Diyabetes mellitus
İKH	İskemik kalp hastalığı
BMI	Beden kitle indeksi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
USAP	Anstabil angina pectoris
SAP	Stabil angina pectoris
MCP	Monosit Kemotaktik Protein
HMG-CoA	Hidroksimetilglutaril koenzimA
DKH	Düz kas hücresi
MMP	Matriks metalloproteinaz
PG	Prostaglandin
ADP	Adenozin difosfat
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
ASA	Asetilsalisilik asit

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenebilir veya geciktirilebilir bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilir çok faktörlü hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir (1). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM), sigara içimi ve aile öyküsü gibi endojen ve eksojen faktörlerin herbiri akut miyokard infarktüsü (AMI) riskini belirgin olarak artırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir bölümünü açıklayabilmektedir. Bireylerin AMI ile ilgili kesin riskini hesaplayabilmek için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır (1).

Trombosit ve beyaz kan hücreleri, damar duvarındaki endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterogenezin önemli bileşenleridir (2). Anstabil angina pectoris (USAP), AMI ve ani kalp ölümünden oluşan akut iskemik sendromlara koroner arterlerde oluşan trombus neden olmaktadır. Trombus oluşumuna yol açan aterosklerotik plaktaki rüptür ve ülserasyondur. Bundan sonra trombositlerin aktivasyonu çok önemli rol oynar (2,3). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombus oluşumunu, koagülasyon sisteminin aktive olması ile stabil bir koroner fibrin-trombus oluşumu izler (2).

Dolaşımdaki trombositler boyut, yoğunluk ve reaktivite açısından heterojendir. Artmış trombosit reaktivitesi kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir; bu da miyokard infarktüsü için bir risk faktörü olabilir (2). Trombosit hacmi ne kadar büyükse trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir (4). Koroner arterlerde başlangıçta oluşan bir plak rüptürü ve damar duvarındaki trombojenik materyalin trombositlerle teması trombus oluşumunu presipite eder. Plağın protrombotik eğilimi ne olursa olsun, daha büyük ve daha reaktif trombositlerin trombus oluşumu ve gelişimine katkı olasılığı vardır (5). Bazı çalışmalarda koroner arter hastalıkları ve MI'de ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir (3,6,7). AMI 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 açıklanamamıştır. Trombosit morfoloji ve fizyolojisi öncü hücresi olan megakaryositlerin parçalanması sırasında

belirlenmektedir. Nedeni açıklanmamış olsa da artmış megakaryosit hacmi trombosit hacminde artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (9).

Bir vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirilen bu araştırmanın amacı, akut miyokard infarktüsli hastalarda ortalama trombosit hacmi ve kanama zamanının değerlerini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

İNSİDANS VE ÖNEM

Akut MI'nın gerçek insidansı bilinmemektedir. Hastaneye ulaşmadan önce ölen önemli orandaki hastanın ötesinde, bu oranın A.B.D'de yılda 200.000 ile 300.000 civarında olduğu hesaplanmaktadır (9), her yıl yaklaşık olarak 1 milyon insanın temel tanısı olarak MI'nın bir çeşidi ile hastanelere başvurduğu hesaplanmaktadır (10). Enfarktüslerin ayrımı da net değildir, klasik ST-segment elevasyonu ve non-ST segment elevasyonu (*non-Q dalgası* olarak da bilinir) arasında ayrılır. İkinci grubu başvuru anında unstabil anginadan ayırt etmek zordur ancak hastaların yaklaşık olarak yarısı önemli ST-segment elevasyonu (1 mm'den fazla) ile ortaya çıkmakta ya da anormal ST-segment çökmesi ya da T-dalgası inversiyonu ile ikinci kategoride sınıflandırılmaktadır.

MI'ya bağlı insidans ve mortalite düşmektedir. Daha iyi tedavilerin geliştirilmesiyle sadece ölümcül mortalite oranları azalmamış aynı zamanda MI hastalarının mutlak sayısı 1970'lerden bu yana düşüş göstermeye devam etmiştir. Bu durum hipertansiyon tedavisini, sigaranın bırakılmasını, hiperkolesteroleminin tedavisini, diyet ve egzersizi ve profilaktik aspirin kullanımını içeren önleyici kardiyolojideki birçok gelişmeye atfedilebilir.

Her ne kadar insidans düşüyor olsa da, Batı toplumunda ana ölüm nedeni halen akut MI'dır (11). Bu alanda ortaya çıkan çok hızlı ilerlemeler ile birlikte, akut MI'nın ciddi ve potansiyel katastrofik sonuçları daha yakın gelecekte kontrol altına alınmış olacaktır.

PATOFİZYOLOJİ

Koroner aterosklerotik hastalık AMI'ı olan hastaların neredeyse tümünde altta yatan nedendir. Başlatıcı olay hastalıklı arter duvarında plağı saran ve ateromu arter lümeninden ayıran plak kapağı bütünlüğünün kaybolması sonucu ortaya çıkan bir çatlak ya da fissür oluşumdur (12). Fissür ya da belirgin plak rüptürü kollojen gibi subendotel matris bileşenlerine maruz kalmaya neden olarak platelet aktivasyonu ve trombüs oluşumunu uyarır. Ayrıca, ekstrinsik koagülasyon kaskadını direkt olarak aktive eden ve fibrin oluşumunu hızlandıran doku faktörü de arteriyel hasarla birlikte salınır (13). Eğer oklüzif trombüs oluşursa, hastalarda etkilenen miyokard alanında zengin kollateral gelişimi olmadığı sürece akut ST segment elevasyonlu MI gelişebilir. Diğer yandan, oluşan trombüs oklüzif olmaktan ziyade mural olabilir ve hastada unstabil angina ya da "o anki hasarın" eksikliği ya da tam kalınlıkta (subendokardiyumdan epikardiyuma) miyokard iskemisini ifade eden EKG'de non-ST segment elevasyonlu değişiklikler (ST çökmesi ya da T-dalgası değişiklikleri) görülebilir.

Geç safhada olay ortaya çıktıktan sonra girişim yapmak yerine plağı kırılmasına neden olan sebeplerin anlaşılması, akut MI'ın daha iyi bir biçimde önlenmesini sağlayabilir. Rüptüre olan ya da fissür oluşumu görülen plakta fibröz kapak daha ince, yüksek lipid içerikli, düz kas hücresi az ve yüksek oranda makrofaj ve monosit içerme eğilimindedir (14,15). Bu mononükleer hücreler plak kapağını kimyasal olarak sindiren monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve matris metalloproteinazlar (örneğin, kollojenaz, stromelisin, elastaz) gibi proteazların salınımı ile plak rüptürünün tetiklenmesinde ana etkenler olarak düşünülür. 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin MI insidansını azalttığı gösterilmiştir ve bu durum muhtemelen lipid içeriğinin azaltılması ve hücresel plak bileşenleri ve kemokinler üzerine iyileştirici antiinflamatuar etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (16,17,18). Enfarktüs ile ilişkili arter içerisinden koroner kan akımının kesilmesi ile birlikte arter duvar bütünlüğünün kaybı ve platelet trombüsü, miyokard iskemisi ve hasarına neden olur. Akut MI'daki enfarktüse uğrayan damarların kan akım paterninin dinamik kalitesinin (vazomotor tonustaki değişiklik ya da spazm) aktive olmuş plateletler ve endotel fonksiyonunun kaybına bağlı olarak salınan vazoaktif aminler ile ilişkili olması muhtemeldir.

SEMPTOMLARI ORTAYA ÇIKARAN OLAYLAR

Klinik semptomlara üç majör mekanizma yol açar. Birincisi, tromboz koroner akımda ani azalmaya neden olur. İkincisi, tromboz eşlik etmeden plak, lümen çapının efor sırasında akımı azaltacak düzeyde daralmasına yol açacak şekilde büyür. Koroner ateroskleroz olan kişilerde koroner vasomotor tonal yanıtlar normal değildir. Kısmen endotel disfonksiyonu olarak beliren tonustaki kötü kontrol sonucu, eksantrik bir plak bölgesinde bulunan residü normal damar duvar segmentinde bölgesel bir spazm oluşabilir ya da lokal gelişen vasospazm daha yaygın bir hal alabilir (19).

İntralüminal trombüsler akut koroner sendromlarda en sık rastlanan bulgudur. Trombüslerin çoğu farklı oranlarda trombosit ve fibrin içerir ve sıklıkla akımı sınırlamayan koroner darlıkların oluşu yerde oluşurlar. Trombüs, kan akımını kendisi veya lokal ya da distal vazokonstrüksiyonla (tromboksan, serotonin ve trombinle tetiklenir) birlikte azaltır veya keser. Taze trombüs, büyüyerek arteri tıkayabilir, tamamen eriyebilir ya da organize olarak plak büyümesine katkıda bulunur (20).

Endotel hücresi ve endotel disfonksiyonu: Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşur. Endotelin bilinen özellikleri arasında albuminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyen oldukça seçici geçirgen bir engel olması (21), nontrombojenik özelliklere sahip olması, pek

çok vasoaktif maddenin üretimi ve metabolizmasından sorumlu olması, büyüme faktörleri salgılaması, bağ dokusu oluşumunda rol alması sayılabilir. Prostaglandin PGI₂, nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vasoaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerin üretimi, bu çok sayıdaki vasoaktif maddenin karşılıklı etkileşimi, vasokonstriksiyonla vasodilatasyon, trombozla antikoagülasyon arasında dengenin sağlanması ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır.

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Yapılan çalışmalar, koroner arter hastalığı açısından aile anamnezi pozitif olan ancak koroner arterleri normal olan veya çok az hasta olan kişilerde (22), aile anamnezi pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II diyabetlilerin birinci derece akrabalarında insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermiştir (22,23). Endotel disfonksiyonu varlığının koroner arter hastalığını öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir (24,25). Fonksiyonu bozulmuş endotel hücresi bariyer özelliğini yitirdiğinden lipoprotein moleküllerinin subendotel dokuya geçişi hızlanır. Vazoaktif maddelerin dengesinin bozulması trombojenik ve aterojenik bir ortam oluşturur.

Plak yırtılması: Güçlü bir trombojenik uyarıdır. Lipidden zengin bir plağın başlığı yırtılırsa, kan arter lümeninden lipid çekirdeğe girer, doku faktörü ve kollojen, trombositleri uyararak kümelenmelerine ve aktive olmalarına neden olur. Çekirdek içinde trombüs oluşması plağın genişlemesine ve gerilmesine neden olur. Yırtılan başlık ise lümen içine uzanabilir. Koroner ve aortik plakların nekrotik çalışmalarında, sağlam plaklara göre, lipid içeriği plak hacminin %50'sinden fazlasını oluşturan, başlıkları ince, makrofaj yoğunluğu yüksek, düz kas hücre yoğunluğu az olan plakların rüptüre olma eğiliminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Plak hassasiyetinin iki majör belirleyicisi olan çekirdek büyüklüğü ve stenoz derecesi ile ilgili değildir. Plak yırtılması beyaz erkeklerde ani ölüm veya miyokard infarktüsüne yol açan koroner trombüslerin en az %80'inden sorumludur. Koroner trombüsü olan kadınlarda ise yırtılma ve erozyon sıklığı hemen hemen eşittir (19).

Plak başlığı yırtıldıktan sonra gelişen olaylar evreler halinde olup, herhangi bir evrede durdurulabilir. İlk evre, plak kaynaklı veya intimal kanama, plak içi hematoma, hemorajik disseksiyon olarak da adlandırıldığı gibi, plak içi bileşenlerin öncelikle eritrositlerden oluştuğunu gösterir. İntraplak trombüs ifadesini doğrulayacak şekilde büyük miktarda trombosit ve fibrin de içerir. Yırtılan başlığın lümenle kesiştiği yerde trombüs büyük oranda

fibrinden ibarettir. Mural trombüs kan akımını engellemeden lümen içine uzanabilir. Son evrede trombüs büyük oranda eritrosit içeren gevşek bir fibrin ağından oluşmaktadır ve arter lümenini tümüyle tıkayabilir (19).

Plak yırtılması lümende trombüs oluşumunu uyarılmaktadır. Trombozun gelişimini etkileyen birçok faktör vardır. Yırtığın büyüklüğü değişkendir. İnce bir çatlak olabileceği gibi çekirdek içeriği tümüyle lümene temas edebilir. Bölgesel kan akımı da önemlidir. Spazm veya çekirdekdeki trombüs nedeniyle plak genişlemesine bağılı olarak kan akımının azalması lümende majör tromboz riskini arttırır. Protrombik ve doğal fibrinolitik mekanizmalar arasındaki denge de majör trombozun belirleyicileri arasındadır (19).

Plak yırtılmasını onarım süreci izler. Doğal fibrinoliz ile trombüs temizlenir, düz kas hücreleri çoğalır, kollojen yeniden depolanmaya başlanır. Bu iyileşme süreci anjiyoplasti sonrası görülenle aynıdır. Sonunda plak çapında önemsiz bir artış oluşabileceği gibi, total oklüzyona yol açan ciddi büyümeler de olabilir (19).

ATEROSKLEROZUN LEZYONLARI

1.Klasik Sınıflama (26)

a. Yağılı çizgi: Temel olarak intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan (köpük hücreler) oluşur. Bu lezyonların bir kısmı aynı kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerindekiler uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b. Yaygın intima kalınlaşması: İntimada, bağ dokusu içinde çok sayıda düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri öbür elemanlarıdır.

c. Fibröz plak: Makroskopik olarak beyaz renkte ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktırlar. Eğer lümen çapı kritik düzeyde daralmışsa klinik bulgular ortaya çıkar. İntima matriksi içinde çok sayıda düz kas hücresi, çeşitli miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve dışı yağ birikiminden oluşur. Tipik olarak fibröz plak, çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz başlık ile örtülüdür. Bu lezyona kanama, tromboz ve/ya da kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyon'dan söz edilir.

2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

AHA, ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek altı tipe ve beş evreye ayırmıştır (27).

Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler. **Tip I** lezyon en erken lezyondur. Az miktarda yağ birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyonda makrofaj sayısı artmıştır, ek olarak az sayıda T-hücre, mast hücre ve yağ yüklü düz kas hücreleri de bulunur. Tip IIa lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur. Tip IIb lezyonlar ise ilerlemezler. **Tip III** lezyonlar, klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II'den ayıran en önemli özelliği hücre dışı yağ birikintilerinin olmasıdır.

Evre 2: Bu evrede semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Va lezyonları içerir. **Tip IV** lezyonun özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı DKH, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır. **Tip Va** lezyonun temel özelliği lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Damarlanma daha belirgindir. Evre 2 lezyonlar komplike olmaya açıktır.

Evre 3: Tip VI lezyonları içerir. **Tip VI** lezyonlar, evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarı tıkarsa evre 4 lezyon oluşur. Tıkayıcı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pektorisine neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut "komplike" olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3'tekilerden farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Tıkayıcı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkayıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur. **TipVb** ve **Vc** lezyonlar damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturdukları için angina pektorisine neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluştu ise klinik bulgu vermeden sessiz kalabilirler (28).

AHA' nın bu sınıflamasına 2003 yılında iki tip daha eklenmiştir (29).

Ellili yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başladığı gösterilmiştir. Kalsiyumun başı çektiği mineraller, plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kaplıyorsa bu **tip VII** lezyon olarak adlandırılmaktadır.

Lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı duruma **tip VIII** lezyon adı verilmektedir.

PLAĞIN YAPISI VE OLUŞTURDUKLARI KLİNİK TABLO ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kararlı (“stable”) aterosklerotik plak

Komplike olma riski düşük olan plaklar kararlı plak olarak nitelendirilir. Kararlı plakta baskın yapı fibröz başlıktır. Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır; düz kas hücresi ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir (30,31). Düz kas hücresi (DKH), plağın mekanik gücünü arttırmakla kalmayıp, proliferasyon olarak ve kollojen salgılayarak yaralanmış plağın onarılmasını da sağlarlar (32). Kararlı aterosklerotik plak lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir.

Kararsız (“unstable”;“vulnerable”) aterosklerotik plak

Kolay hasar görebilecek, bir başka deyişle komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; kollojen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda düz kas hücresi içerir. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, “omuz” bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktifleştirir. Bir yandan matriks metalloproteinaz (MMP) fibröz başlığı parçalarken, öte yandan sitokinler (interferon-gama ve TNF-alfa DKH'nin proliferasyonu ve sentezini inhibe ettiğinden, plağın onarım mekanizması da bozulmuş olur (33,34). Neticede zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombus oluşumunu tetikler (35). Bu da akut koroner olayların gelişmesine yol açar. Bir aterosklerotik plağın komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenerek akut koroner sendromlara yol açabilirler (36,37).

KORONER SENDROMLAR VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Ateroskleroz fokal intima alanlarında modifiye lipidlere karşı oluşan inflamatuvar bir yanıttır. Tüm plaklar gelişimlerinin herhangi bir aşamasında böyle bir yanıt gösterirler. Ancak bu yanıt tamamen sönebilir veya plak yırtılması ya da endotel erozyonuna yol açarak trombozla sonuçlanabilir ve akut koroner sendromlara neden olabilir. C-reaktif protein, fibrinojen, neoptenin ve çözünür intersellüler adezyon molekülünü (ICAM) içeren çok sayıda

inflatuar aktivite belirteçleri normal sınırların ötesinde çok çarpıcı düzeylere yükselmeler de toplum bazında akut iskemik olay riskini yansıtır (19).

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Tanı

Akut MI subjektif ve objektif parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gereken bir klinik sendromdur. Tanı hızlı ve doğru bir biçimde koyulmalıdır ve yanlış tanı çok kötü sonuçlara neden olabilir. Tanıyı koydurucu bileşenlerin bir bütünlük içinde ele alınması klinik sendromun hızlı ve gerçekçi bir biçimde ortaya koyulmasını sağlar.

Öykü

MI'ın klasik semptomları şiddetli, sıkıcı, acı verici göğüs ağrısı ile birlikte ölüm hissi ve sol kola yayılan ağrıyı içerir. Bununla beraber çene, boyun, omuz, sırt ya da her iki kola yayılan göğüste ağırlık ya da yanma hissi de görülebilir. Özellikle inferior duvar MI'da hazımsızlık sıklığı. Mide bulantısı ve kusma ancak özellikle mide bulantısı tipiktir. Aşırı terleme de sık görülen bir özelliktir. Birlikte ele alındığında hasta daha önce yaşamadığı, farklı, ağırlı ve korkuya neden olan bir olayla karşı karşıyadır. Bununla beraber, öyküdeki incelikler daha sık ve ilgi çekicidir. Daha önceki bir ya da iki hafta içerisinde göğüste rahatsızlık hissi (ağrı olması şart değildir) ile ilgili belirtilerin olup olmadığını sormak önemlidir. Ağrı ya da rahatsızlık hissi kollara ve omuza oldukça lokalize olabilir. Oldukça sık görülmekle birlikte, sadece hazımsızlık ve mide bulantısı semptomları yaygın olabilir ve bunlar hastanın rahatsızlığının mide yanması olduğunu düşünerek antiasit almasına neden olabilir.

Sigara kullanımı, bilinen kolesterol yüksekliği, diyabet, hipertansiyon ve aile öyküsü gibi risk faktörlerinin ortaya çıkarılması doğru tanının koyulmasında destekleyici etkenlerdir. Hastayı tıbbi yardım almaya itecek göğüs rahatsızlığı genellikle devamlıdır (20 dakikadan fazla) ancak aralıklı da olabilir.

Eşlik eden diğer semptomlar yeni başlayan kalp yetmezliğini tanımlayabilecek ya da alternatif olarak hastanın anksiyetesine bağlı gelişen dispneyi içerir. Palpitasyonlar ya da senkop nadirdir ancak sersemlik ya da baş dönmesi ve presenkop sıklıkla altta yatan vagotoni ya da bradiaritmileri yansıtır. Senkop ya da hastane dışı arrest ortaya çıktığı zaman, açıklama olarak ventriküler taşikardilerin getirilmesi yüksek ihtimaldir.

Ayırıcı tanı oldukça geniştir (çünkü bir çok durum akut MI gibi ortaya çıkabilir) ve aort diseksiyonu, perikardit, özofajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatiti içerir. Bu durumlar arasında, aksi kanıtlanana kadar hastada aort diseksiyonu düşünülmelidir. Böylelikle bu tanı gözden kaçırılmamış olur. Her ne kadar akut MI'a göre oldukça nadir olsa da, iki

hastalığın tedavisi birbirinden tamamen farklıdır, örneğin, aort diseksiyonu için fibrinolitik tedavinin kullanılması felakete neden olabilir.

Fizik Muayene

Hasta sıkıntı içinde ve hatta acı içerisinde görülebilir. Solukluk sıktır. Her ne kadar ventriküler ekstrasistoller mevcut olabilse de, nabız genellikle düzenlidir. Bradikardi ya da taşikardi infarkt alanının, iletim sistemi üzerindeki etkisinin, vagal tonusun ve miyokard üzerindeki genişliğinin anlaşılmasında yardımcıdır. Her ne kadar nispeten küçük infarktları olan “hiperdinamik” ancak hiperadrenerjik bir hasta alt grubu görülebilse de, belirgin taşikardi (nabızın 120’den fazla olması) endişe vericidir ve genellikle MI’ın yaygın olduğu anlamına gelir. Kan basıncı vücudun ağrıya yanıtına bağlı olarak tipik bir biçimde yükselmiştir. Vagotoni, dehidratasyon, sağ ventrikül infarktı ya da güçte azalmaya bağlı olarak hipotansiyon görülür.

Majör muayene bulguları jugüler venöz basınçta artma, apikal impulsun karakter ve yerleşimi, ikinci kalp sesinin çiftleşmesi, üçüncü ve dördüncü kalp sesinin mevcudiyeti, regürjitan bir mitral üfürüm ve rallerin olup olmadığını içermelidir. Periferal nabızlar ve ekstremite muayenesi önemlidir. Bir bütün olarak, bu bilgi miyokard infarktüsünün büyüklüğünün anlaşılmasını sağlar. Eğer posterior göğüs alanlarının üst yarısında raller ile birlikte üçüncü kalp sesi duyuluyorsa, geniş bir anterior duvar MI’ın olması muhtemeldir. Diğer yandan, normal bir muayene küçük bir infarktüsü ya da henüz oluşmamış geniş bir miyokard hasarını düşündürebilir.

Elektrokardiyografi

Tanının kesinliğinin ortaya koyulabilmesi için 12 derivasyonlu bir EKG’nin mümkün olduğunca çabuk gerçekleştirilmesi gerekir. Trase elde edildiği anda doğru bir biçimde ölçülmüş normal bir EKG majör epikardiyal damarlardaki oklüzyonu ekarte ettirir. Hiperakut, sivri T dalgası değişiklikleri akut koroner oklüzyonun ilk belirtileridir ancak hasta tıbbi yardım için hastaneye ulaştığında genellikle mevcut değildir. ST-segment yüksekliğinin mevcut olması o anda oluşan hasarı tanımlar ve kontralateral derivasyonlardaki karşıt çökmelerle ilişkili olmalıdır. Eğer sadece minimal ST elevasyonu (1 ile 2 mm) varsa, ya hastada infarkt çevresinde kollateraller vardır ya da damar tam olarak tıkanmamıştır veya EKG’de daha öncesinde bir değişiklik olmuştur. Eğer sadece ST-segment depresyonu ya da T dalga inversiyonu veya her ikisi birden ortaya çıktıysa, bu durum ya unstabil anginayı ya da non-ST elevasyonlu (non-Q-dalgalı) MI’ı gösterir. Bu durum genellikle infarkte olmuş damarda tıkanma ile ilişkili değildir ancak miyokard iskemisi ile birlikte stenotik bir damarla ilişkili olabilir. Eğer hastanın EKG’si normalse, ancak öyküsü şüpheli ise, daha ayrıntılı EKG

traselerinin elde edilmesi ve göğüste rahatsızlık hissinin ya da diğer semptomların tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağını anlaşılmaması için gözlem süresinin uzatılması (6 ile 24 saat) gereklidir. Kesin olarak geçici ancak belirgin iskemi hastaya EKG çekilmeden önce iyileşebilir ve normal bir EKG görülebilir. Daha kesin bir tedavi başlanana kadar belirgin ST-segment elevasyonu olan hastalara bunun koroner arter spazmına mı bağlı olduğunun anlaşılabilmesi için sublingual nitrogliserin (0,4 mg) verilmesinde fayda vardır. Eğer nitrogliserin verilmesini takiben hastanın göğüs ağrısı ve EKG'si normale dönerse, bu durum güçlü bir biçimde primer tetikleyici olarak vazospazmı düşündürür.

Kreatin Fosfokinaz

Kreatin fosfokinaz (CPK) başlangıç tanısının koyulmasında yardımcı değildir. Miyokard hücre nekrozunu gösteren enzim çıkışının görülmesi için en az 6 saat geçmesi gerekir. Enzimler ilk 24 saat boyunca her 8 saatte bir değerlendirilmelidir ve eğer tepe noktası tam olarak koyulamıyorsa daha uzun süreyle takip edilmesi uygundur. Başarılı bir reperfüzyon yapıldığında CPK'nın tepe noktası daha erken görülür. Bu enzim tanıyı koymaktan ziyade MI'nın büyüklüğünü ortaya koymada daha yardımcıdır.

Troponin T ve Troponin I

Kan içerisinde benzer zorunlu gecikme seviyeleriyle birlikte ancak hücre hasarını daha kolay tespit ederek (CPK gibi) miyokard nekrozunun daha hassas bir biçimde ölçülmesi mümkün hale gelmiştir. Troponinler, kardiyak miyozitlerin kasılabilir aparatlarının tropomiyozin-bağlayıcı proteinlerinin bir parçasıdır ve bu nedenle kalp için oldukça spesifiklerdir. Troponinlerin yatak başında hızlı bir biçimde tahlili gerçekleştirilebilir, oldukça pratiktir ve iskemik semptomları ve non-ST segment yükselmeleri olan hastaların belirlenmesinde hızlı bir yöntemdir. Hem troponin T'nin hem de I'nın kantitatif tahlilleri unstabil angina ve non-ST elevasyonlu MI'ı olan hastalarda riskin belirlenmesinde CPK'dan daha iyidir. Her ikisi de infarktüs olsun ya da olmasın sadece tanının koyulmasında değil riskin de ortaya koyulması için oldukça ümit vericidir. Bununla beraber, test sonuçlarının anormal olup olmadığının bilinmesi hastanın prognozunu iyi bir biçimde değiştirerek troponin gibi testlerin asıl kullanımı risk seviyesi tespitinin önüne geçirir. Aslında, hastanın IIb/IIIa inhibitörlerine ya da düşük-moleküler ağırlıklı heparinlere yanıtları anormal troponin seviyeleri ile tahmin edilebilir. Bu duyarlı göstergeler ST-segment elevasyonu olmayan hastalar için rutin bir biçimde kullanılmalıdır. Troponinlerin klasik ST elevasyonlu MI'daki değeri çok değildir.

İSKEMİK KALP HASTALIKLARINDA TANI ÖLÇÜTLERİ

Stabil (kararlı) Angina Pectoris (SAP)

Sıklık, süre ve ortaya çıkaran faktörlerin 60 gündür değişmediği, on dakikadan kısa süren; tipik olarak göğüste retrosternal yerleşimli, baskı, ağırlık hissi, yanma, sıkıştırma ya da ağrı şeklinde tarif edilebilen, genellikle dinlenme ya da nitrogliserin ile geçen rahatsızlık hissidir. Birlikte bulantı, kusma, nefes darlığı, baş dönmesi olabilir. Hastaların %90'ında en az bir koroner arterde %70'den fazla daralma vardır. Hastaların %10'undan azında daha düşük derecede obstrüksiyon, koroner arter spazmı ya da küçük damar hastalığı olabilir (38).

Anstabil (kararsız) Angina Pectoris (USAP)

Önceden var olan stabil anginanın sıklık, şiddet, ağrı süresinin artması, ortaya çıkaran faktörlerin düzeyinin azalması ya da 60 günden daha kısa süredir olan egzersiz ya da dinlenme sırasında ortaya çıkan ağrıdır (38). Günümüzde Braunwald'ın geliştirdiği ağrı şiddeti, klinik durum ve alınan tedaviyi de içeren anstabil angina sınıflaması kullanılmaktadır (39).

Akut miyokard infarktüsü ile anstabil angina pectoris arasındaki ayırım kesin olmamakla birlikte, miyokard nekrozunu kanıtlamak için kullanılan metodlar ve tanımlara bağlıdır. Klinik ve anatomopatolojik olarak, akut koroner sendrom spektrumunda ST elevasyonlu MI (STEMI), non-ST elevasyonlu MI (NSTEMI) ve minör miyokard hasarı ile birlikte ya da tek başına anstabil angina pectoris yer almaktadır. Minör miyokard hasarı ile birlikte ya da tek başına anstabil angina koroner kan akımında ciddi bozulmaya ya da geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır (40).

Akut Miyokard İnfarktüsü

Günümüzde yaygın epidemiyolojik kullanımda AMI için en kesin ölçütler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından saptananlardır (41). Bu ölçütlere göre bir olgunun kesin AMI olarak tanımlanması için, ya seri elektrokardiyografilerde (EKG) belirlenmiş olan iki değişiklikten biri olması (ekstremitte derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1 mm ST segment elevasyonu, göğüs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 2 mm ST segment elevasyonu) (38) ya da otopside yeni MI bulgusunun olmasıdır. Bunlar olmaksızın "tipik" semptomların olması, kardiyak enzimlerin yüksek olması ve EKG'de daha az belirgin değişikliklerin olması da olgunun kesin AMI olduğunu gösterebilir (41).

AMI tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktaysa da miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerin hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında AMI ya da hasarını

ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden 12 saat sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (40).

KORONER ATEROSKLEROZ VE İSKEMİK KALP HASTALIKLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Bireyin proaterojenik faktörlere yanıtını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner İKH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Yüksek riskli toplumlarda yapılan otopsiye dayalı epidemiyolojik çalışmalarda homojen alt gruplarda plak yaygınlığının oldukça değişken olduğu bulunmuştur. Erkeklerde yapılan otopsielerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek kolesterol, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncının, üçü birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır (42). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır.

Semptomatik aterom plaklarının dekadlar içinde oluşması ve bunların oldukça heterojen olması, meseleyi karışık hale getirmektedir. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir (19).

Sabit (modifiye edilemeyen) risk faktörleri: Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik grup.

Majör modifiye edilebilen risk faktörleri: Kolesterol düzeyi, kan basıncı, sigara, sedanter yaşam.

Diğer faktörler: Diyabet, obezite, homosistein, eksojen östrojenler, alkol, diğer hastalıklar, enfeksiyon.

Sabit (Modifiye Edilemeyen) Risk Faktörleri

AMI'nin insidansı güçlü bir şekilde yaşa bağlıdır. Ailede erken başlangıçlı İKH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.

İKH ve felce bağlı mortalitede, belirgin ve farklı coğrafi varyasyonlar, ilk bakışta önemli ırksal farklılıklar olduğuna işaret eder. Ancak, değişik risk modellerine sahip toplumdan, diğer bir topluma göç edenlerde, insidans da hızla belirginleşen büyük değişiklikler, yaşam tarzı ve davranışta farklılıkların, coğrafi heterojenitenin önemli bir bölümünü açıklayabildiğini gösterir (43).

Majör Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

Vaka-kontrol ve kohort çalışmaları, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve sedanter yaşam tarzının her birisinin, AMI için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin her birisi, riski en az iki kat artırmaktadır.

Hiperkolesterolemi

İKH'da risk, kan kolesterol değerleri boyunca sabit olarak artar ve aradaki ilişki, kan basıncı için geçerli olandan biraz daha diktir (44). Bu nedenle, birçok koroner olay, kolesterol düzeyleri kabul edilebilir sınırlar içinde olan kişilerde oluşur ve herkes kolesterol düzeyini az miktarda düşürürse, toplumda iskemik kalp hastalığı oranı önemli derecede azalır (45).

Yüksek serum total ve LDL-kolesterol düzeyi ile düşük HDL-kolesterol düzeyi İKH için bağımsız risk faktörleridir (46). Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır (47). Yüksek LDL-kolesterol düzeyi primer İKH risk faktörü olarak gözükmemektedir. Total ve LDL-kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır (46,48).

Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL-kolesterol düzeyi İKH'ni öngören güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL-kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir (47). Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, hipertansiyon ve DM) koroner aterosklerozu yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır (47). Bu durum özellikle total ve LDL-kolesterol orta düzeyde yüksek olduğunda (190-250 mg/dl ve 115-175 mg/dl) geçerlidir. En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır.

Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, İKH için bağımsız bir risk faktörüdür (48). Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen; ortalama arter basıncı ve pulsatil bir bileşen; nabız basıncı yer almaktadır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre İKH riskini öngörmeye nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda İKH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (49). Diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık bir düşüş, kalp krizlerinin %21'ini önleyebilir.

Sigara

AMI oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, ilki koroner aterosklerozu artırırken diğeri AMI'ı tetikler (47). Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, aktive trombositler, yüksek fibrinojen) ilişkilidir (50). Sigara içenlerde, fibrinojen düzeyi daha yüksek ve trombositler daha “yapışkan” iken, sigara dumanının önemli bir elemanı olan karbonmonoksit, lipoproteinlerin kandan damar duvarına göçünü artırır. Sigara içiminin riski, belirgin bir doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Bu nedenle günde sadece birkaç sigara içmek bile risksiz değildir ve AMI'ın riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (51).

Sedanter yaşam tarzı

Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler (52). Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL-kolesterolü yükseltir ve kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur.

Diğer Faktörler

Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer risk faktörü Tip II diyabetes mellitustur. İKH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (47). DM, İKH riskini kadınlarda yedi kat, erkeklerde iki ile üç kat artırmaktadır (53). DM trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'da trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-I) düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve DM'lu hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel sorumlu gibi görünmektedir (8). Diyabetiklerde ve sadece bozulmuş açlık glikozu olanlarda statinle lipid düşürmenin faydalı olduğu gösterilmiştir (54).

Homosistein

Yüksek homosistein düzeyi, endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroz gelişimine yol açması nedeniyle koroner hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (55). Plazma homosistein düzeylerinin 15 mikromol/L üzerine çıkması ile aterosklerotik damar hastalığı riski artmaktadır. Kan homosistein düzeyi, genetik faktörler, B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı ile belirlenir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan metilen tetrahidrofolat redüktaz geninin nokta mutasyonu ile enzim aktivitesi düşmekte ve plazma homosistein düzeyleri artmaktadır. Epidemiyolojik veriler, homosisteinin endotelyum için toksik olduğunu gösteren laboratuvar çalışmaları tarafından desteklenmiştir. Bunlar heyecan

verici keşiflerdir, çünkü potansiyel olarak, folat alımı artırılarak, homosistein düzeyleri kolayca düşürülebilir.

Eksojen östrojenler

Oral kontraseptif kullanan kişilerde, AMI riski yüksektir (56). Ama premenapozal kadınlarda ortalama İKH riski çok düşüktür. Bu nedenle, az sayıda ek koroner olay görülür. Menapozdan sonra, hormon replasman tedavisi olarak alınan eksojen östrojenler, lipid profilinde yararlı değişikliklere yol açar ve İKH riskini azaltır.

Alkol

Günlük 10-20 gr mutlak alkol alan kişilerde, İKH'na bağlı (ve tüm nedenlere bağlı) mortalite oranlarının, alkol kullanmayanlara göre daha düşük olduğuna dair güçlü veriler vardır. Alkol kullananlarda, HDL-kolesterol düzeyleri, alkol kullanmayanlara göre daha yüksektir, ama kör çapraz çalışmalar, orta düzey veya yüksek düzeyde alkol alımının, kan basıncını artırdığını göstermektedir (57).

Diğer hastalıklar

Hipotiroidi veya gut gibi diğer hastalıklarda, majör koroner olay riskinin yüksek olduğu barizdir. Ancak tüm popülasyon düzeyinde, bu faktörlerin İKH yüküne katkısı azdır.

Enfeksiyon

1990'ların son yarısında ortaya çıkan en ilginç İKH hipotezlerinden birisi, enfeksiyöz olayların sonuçta ateroskleroza yol açan endotel hasarının başlamasında rol oynadığıdır. Bu açıdan, Chlamydia pneumoniae, potansiyel olarak önemli bir organizma olarak öne sürülmüştür ve bunun, aterosklerozun insidansı ve prognozunu etkileyip etkilemeyeceğini saptamak için, antibiyotik tedavisi ile ilişkili kontrollü çalışmalar başlatılmıştır.

TROMBOSİTLER

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel bir rol oynar. Wright-Giemsa ile boyanmış yaymada plateletler küçük, çekirdeksiz, ovoid veya yuvarlak, gri-mavi sitoplazmalı, mor-kırmızı granüller içeren hücrelerdir. Normalde $7,06 \pm 4,85 \mu\text{m}^3$ hacminde, $3,6 \pm 0,7 \mu\text{m}$ çapında ve $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ kalınlıktadır. Platelet boyutları kişiden kişiye değişebildiği gibi çeşitli hastalıklarda küçük veya büyük plateletlere rastlanabilir.

Plateletler 4 farklı granül içerir; α -granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Plateletlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler.

Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Nükleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin

tüm fonksiyonlarını gösterir. Membran fosfolipidleri prostoglandin (PG) ve tromboksan A2 (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 adenozin difosfat (ADP) substratları, seratonin 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 (1).

Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonudur. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli rol 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. 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 seratoninidir. Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrit oksit (NO) gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (1). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz hal alır. Kontraktıl proteinlerin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, seratonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (1).

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Son yıllarda OTH, platelet fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (58,59).Daha büyük plateletlerin daha reaktif olması nedeniyle genel popülasyonda OTH, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (60). Koroner arter hastalığı, MI, USAP, renal arter stenozu, akut iskemik inme ve gebeliğe bağlı hipertansiyon, hiperfonksiyonel plateletlerle ve trombomegali ile ilişkilidir. Platelet hacmi sadece aterosklerozda değil, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, son dönem

böbrek yetmezliği ve obesite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (59,60). Ayrıca artmış OTH, AMI sonrası kötü prognoz ve balon angioplasti sonrası restenozun habercisidir.

Artmış OTH, daha büyük platelet hacmini gösterir. Daha büyük plateletlerin daha aktif olması nedeni ile platelet hacmi, platelet fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Plateletlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, platelet büyüklüğüne bağlıdır. Büyük plateletler metabolik olarak daha aktiftir (58,60). Büyük plateletler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (58,59). Hemostazın sağlanmasında küçük plateletlerden daha etkilidirler.

Daha büyük plateletlerin daha aktif olması, büyük plateletlerin daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (58,60). Platelet hacmi artmış agregasyon, artmış TxA2 sentezi, artmış serotonin, platelet faktör-4 ve β -tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi platelet aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (61). OTH, platelet aktivasyonunun göstergeleri olan GP Ib ve GPIIb-IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir. Daha büyük plateletlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı, daha fazla aktivasyon ve artmış trombüs gelişme riskini gösterir (59).

Kardiyovasküler hastalıklarda OTH'nin artmasının nedeni tartışmalıdır. Platelet aktivasyonuna arter duvarında hasar, dolaşımda bulunan platelet aktivasyon uyarıcıları ve genetik yatkınlığın neden olduğu düşünülmektedir.

Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Yararları

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile OTH'nin ilişkili olduğu açıkça bilinmesine karşın, OTH'nin klinik yararı tümüyle uygulanmamaktadır. Son yıllarda, trombositopeniler (3,62), trombositozlar (3,63), konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek (64), hipotiroidide düşük (65)), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (66), splenektomi, mikrositer anemiler, serebral infarktüs (67), kronik venöz yetmezlik, gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi gibi pek çok konuda OTH'nin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak OTH ölçümleri öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir.

KANAMA ZAMANI

Kanama zamanı, hemostaz mekanizmasının ilk evresini (primer hemostaz, trombositlerin hemostaz tıkaçını oluşturması) ölçen bir testtir. Duke ve Ivy yöntemleri olmak üzere 2 ayrı yöntemle ölçülebilir. Duke yöntemi duyarlı değildir. Primer hemostazın belirgin olmayan defektlerinde normal sonuç verebilir. Bu nedenle Ivy yöntemi tercih edilmelidir.

Duke yöntemi: Kulak memesi veya parmak pulpası bir mikrolansetle delinir ve kronometre çalıştırılır. Sızan kan yarım dakikada bir süzgeç kağıdı ile silinir. Kanamanın durduğu an kanama zamanını verir. Normalde kanama 3 dakika içinde durur.

Ivy yöntemi: Hastanın koluna tansiyon aleti takılır ve 40 mm Hg'ya kadar şişirilir. Test boyunca basınç bu düzeyde tutulur. Ön kolun ön yüzünde, vensiz ve nedbe dokusuz bir alanda, bir bistüri lamı ile 1- 2 mm derinliğinde ve 4- 5 mm uzunluğunda bir insizyon yapılır. Kesi yerinden sızan kan yarım dakikada bir, süzgeç kağıdının kenarı ile silinir. Süzgeç kağıdı yaranın üzerine bastırılmamalıdır. Bu yöntemle normalde kanama zamanı 9 dakikayı geçmez.

Trombositopenilerde, trombosit fonksiyon bozukluklarında, damar duvar yapısı bozuklukları, kollojen sentez bozukluğu, von-Willebrand hastalığında, kronik karaciğer hastalığında, oral antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımına bağlı olarak kanama zamanı uzamış olarak bulunur.

TROMBOSİTLER VE İSKEMİK KALP HASTALIKLARI

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde önem taşır. Akut MI ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz yaşla progresyon 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, 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 çalışmalarını güçleştirmektedir (1).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda AMI (2,6,9,68), USAP (7,9), İKH (7,69) ve konjestif kalp yetmezliğinde (6) OTH'nin arttığı gösterilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olgular

Bu araştırma bir vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Nisan 2006- Eylül 2006 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören 100 (80 erkek (%80), 20 kadın (%20)) akut miyokard infarktüsülü hastada gerçekleştirildi. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Polikliniği'nde tetkik edilen, 21'i kadın (%60), 14'ü erkek (%40) toplam 35 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastalar, anamnez özellikleri içinde yer alan yaş, cinsiyet, sigara ve alkol içimi, ailede iskemik kalp hastalığı öyküsü, hipertansiyon varlığı, hiperlipidemi varlığı ve Tip II diabetes mellitus varlığı açısından rastgele olarak seçilmiştir. Kronik karaciğer hastaları, kronik böbrek yetmezliği hastaları, gebe olan kadın hastalar, mental retardasyonu olan hasta grubu ve psikoza olan hastalar, trombositopenisi olan hastalar, trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve kanama diatezi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi ölçümü

Trombosit sayısı (mm³'de) ve ortalama trombosit hacmi (fl) için kan örnekleri akut miyokard infarktüsülü hasta grubunda hastaneye yatışlarında, standart tedavi (nonsteroidal analjezikler veya morfin, intravenöz nitrogliserin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker) rejiminden önce, kontrol grubunda ise poliklinik ortamında antekubital ven yoluyla EDTA'lı tüplere alındı. Kan örnekleri ABX Pentra 120 marka hemogram cihazı ile çalışıldı.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Hastaların hepsinde ölçülen serum CK ve CK-MB düzeyleri, herhangi bir saatte acil servise başvuran hastalarda ilk 2- 6 saat içinde alınan kan örneklerinden bakılmıştır.

Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında Abbott aeroset cihazı kullanılarak belirlendi.

Kanama zamanı ölçümü

Kanama zamanı hastaların koroner yoğun bakım ünitesine yatışlarında hemen manuel olarak herhangi bir trombolitik tedaviden önce olmak üzere bakılmıştır. Hastanın parmak pulpası bir lanset yardımıyla 1- 2 mm derinliğinde delindi. 30 saniyede bir pamuk yardımıyla silindi ve kronometre yardımıyla kanamanın durduğu zaman kaydedildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası student t testi kullanıldı; AST, CK ve CKMB parametrelerinin değerlendirmesinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

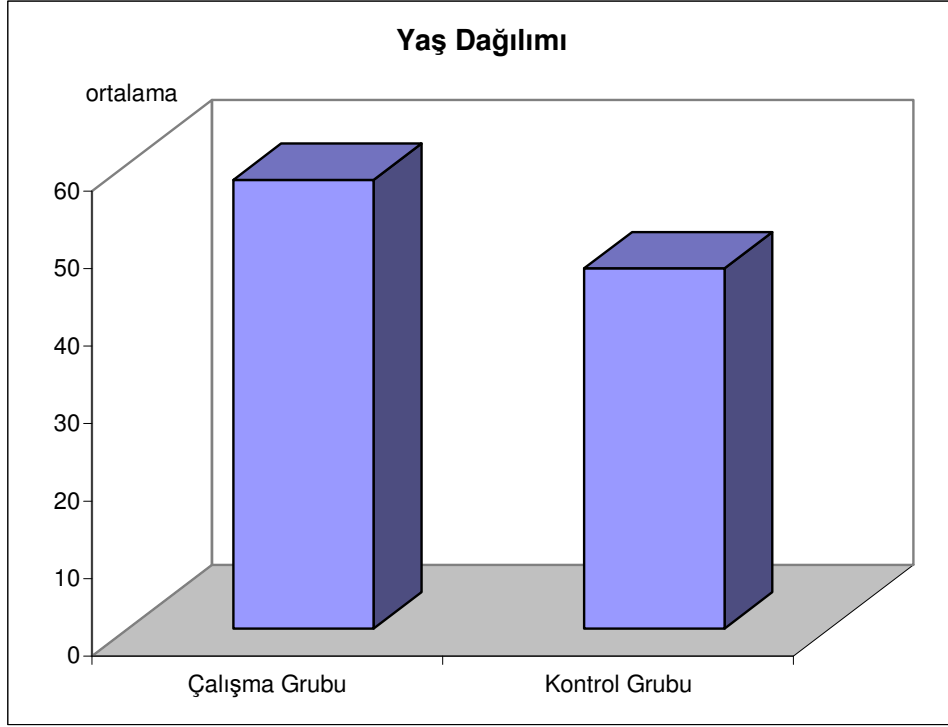
Çalışma Nisan 2006- Eylül 2006 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisinde 100 çalışma grubu olgusu ve 35 kontrol grubu olgusu olmak üzere toplam 135 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 32 ile 81 arasında değişmekte olup ortalama yaş $54,69 \pm 11,39$ 'dur. Diyabet süresi 2 ay ila 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama $6,66 \pm 5,41$ yıldır. Hipertansiyon süresi 1 ay ile 30 yıl arasında değişmekte olup ortalama $9,67 \pm 8,25$ 'dir.

Tablo 1: Grupların demografik özelliklere göre dağılımı

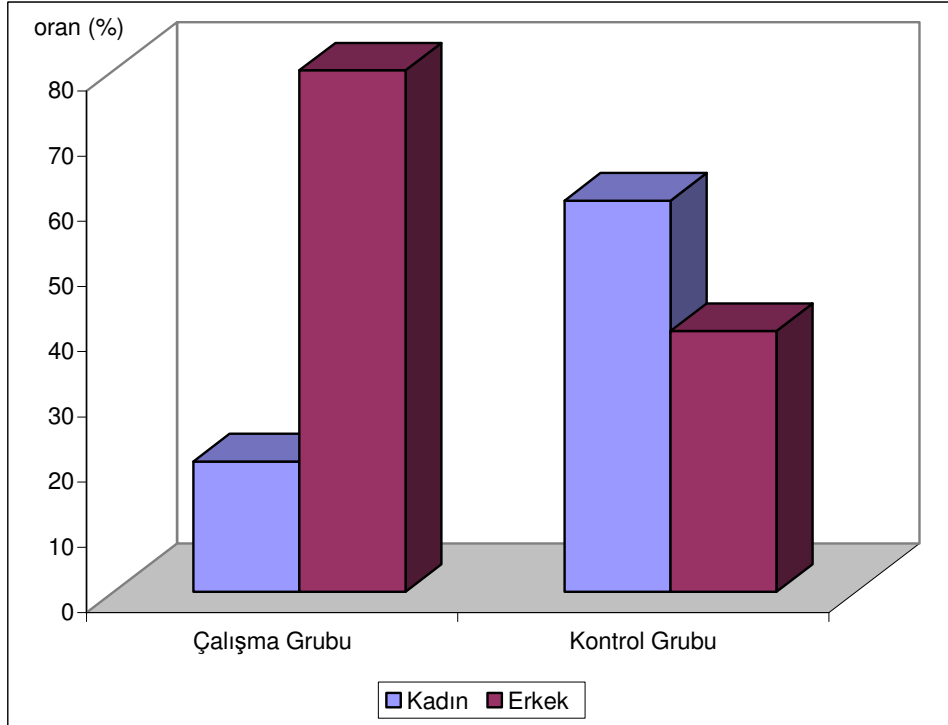
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	57,92±11,21	46,51±6,85	0,001**
BMI	26,27±3,17	24,16±1,62	0,001**
	N (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	20 (% 20,0)	0,001**
	Erkek	80 (% 80,0)	

** $p < 0,01$

Çalışma grubu olgularının yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). BMI düzeyleri de çalışma grubu olgularda anlamlı yüksektir ($p < 0,01$). Cinsiyetlere göre gruplar arasında anlamlı farklılık vardır ($p < 0,01$); çalışma grubu olgularının erkek cinsiyet oranları yüksek iken kontrol grubunda tam tersi kadın oranı daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 1: Grupların yaş ortalamalarına göre dağılımı

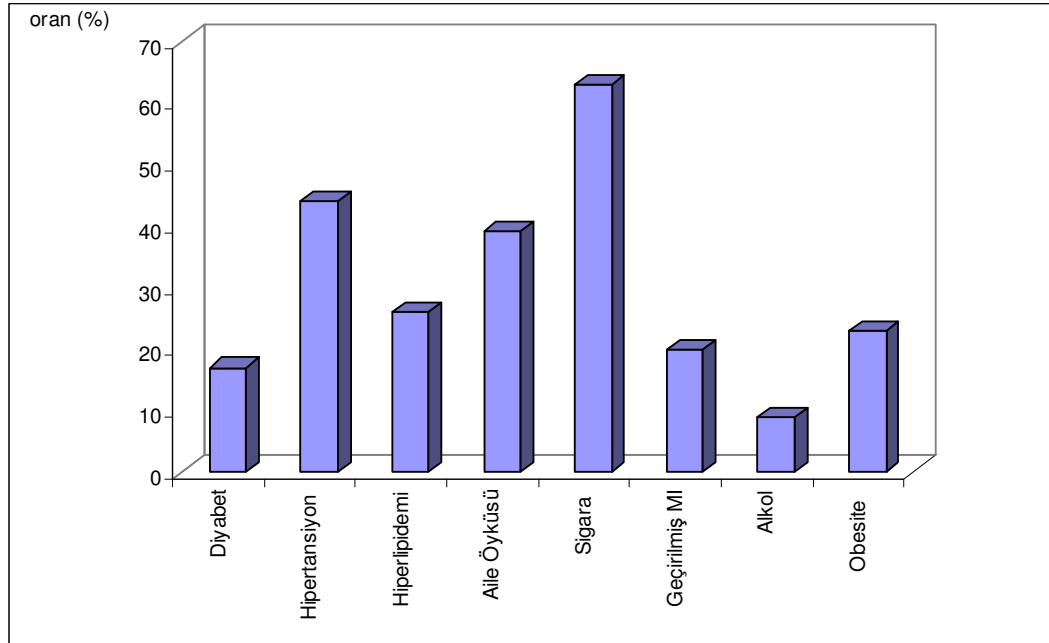


Şekil 2: Grupların cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 2: Çalışma grubu olgularının risk faktörlerine göre dağılımı

	Çalışma Grubu	
	n	%
Diyabet	17	17,0
Hipertansiyon	44	44,0
Hiperlipidemi	26	26,0
Aile Öyküsü	39	39,0
Sigara	63	63,0
Geçirilmiş MI	20	20,0
Alkol	9	9,0
Obesite	23	23,0

Çalışma grubu olgularında %17 oranında diyabet; %44 oranında hipertansiyon; %26 oranında hiperlipidemi; %39 oranında aile öyküsü; % 63 oranında sigara; % 20 oranında geçirilmiş MI öyküsü; % 9 oranında alkol ve % 23 oranında obesite görülmektedir.



Şekil 3: Çalışma grubu olgularının risk faktörlerinin dağılımı

Tablo 3: Grupların laboratuvar bulgularına göre değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu Ort±SD	Kontrol Grubu Ort±SD	p
HGB	12,71±1,64	12,70±1,10	0,954
HCT	39,07±4,52	38,13±3,05	0,175
WBC	10,36±3,76	6,05±1,52	0,001**
MPV	9,58±0,81	9,11±0,70	0,003**
TROMBOSİT	224230±68057,7	299771,4±61172,4	0,001**
AKŞ	140,25±49,91	91,71±9,72	0,001**
CK	731,10±821,85	104,68±36,26	0,001**
CK-MB	94,99±104,82	19,91±8,55	0,001**
TOTAL -KOL	189,43±46,64	170,26±29,32	0,006**
TRİGLİSERİD	121,43±75,62	84,34±26,11	0,001**
LDL-KOL	119,88±38,90	102,71±19,85	0,001**
HDL-KOL	44,80±11,96	50,83±13,76	0,015*

** $p<0.01$

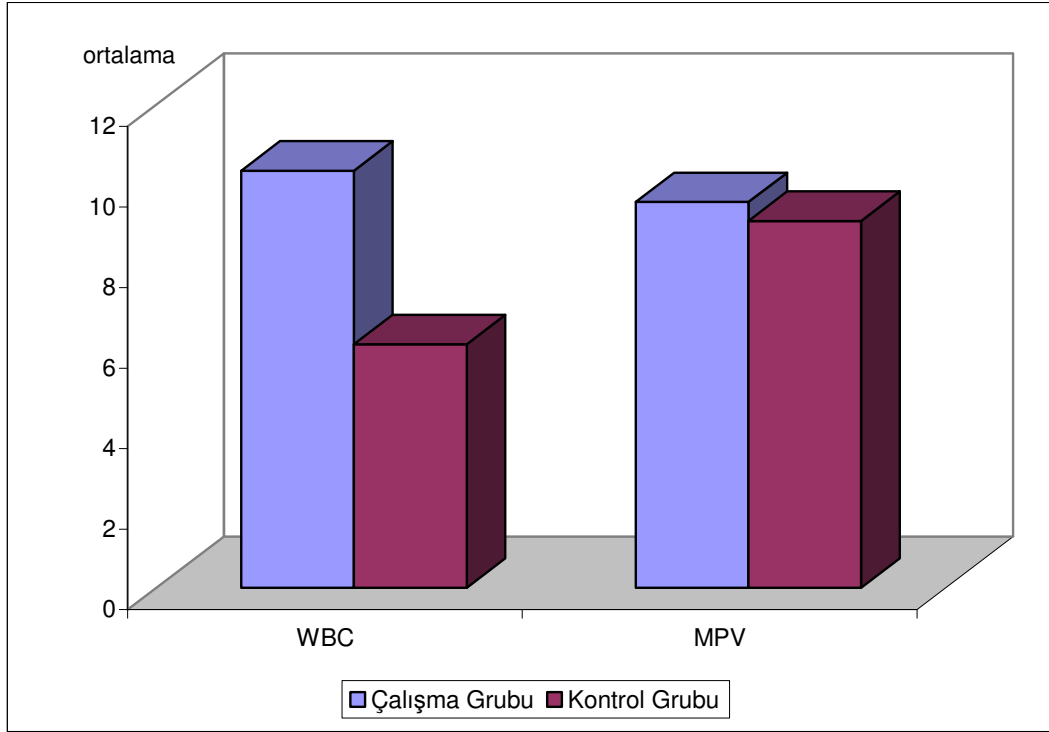
* $p<0.05$

Hemoglobin, hematokrit ve kreatinin düzeylerinde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

WBC çalışma grubu olgularında ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$); MPV ve MCV düzeyleri de çalışma grubu olgularında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$); trombosit düzeyleri çalışma grubu olgularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

ALT ve AST düzeyleri de istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

CK ve CKMB düzeyleri de istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$); total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri de $p<0,01$ düzeyinde anlamlı yüksek bulunurken; HLD çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).



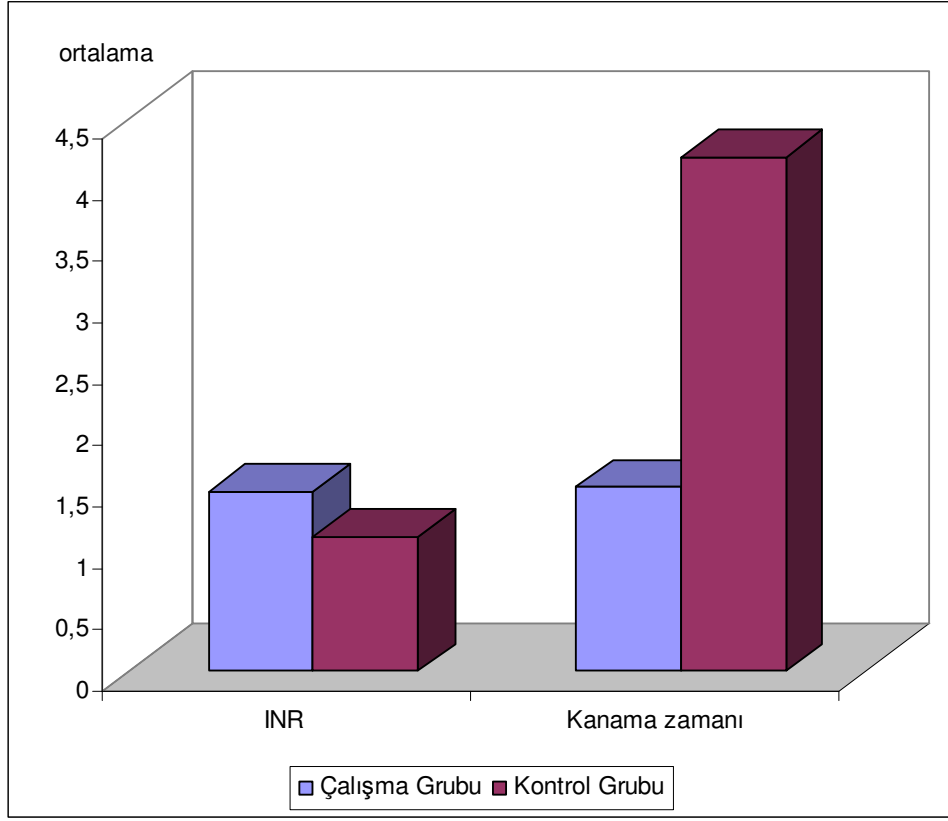
Şekil 4: WBC ve MPV düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4: PT, APTT, INR ve kanama zamanının gruplara göre değerlendirilmesi

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
PT	17,10±4,19	12,62±0,96	0,001**
APTT	35,78±10,53	25,65±3,36	0,001**
INR	1,46±0,41	1,09±0,07	0,001**
Kanama zamanı	1,50±0,73	4,19±0,65	0,001**

** $p < 0.01$

Çalışma grubu olgularının PT ve APTT düzeyleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$); INR ölçümü yine çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,01$); Kanama zamanı ise çalışma grubu olgularında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p < 0,01$).



Şekil 8: INR ve kanama zamanı ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 5: Çalışma grubu olgularında; MPV düzeylerinin risk faktörlerine göre değerlendirilmesi

		MPV		
		<i>n</i>	Ort±SD	<i>p</i>
Cinsiyet	Kadın	20	10,02±0,89	0,005**
	Erkek	80	9,46±0,75	
Diyabet	Var	17	9,52±1,22	0,739
	Yok	83	9,59±0,70	
Hipertansiyon	Var	44	9,66±0,88	0,370
	Yok	56	9,51±0,75	
Hiperlipidemi	Var	26	9,73±0,88	0,254
	Yok	74	9,52±0,78	
Aile Öyküsü	Var	39	9,66±0,91	0,384
	Yok	61	9,52±0,73	
Sigara	Evet	63	9,54±0,71	0,580
	Hayır	37	9,63±0,96	
Geçirilmiş MI	Var	20	9,84±0,79	0,100
	Yok	80	9,51±0,80	
Obesite	Var	23	9,72±1,11	0,345
	Yok	77	9,53±0,69	

****p<0.01**

Kadın olguların MPV düzeyi erkek olgularınkinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (p<0,01).

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara kullanımı, Geçirilmiş MI öyküsü ve obesite durumuna göre MPV düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 6: Çalışma grubu olgularında; kanama zamanı düzeylerinin risk faktörlerine göre değerlendirmesi

		KANAMA ZAMANI		
		<i>n</i>	Ort±SD	<i>p</i>
Cinsiyet	Kadın	20	1,44±0,70	0,706
	Erkek	80	1,51±0,75	
Diyabet	Var	17	1,59±0,82	0,581
	Yok	83	1,48±0,72	
Hipertansiyon	Var	44	1,37±0,59	0,113
	Yok	56	1,60±0,82	
Hiperlipidemi	Var	26	1,29±0,59	0,097
	Yok	74	1,57±0,77	
Aile Öyküsü	Var	39	1,49±0,68	0,966
	Yok	61	1,50±0,77	
Sigara	Evet	63	1,54±0,75	0,484
	Hayır	37	1,43±0,72	
Geçirilmiş MI	Var	20	1,45±0,85	0,770
	Yok	80	1,51±0,71	
Obesite	Var	23	1,32±0,61	0,194
	Yok	77	1,55±0,76	

Cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara kullanımı, Geçirilmiş MI öyküsü ve obesite durumuna göre kanama zamanı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Ateroskleroz ve onun komplikasyonu olan akut miyokard infarktüsü(AMI), dünyanın pek çok ülkesinde ölüm ve yaşam kısıtlamasının en önemli nedenidir. Ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücreyel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Yaş, cinsiyet, sigara içimi, ailede iskemik kalp hastalığı öyküsü, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi endojen ve eksojen faktörlerin her biri ateroskleroz ve AMI riskini belirgin olarak artırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir bölümünü açıklayabilmektedir. Bireylerin AMI ile ilgili kesin riskini belirleyebilmek için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır.

Plateletler ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Plateletlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, platelet büyüklüğüne bağlıdır. Büyük plateletler metabolik olarak daha aktiftir (58,60). Küçük olanlara göre daha fazla alfa granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içerirler ve adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar (58,59). Platelet büyüklüğü, intrasellüler kalsiyum düzeyinde, tromboksan A2 sentezinde, serotonin ve β -tromboglobülin salınımında ve adezyon molekülü ekspresyonunda artma gibi platelet aktivasyon göstergeleri ile ilişkilidir (61). Daha büyük plateletlerin daha aktif olması nedeni ile platelet hacmi, platelet fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Daha büyük platelet hacmini gösteren artmış OTH, platelet fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (58,59,60).

Çalışmamızda akut miyokard infarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacmi kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken, trombosit sayısı çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde düşük bulundu. Kanama zamanı ise çalışmamızda akut miyokard infarktüslü hastalarda anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı.

Trombosit ölçümleri ile ilgili çalışmaların çoğu AMI tanısı alan ve göğüs ağrısı ile başvurduğu halde, MI olmadığı klinik olarak belirlenen hastalar üzerinde yapılmıştır (2,6,9). Ateroskleroz ve İKH'da trombosit ölçümlerinin araştırıldığı az sayıda çalışmada, bilinen risk faktörleri sınırlı şekilde değerlendirmeye alınmıştır (2,9).

Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıyan değişkenler, AMI grubunda erkek cinsiyet ve sigara içimi sıklığının yüksek olmasıdır. Bu özellikler yaygın olarak kabul görmüş risk faktörlerinin başında gelmektedir.

Dalby ve arkadaşlarının (70), iki yıllık bir takip çalışmasında 18 kesin MI tanısı konmuş ve 16 kontrol vakasının başvuru anındaki ve bundan iki yıl sonraki verileri

kıyaslanmıştır. Bu veriler; kanama zamanı, trombosit sayısı ve trombosit hacim dağılımıdır. MI grubunda, kanama zamanı anlamlı olarak uzamış, kontrol grubunda ise daha kısa bulunmuştur. İnfarktüs esnasında ve iki yıl sonraki dönemde trombosit hacim eğrileri kıyaslandığında, infarktüs esnasında küçük trombositlerin oranının fazla olduğu, orta ve büyük hacimli trombositlerin oranlarının 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.

Martin ve arkadaşları (71), artmış ortalama trombosit hacminin kardiyak ölüm için bir risk faktörü olduğunu gösterdi. Mevcut çalışmada olduğu gibi iskemik kalp hastalığında artmış ortalama trombosit hacmi Pizzuli ve arkadaşları (7) ile Senaran ve arkadaşları (9) tarafından da gösterildi.

Ortalama trombosit hacminde artış kalp yetmezliğinin akut fazında görülen katekolamin stimülasyonundan sonra dalaktan salınan büyük trombositlerin sayısında artış nedeni ile olabilir (72). Ortalama trombosit hacminde artış akut iskemi esnasında küçük trombositlerin kullanımına da bağlı olabilir (73).

Yüksek ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (2). Diyabetes mellitus (74), hiperkolesterolemi (75) ve renal arter stenozlu (76) hastalarda artmış trombosit boyutu rapor edilmiştir. Sigara içenlerde de trombosit boyutu yüksek bulunmuştur (77).

Çalışmamızda diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, sigara kullanımı, geçirilmiş MI öyküsü ve obesite durumuna göre ortalama trombosit hacmi düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Yine çalışmamızda kanama zamanı ölçümleri, cinsiyet, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, aile öyküsü, sigara kullanımı, geçirilmiş MI öyküsü ve obesite durumlarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

Khandekar ve arkadaşları (78), yaptıkları bir çalışmada büyük plateletlerin hemostatik olarak daha aktif olduklarını ve koroner trombüsün gelişiminde bir risk faktörü oldukları sonucuna varmışlardır. Yüksek ortalama trombosit hacminin koroner ateroskleroz ve miyokard infarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olduğu Kılıçlı ve arkadaşları (79) tarafından da gösterildi.

Bu güne dek yapılan çalışmalarda akut miyokard infarktüsünde (2,6,9), anstabil angina pektoriste (7,9), koroner arter hastalığında (7,69) ve katekolamin düzeyi ile ilişkisiz olarak konjestif kalp yetmezliğinde (6) OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Aterosklerozun bir diğer önemli komplikasyonu olan serebrovasküler hastalıklarda da OTH'nin prognostik değeri

araştırılmış, hepsi asetilsalisilik asit (ASA) ya da ASA-dipiridamol kullanan geçici iskemik atak ve inme hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek OTH ölçümleri saptanmış (67), inme için bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir (80).

Hendra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (81), akut MI geçirmiş 59 diyabetik ve 88 nondiyabetik hasta ile, MI geçirmemiş 50 diyabetik ve 100 nondiyabetik hastanın OTH, trombosit sayısı, trombosit volüm değişiminin kıyaslanması yapılmıştır. Diyabetik olmayan hastalarda OTH ve trombosit dağılım aralığı, MI geçirmiş veya geçirip ciddi kalp yetersizliği gelişmemiş olanlarla benzer bulunmuştur. DM'ü olup da akut MI geçiren grup, infarktüs geçirmeyen diyabetiklerle kıyaslandığında, OTH ve trombosit dağılım aralığı anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Ciddi kardiyak yetersizlik gelişen vakalar, orta derecede yetersizliği olan ya da hiç kalp yetersizliği gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında OTH'nin artmış olduğu saptanmıştır. Artmış OTH trombosit aktivitesindeki artışla veya fazla miktarda agregasyon yeteneği olan büyük trombositlere bağlı olabilir. Anormal trombosit fonksiyonunun, MI geçiren DM'li hastaların prognozuna kötü katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

55 akut MI ve 9 kalp yetersizliği hastasında OTH ve trombosit sayısının araştırıldığı bir başka çalışmada, akut MI grubunda başlangıçta 13 fl'den büyük olan dev trombositlerde rölatif olarak azalma saptandı. Ancak bu durum daha sonraki takiplerde görülmedi. Bu sonuçlar bize trombüs gelişimi sırasında büyük trombositlerin kullanıldığını ve kandaki ölçümlerde rölatif olarak azaldığını düşündürmektedir (6).

Yapılan başka bir çalışmada ise, koroner bakım ünitesine ardı ardına gelen 175 hasta değerlendirilmiştir. Olguların 103'üne klinik olarak akut MI tanısı konulmuştur (MI grubu). 72'sinde ise göğüs ağrısı ve EKG'lerinde miyokardiyal iskemi bulguları olup akut MI'nın diğer bulguları bulunmamaktaydı (kontrol grubu). MI grubu, iki değişkenli Gauss istatistiğine göre trombosit sayımı ve trombosit hacmi parametreleri değerlendirilerek iki gruba ayrıldı. MI grubunun %65'lik büyük bölümünde OTH yüksek, trombosit sayısı düşük bulundu. MI grubunun geri kalanı ise kontrol grubundan farksızdı. Hacim dispersiyonu, asimetri ve konveksite açısından değerlendirildiğinde OTH yüksek hastalarda, belirgin olarak farklılık saptandı. Bu şekildeki trombosit hacim dağılımının, İKH'nın pretrombotik bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Böyle bir hastada, bu tip bir trombosit profilinin bulunması halinde, uygun tedavi ile MI riski azaltılabilir (82).

MI'nın geç fazında OTH yükselmesi, reküran MI ve ölüm için bağımsız bir öngörücüdür. Yatış sırasında saptanan yüksek OTH, kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörüdür ve akut MI'nın iyileşme fazında anlamlı olmayarak yüksek oranda görülen iskemik olaylarla ilişkilidir (83).

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsli hastalarda trombosit hacmi artarken, trombosit sayısında azalma saptanmıştır. Yine bu hastalarda kanama zamanı düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak OTH'nin klinikte çok büyük bir anlama sahip olabileceği sonucuna varabiliriz. Laboratuvar tetkikleriyle belirlenmesinin çok ucuz olması da önemli bir üstünlüğüdür. Ortalama trombosit hacminin gerek oklüzif trombüs oluşumu, gerekse trombotik emboliler yoluyla MI gelişimine katkıda bulunacağı kanısındayız. Bu veriler ışığında, koroner ateroskleroz ve akut miyokard infarktüsü için tanımlanan risk faktörleri arasında OTH'nin de yerini alması gerektiğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenilebilir veya geciktirilebilir bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilir çok faktörlü hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir.

Akut iskemik sendromlara koroner arterlerde oluşan trombus neden olmaktadır. Trombus oluşumuna yol açan aterosklerotik plaktaki rüptür ve ülserasyondur. Bundan sonra trombositlerin aktivasyonu çok önemli rol oynar.

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsülü hastalarda ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısındaki değişiklikler ile kanama zamanı değerleri araştırıldı.

Çalışmaya 100 akut miyokard infarktüsülü hasta ile 35 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Trombosit hacmi ve sayısı ile kanama zamanı için kan örnekleri hastaların hastaneye yatışlarında, kontrol grubu olgularında ise poliklinik takiplerinde alındı.

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda ortalama trombosit hacmi ($9,58 \pm 0,81$) kontrol grubuna ($9,11 \pm 0,70$) göre daha yüksek bulundu ($p < 0,01$). Trombosit sayısı akut miyokard infarktüsülü hastalarda ($224230 \pm 68057,7$) kontrol grubuna ($299771,4 \pm 61172,4$) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,01$). Kanama zamanı değerleri hasta grubunda ($1,50 \pm 0,73$) kontrol grubuna ($4,19 \pm 0,65$) göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı.

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsülü hastalarda ortalama trombosit hacminin arttığı, trombosit sayısının azaldığı ve kanama zamanı değerlerinin ise azaldığı saptandı. Bu sonuçlara dayanarak OTH'nin klinikte çok büyük bir anlama sahip olabileceği sonucuna varabiliriz. Koroner ateroskleroz ve akut miyokard infarktüsü için tanımlanan risk faktörleri arasında OTH'nin de yerini alması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova 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.
3. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol.* 1984 Feb; 16(2):161-70.
4. Cihan G, Yılmaz MB ve ark. Ortalama trombosit hacmi akut koroner sendromlu hastalarda stabil angina pektorisli hastalardan daha yüksektir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003; 10:529.
5. Yılmaz MB, Cihan G ve ark. ST yükselmesiz akut koroner sendromda artmış ortalama trombosit hacmi infarktüsle ilişkilidir. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003; 10:530.
6. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean Platelet Volume and Size Distribution and Their Sensitivity to Agonist in Patients with Coronary Artery Disease and Congestive Heart Failure. *Thromb Haemostas* 1988; 59: 259-263.
7. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes 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.
8. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
9. American Heart Association. Heart and stroke facts. AHA 1996 Supplement. Dallas, 1996: 1-23.
10. Hunink MG, Goldman L, Tosteson ANA, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. *JAMA* 1997; 277:535-542.
11. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, et al. Recent trends in acute coronary heart disease: mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334:884-890.

12. Davies MJ, Treasure T, Richardson PD. The pathogenesis of spontaneous arterial dissection. *Heart* 1996; 75:434-435.
13. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090-3097.
14. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-778.
15. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
17. West of Scotland Coronary Prevention Group. Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular interventional trials. *Lancet* 1996; 348:1339-1342.
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
19. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p.1095-1105.
20. Maseri A, Lanza GA, Sana T, Rigattieri S. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch37, p.1123-1125.
21. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *NEJM* 1986; 314:488.
22. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. In: Alexander RW, et al. *Hurst's The Heart*, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998; 1:1139-59.
23. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and LDL levels. *JACC* 1996; 28: 573-9.
24. Kuvin JR, Patel AR, Sliney KA, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a non-invasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1843-9.

25. Heitzer T, Schlinzig K, Krohn T, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease (published correction appears in *Circulation* 2003;108:500) *Circulation* 2001;104:2673-8.
26. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Braunwald E. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1105-25.
27. Stary HC, Chandler AB et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 95:1355-74.
28. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Lewis A Conner Memorial Lecture. *Circulation* 1994; 90:2126-46.
29. Stary HC. *Atlas of atherosclerosis progression and regression*. 2nd ed. New York: The Partheonon Publishing Group; 2003. p. 13-5.
30. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147 (supp I): S3-S10.
31. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340:115-26.
32. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993; 69:30-7.
33. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80:5E-9E.
34. Davies MJ, Richardson PD, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle content. *Br Heart J* 1993; 69:377-81.
35. Davies MJ. Acute coronary thrombosis – the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16(supp L):3-7.
36. Ambrose JA, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62.
37. Little WC, et al. Can coronary angiography predict the site of subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78:1157-66.
38. Khan MG. *Heart Disease Diagnosis and Therapy. A Practical Approach*. Pennsylvania USA. Williams & Wilkins; 1996.p.3-4 and 133.
39. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410.

40. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001.p.2.13.1-19.
41. Asplund K. Epidemiology of cardiovascular diseases. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001.p.1.2.1-13.
42. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-198.
43. Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. *J Chron Dis* 1970;23: 423-31.
44. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-8.
45. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-74.
46. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
47. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
48. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130: 580-600.
49. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
50. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617-621.

51. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *BMJ* 1984; 288: 1499-503.
52. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-7.
53. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel Statement. *Circulation* 1999; 99: 2480-2484.
54. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
55. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
56. Mann JJ, Vessey MP, Thorogood M, Doll R. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *BMJ* 1975; ii: 241-5.
57. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647-51.
58. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004; 18(3): 173-176.
59. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002; 13 (5-6): 301-306.
60. 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): 103-108.
61. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004; 35: 622-626.
62. 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.
63. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem*. 1997 Jun; 43(6 pt 1): 1072-6.

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology.* 1994 May; 45(5):361-5.
68. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991 Dec 7; 338(8780):1409-11.
69. 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.
70. 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 Jun 16;59(3):353-6.
71. Martin JF, Plumb J, Kilbely RS: Changes in volume and density of platelet in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287: 456-459.
72. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H: Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000;99: 487-494.
73. Sewell R, Ibbotson RM, Philips R, Carson P: High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due consumption of small platelets? *BMJ* 1984;289:1576-1578.
74. Tschoepe D, Esser J, Schwippert B, Rosen P, Kehrel B, Niewuenhuis HK, Gries FA: Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Haemost* 1991; 17: 433-439.
75. Bath PM, Butterwoth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 157-161.
76. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA: Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 253-257.

77. Kario K, Matsuo T, Nakao K: Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14:281-287.
78. 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.
79. Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*, 2005 Aug; 11(8):CR387-92. Epub 2005 Jul 25.
80. O'Malley T, Langhome P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995 Jun; 26(6):995-9.
81. 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.
82. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987; 58: 714-717.
83. 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 Cardial* 1988; 51: 816-822.