

**T.C.**

**Sağlık Bakanlığı**

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Aile Hekimliği Koordinatörlüğü**

**Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Zekai KUYUBAŞI**

**MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA TROMBOSİT  
SAYISI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hakan KÜÇÜK**

**(Uzmanlık Tezi)**

**İstanbul-2007**

**T.C.**

**Sağlık Bakanlığı**

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Aile Hekimliği Koordinatörlüğü**

**Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Zekai KUYUBAŞI**

**MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA TROMBOSİT  
SAYISI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hakan KÜÇÜK**  
**(Uzmanlık Tezi)**

**İstanbul-2007**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerimi geliştirmede katkıda bulunan Aile Hekimliği Koordinatörü Sayın Doç Dr. Mustafa YENİGÜN'e 2. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Zekai KUYUBAŞI'na, Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Murat ELEVLİ'ye, 2. Cerrahi Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Sefa TÜZÜN'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Op. Dr. Ahmet ÇETİN'e, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Sefa SAYGILI'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez konumun belirlenmesi ve tamamlanması sürecinde yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen 2. Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı Sayın Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım hoşgörölü, sevgi dolu tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personel olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma en içten duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Beni hayatımın her anında destekleyen çok sevdiğim anneme, babama, kardeşime ve eşime çok teşekkür ederim.

Hakan KÜÇÜK

## İÇİNDEKİLER

1. SİMGE VE KISALTMALAR.....	4
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1. Koroner Arter Hastalığı.....	7
3.2. Akut Myokard İnfarktüsü.....	8
3.3. Trombositler.....	17
3.4. Ortalama Trombosit Hacmi.....	18
4. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	22
5. BULGULAR.....	23
6. TARTIŞMA.....	29
7. ÖZET.....	33
8. KAYNAKLAR.....	34

## 1.SİMGE VE KISALTMALAR

TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri
ADP	Adenozindifosfat
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
TNF $\alpha$	Tümör nekroz faktör $\alpha$
IL-1	İnterlökin 1
MCP-1	Makrofaj kemotaktik protein -1
MCSF	Monosit koloni uyarıcı faktör
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM-1	İntraselüler adezyon molekülü
IFN $\gamma$	İnterferon $\gamma$
TGF- $\beta$	Transforming büyüme faktörü
HB-GF	Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü
PG	Prostaglandin
TXA <sub>2</sub>	Trombaksan A <sub>2</sub>
GP	Glikoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
PBP	Platelet basic protein
PF <sub>4</sub>	Platelet faktör 4
$\beta$ -TG	$\beta$ -tromboglobulin
CTAP-III	Bağ dokusu aktive eden protein-III
NAP-2	Nötrofil aktive eden protein-2
HMG-CoA	3-Hidroksi 3-Metil koenzim A

## 2.GİRİŞ VE AMAÇ

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 olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenebilen 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 artırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir bölümünü açıklayabilmektedir. 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 pektoris, akut miyokard infarktüs ve ani kalp ölümünden oluşan akut iskemik sendromlara koroner arterlerde oluşan trombüs neden olmaktadır. Trombüs oluşumuna yol açan aterosklerotik plaktaki 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-trombüsü oluşumu 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 potansiyel içerir (2,3,5). Bu trombositler yüksek düzeyde P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinleri salgılar (3).

Bazı çalışmalarda koroner arter hastalıkları ve akut myokard infarktüs de ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir (3,6,7). Akut miyokard infarktüs sonrası yapılan kemik iliği biyopsilerinde megakaryositlerin ortalama stoplazma 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 hücresi olan megakaryositlerin parçalanması sırasında belirlenmektedir. Nedeni açıklanmamış olsa da artmış megakaryosit hacmi trombosit hacminde artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (4).

### 3.GENEL BİLGİLER

#### 3.1. KORONER ARTER HASTALIĞI :

Koroner arter hastalığı,mortalite ve morbidite oranları düşünöldüğünde Amerika Birleşik Devletleri ve diğler endüstrileşmiş ölkelerde 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 infarktüs 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). Ölkemizde TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir (11). Koroner kalp hastalığının ölkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde binde 5.1, kadınlarda ise 3.3'tür. Bu sayılar ölkemizi Avrupa ölkeleri arasında en yüksek sıralara oturtmaktadır. Yine resmi veriler ve TEKHARF verileri ortak değeriendirildiği zaman görölmektedir ki, ölkemizde tüm ölümlerin %45'i kalp damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalıklarından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ölkelerden ziyade gelişmiş ölkeler 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 gelişimindeki istatistiksel riski arttırması yatmaktadır. Bu faktörlerin düzeltilmesi ise riski azaltır.

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

## **3.2. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ :**

### **3.2.1. Fizyopatoloji :**

Akut miyokard infarktüsü genellikle daha önceden ateroskleroz ile daralmış arterlerdeki koroner kan akımının kesintiye uğramasıyla oluşur (12). 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. Trombogenezin artması, rüptür bölgesinde mural trombüsün oluşmasını ve koroner arterlerde oklüzyonu kolaylaştırır. Aterosklerotik plağın rüptürü trombositlerin adezyon, agregasyon ve tromboksan A2 (TXA2), serotonin, adenzin difosfat (ADP), trombin, platelet 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 platelet aktive edici faktör endotelial hasar çevresindeki vazokonstriktörlerdir. Serotonin, adenosin ve doku faktörünün mitojenik etkisi mevcuttur ve neointimal proliferasyonun gelişimine öncülük eder. Prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), 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  $\alpha$  zincirindeki arginin-glisinasparktik asid dizisine ve  $\gamma$  zincirindeki dekapeptit dizisine yüksek afinite gösterir. Fibrinojen multivalen bir molekül olduğundan aynı anda iki ayrı trombosite 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 hiperkoagülabilitate, kollajen vasküler hastalık,

kokain bağımlılığı ve koroner emboli oluşturabilecek intrakardiyak trombus 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 (13-16).

### **3.2.2. Koroner arter ateroskleroz patogenezi :**

Yakın zamana kadar ateroskleroz plağının sadece yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğu düşünülürdü. Bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğü, kritik bir düzeye ulaştığında klinik bozukluklara neden olduğu ve lümeni tam tıkayınca da akut değişiklikler oluşturduğuna inanılırdı. Ancak son yıllarda moleküler biyoloji ve hücre biliminde elde edilen çarpıcı gelişmeler ile durumun böyle olmadığı anlaşıldı. Artık ateroskleroz plağının dinamik ve yaşayan bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarının yapısında bulunan hücreler, buraya göç eden kan hücreleri, bunların salgıladıkları çeşitli maddeler, infeksiyon ajanları ve bütün bu sıralananların birbirleriyle etkileşimi, ateroskleroz plağına dinamik bir özellik verir. İşte o nedendir ki, koroner aterosklerozun gidişinin belirlenmesinde sadece ateroskleroz plağının anatomik özelliklerinin, bir başka deyişle lümeni ne kadar daralttığına bilinmesi ile yetinilmemekte, plağın ne kadar dinamik olduğunun da öğrenilmesine çalışılmaktadır.

### **3.2.3. Normal arter duvarı :**

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En iç, bir başka deyişle lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. Öbür memelilerden farklı olarak, insan intimasında az sayıda düz kas hücresi de bulunmaktadır.

Orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

En dış tabaka ise adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (17).

### **3.2.4. Aterogeneizde rol alan hücreler :**

#### **3.2.4.1. Endotel hücresi :**

Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer (18), non-trombojenik bir yüzey, pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albuminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albuminden çok daha büyük olduğundan endotel bariyerini ancak transsitoz yani plazmalemma vezikülleri aracılığıyla geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde, bu bariyer özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (19). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün oluşması aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır.

Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı PGI<sub>2</sub>'e bağlı olarak nontrombojenik bir yüzey oluşturur. PGI<sub>2</sub> kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Endotel hücreleri ayrıca plazminojen de dahil olmak üzere fibrin yıkıcı ürünler salgırlar. Bununla beraber, prokoagülan etkileri de olan ve von Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin, bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir.

Endotel hücrelerinin bir başka önemli özelliği de tek katlı olmaları ve iyileşirken bu özelliklerini korumak zorunda olmalarıdır. Diğer bir deyişle, hasar gören bölgelerde kümeleşerek kolay iyileşme sağlayamazlar, sadece bölgeyi çevreleyen hücreler rejenerasyondan sorumludur, bu yüzden de iyileşme bu hücrelerin üreme kapasiteleri ile sınırlıdır.

Yukarıda da sözü edildiği gibi endotel hücreleri ayrıca aterogenezde rol oynayan çok sayıda maddenin ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur. Bunlar arasında daha önce adı geçen PGI2 dışında, nitrik oksit, endotelin, anjiotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddeler de vardır.

#### **3.2.4.2. Düz kas hücreleri :**

Normal arter duvarının medya tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında medyadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alır. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun göstergesi kabul edilir (18). Düz kas hücre kültüründe iki ayrı fenotip tanımlanmıştır. Birinci grup yoğun miyofibriller içeren kontraktıl fenotiptir. Bunlar medya tabakasında yerleşiktir; endotelin, katekolamin, anjiotensin II gibi vazokonstriktörlere ve prostaglandin E, PGI2, nitrik oksit, nöropeptidler, lökotrienler gibi vazodilatatörlere yanıt verirler. Bununla beraber örneğin PDGF gibi mitojenlere kayıtsızdırlar.

Kontraktıl fenotip uyarıldığında, kontraktıl elemanların azalması, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciklerinde gelişme ile sentetik fenotip oluşur. Bu fenotip aterosklerotik lezyonlarda bulunan gruptur ve kontraktıl fenotipin aksine vazoaktif maddelere yanıtız kalırken, PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludurlar (20). Düz kas hücreleri ayrıca, makrofajlar gibi

lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücrelerini (foam cells) oluştururlar.

### **3.2.4.3. Makrofajlar :**

Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Her inflamatuvar olayda olduğu gibi, aterosklerotik plakta da yoğunlukla bulunurlar. Monositi kandan intimaya çeken güç, okside LDL partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilineni makrofaj kemotaktik proteini-1 (MCP-1)'dir (21). Makrofaj kemotaktik proteini-1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)'ün etkisiyle makrofaja dönüşür. M-CSF' de, yine okside LDL'nin uyarıcılığı altında endotel hücrelerince salınır. Makrofajlar bir kez lezyona yerleştikten sonra kendileri de pek çok biyolojik madde salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri, fibroblast ve monositlerin çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Ayrıca köpük hücre oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülünün üzerindeki ApoB proteini, 'scavenger' (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekle dönüşürler. Düz kas hücreleri üzerinde de 'scavenger' reseptörler vardır ama aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücreler yine makrofajlardır. Makrofajlar, 'scavenger' reseptörler aracılığı ile okside LDL'yi fagosite edip parçalarlar. Oluşan kolesterol bileşikleri, kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Ancak hücrenin kolesterol yüklenmesiyle, 'scavenger' reseptörlerde bir down regülasyon olmadığından, depolanma işi hücrenin ölümüne dek sürer. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar 'köpük hücreleri' ne dönüşür. Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Fakat bu hücreleri bekleyen olası iki senaryo vardır. Ya plak içinde ölür ve diğer makrofajlar tarafından fagosite edilir, ya da plak üzerindeki endotelin sıyrılmasıyla kana karışır ve dalak ile lenf düğümleri tarafından dolaşımdan temizlenirler.

#### **3.2.4.4. T-Lenfositleri :**

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD 4+ hem de CD 8+ hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogeneğinde bağışıklık sistemine, hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerin de rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Makrofajların bağışıklık sisteminde T-lenfositlere antijen sunan birincil hücreler olduklarının bilinmesi ve aterosklerotik plakta T-lenfositlerle yoğun etkileşimlerinin gösterilmiş olması da bu kanıyı desteklemektedir. Yine de bugüne kadar olası antijenlerin gösterilmesi mümkün olmamıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalar, okside LDL'nin temel antijenik yapılardan biri olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur (22).

#### **3.2.5. Ateroskleroz patogeneğinde rol alan maddeler :**

##### **3.2.5.1. Adezyon molekülleri :**

Disfonksiyon, endotel hücrelerinin yüzeyinde daha çok adezyon moleküllerinin belirmesine neden olur (up-regülasyon). "Vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) ve "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) gibi moleküller lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasına neden olurlar. İnsanda henüz kanıtlanamasa bile inflamasyon hücrelerinin (özellikle monosit ve T-lenfositlerin) endotele tutunup daha sonra da endotel bariyerini aşması aterosklerozu başlatan olaylardan biri olarak kabul edilmektedir. Nitekim, deneysel olarak, yüksek kolesterol içeren diyet ile beslenen tavşanların, lezyon oluşacak arter kesimlerinde, endotel yüzeyinde VCAM-1 düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir (23,24).

Normal arterlerde bulunan laminar akım itme güçleri VCAM-1'in ekspresyonunu baskılayabilir. Aterosklerotik lezyonların sıklıkla olduğu bölgelerde (dallanma noktaları gibi) laminar akım bozulmuştur. Ayrıca normal laminar akım endotel hücrelerinden salınan nitrik oksidi de artırır. Nitrik oksitin iyi bilinen vazodilatatör etkisinin yanında bu molekülün düşük konsantrasyonlarda arteriyal endotelden üretilerek lokal antiinflamatuvar otokoid gibi etkir. Sabit düşük düzeyde nitrik oksit salınımı ile hem vazodilatasyon sağlanır hem de lökosit adezyonu engellenmiş olur. Hemodinamik güçlerdeki lokal bozukluklar bu çeşit hücresel mekanizmaları

etkileyerek ateroskleroz eğilimini artırır. Monositler ve lenfositler arteriyel endotel yüzeyindeki VCAM-1 reseptörüne tutunarak adhezyonu gerçekleştirir. Daha sonra intimanın içine girerler. Bu lökosit birikiminde sitokinler de düzenleyici rol alırlar. Modifiye olmuş lipoproteinler de vasküler duvar hücrelerinden sitokin salınımını arttıracığından bu yol lipoproteinlerin modifikasyonu ve birikimi ile lökosit birikimi arasında ekstra bağlantı sağlar.

Glikoprotein yapısında olan integrinler hücrelerin birbirlerine ya da çevrelerindeki yapılara tutunmalarını sağlar. Ayrıca, hücre zarındaki konumları nedeniyle, hücre dışı uyarıların hücre içi olayları başlatmasına aracılık yaparlar. Plak komplikasyonu sonucunda aktive olan trombositlerin endotel hücrelerine ve endotel altı yapılara tutunmasında rol oynayan Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri integrin yapısındadır(25).

Selektinler, öbür adezyon moleküllerinin aksine, proteinler yerine, karbonhidrat ve glikopeptidlere bağlanır. Endotel hücresinde bulunan E-selektin, lökositlerin bu hücrelere tutunmasını ve oradan da subendotelyuma geçişini sağlar (25).

### **3.2.5.2.Sitokinler :**

Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarıda sözü edilen adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterosklerozun komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterosklerozda bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker (23-26). Lezyonda bulunan T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- $\gamma$ 'nin (IFN- $\gamma$ ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığına inanılmaktadır (26,27). İnterlökin-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarırlar ki bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki yeri bilinmektedir (18,19). Sitokinlerin bir başka önemi de, akut koroner

sendromların prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (28).

### **3.2.5.3.Büyüme faktörleri (29) :**

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): Trombositlerin  $\alpha$  granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Mitogenik etki gösterdiği hücreler üzerine aynı zamanda kemotaktik etki de gösterir. Düz kas hücre reseptörlerine bağlanan PDGF, hücre siklusunu uyararak DNA yapımına neden olur. Bunun sonucu hücrelerin bölünüp çoğalmasıdır. Bu etkileri yanında PDGF, düz kas hücrelerinin pinositoz yapmasını, protein ve RNA sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Bir başka deyişle bu mitogen ile karşılaşan düz kas hücreleri, hem proliferer olur hem de bağ dokusu sentezini artırır.

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF): Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar yaralandıkları zaman içerdikleri fibroblast büyüme faktörünü salgırlar. Bu hücrelerde fibroblast büyüme faktörünün salgılanmasına neden olacak düzeyde bir hücre zarı hasarı oluştuğunda, açığa çıkan fibroblast büyüme faktörü, gerek düz kas hücrelerinin ve gerekse endotel hücrelerinin proliferer olmasını uyarır.

Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ): Endotel hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca, Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) kollajen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran bugüne kadar tanımlanmış en güçlü ajandır.

Heparin-binding epidermal growth factor (HB-GF): Düz kas hücreleri ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanır. Düz kas hücreleri için en az PDGF kadar etkili bir mitojendir. Aterosklerozdaki rolü halen araştırılmaktadır.

### 3.3. TROMBOSİTLER :

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4µm 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 150-400x10<sup>9</sup>/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarından fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (30). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA<sub>2</sub> sentezine öncülük edecek subsratları 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 bağılı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (31). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI<sub>2</sub> 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 bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA<sub>2</sub>, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (31).

Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin  $\alpha$ -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 ( $\alpha$  granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salınmasına neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

### **3.4. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ :**

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 (32). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (33).

Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (33). 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 (34,35). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidsi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkidiğini düşündürmektedir (33). 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 birlikte dir. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise OTH normalden küçük olmaktadır (33).

### **3.4.1. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Yararları :**

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler (4,36), trombositozlar (4,34,35), konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları [hipertiroidide yüksek (37), hipotiroidide düşük (38)], kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (39), splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs (40,41,42), kronik venöz yetmezlik (43), gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Yapılan bir çok çalışmada ortalama trombosit hacminin trombosit fonksiyonunun bir göstergesi olduğu bulunmuştur (86, 87, 88) . Artmış trombosit hacmi artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir (88). 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 (33).

### **3.4.2. Trombositler ve İskemik 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 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 (3,5,7,44,45,86,87,88), kararsız anjina pectoris (5,8), iskemik kalp hastalığı (8,46) ve konjestif kalp yetmezliğinde (7) ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 4.1. Olgular :

Bu klinik çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.İç Hastalıkları Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören 635 (430 erkek (%67,7), 205 kadın (%32,3)) akut miyokard infarktüsülü hastada gerçekleştirildi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.İç Hastalıkları Polikliniği'nde tetkik edilen 270 (94 erkek (%34,8), 176 kadın (%65,2)) sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Akut miyokard infarktüsü tanısı; 30 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı, oniki kanallı elektrokardiyogram (EKG)'da birbirini takip eden en az iki derivasyonda ST segment yükselmesi ve serum enzim düzeyinin yüksek olması kriterlerinden en az ikisinin varlığında konuldu.

### 4.2. Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi ölçümü :

Trombosit sayısı (mm<sup>3</sup>'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 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez Laboratuvarında EDTA'lı tüplere alınarak çalışıldı.

### 4.3. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü :

Total kolesterol, trigliserid, LDL. HDL kolesterol düzeyleri Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında Laboratuvarında Çalışıldı.

### 4.4. İstatistiksel analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t ve ki-kare testleri kullanıldı.p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

	Kontrol grubu		Hasta grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>Cinsiyeti</b>						
Erkek	94	34,8	<b>430</b>	<b>67,7</b>		
Kadın	176	65,2	205	32,3	84,16	<b>0,000</b>

Tablo 1 : Hasta grubu olgularında erkek oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0.001$ )

	Kontrol grubu		Hasta grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>SIGARA</b>						
Yok	205	75,9	254	40,0		
Var	65	24,1	<b>381</b>	<b>60,0</b>	97,82	<b>0,000***</b>
<b>ALKOL</b>						
Yok	258	95,6	560	88,2		
Var	12	4,4	<b>75</b>	<b>11,8</b>	11,83	<b>0,000***</b>

Tablo 2 : Hasta grubu olgularında sigara içme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0.001$ ). Hasta grubu olgularında alkol kullanma sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0.001$ ).

	Kontrol grubu		Hasta grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	53,49	11,59	<b>60,29</b>	<b>11,89</b>	<b>,000***</b>

Tablo 3 : Hasta grubu olgularının yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.001)

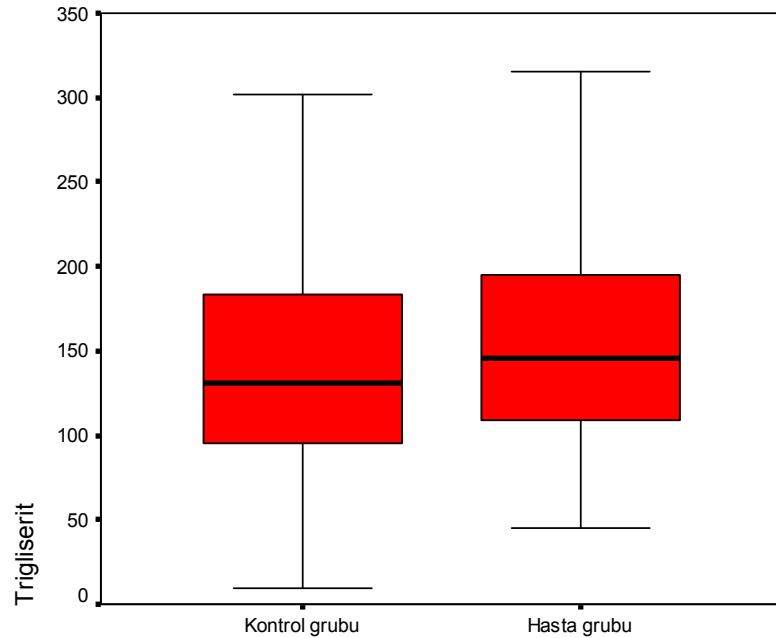
	Kontrol grubu		Hasta grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>Ek Hastalık</b>						
Yok	145	53,7	263	41,4		
DM	50	18,5	45	7,1		
HT	41	15,2	137	21,6		
KAH			64	10,1		
DM+HT	33	12,2	84	13,2		
DM+KAH			12	1,9		
Ht+KAH			13	2,0		
DM+HT+KAH			17	2,7		
<b>DM</b>						
Yok	187	69,3	477	75,1		
Var	83	30,7	158	24,9	3,32	0,068
<b>HT</b>						
Yok	196	72,6	384	60,5		
Var	74	27,4	<b>251</b>	<b>39,5</b>	<b>12,09</b>	<b>0,001***</b>
<b>KAH</b>						
Yok	270	100	529	83,3		
Var			<b>106</b>	<b>16,7</b>	<b>48,41</b>	<b>0,000***</b>

Tablo 4 : Hasta grubu olgularında hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir

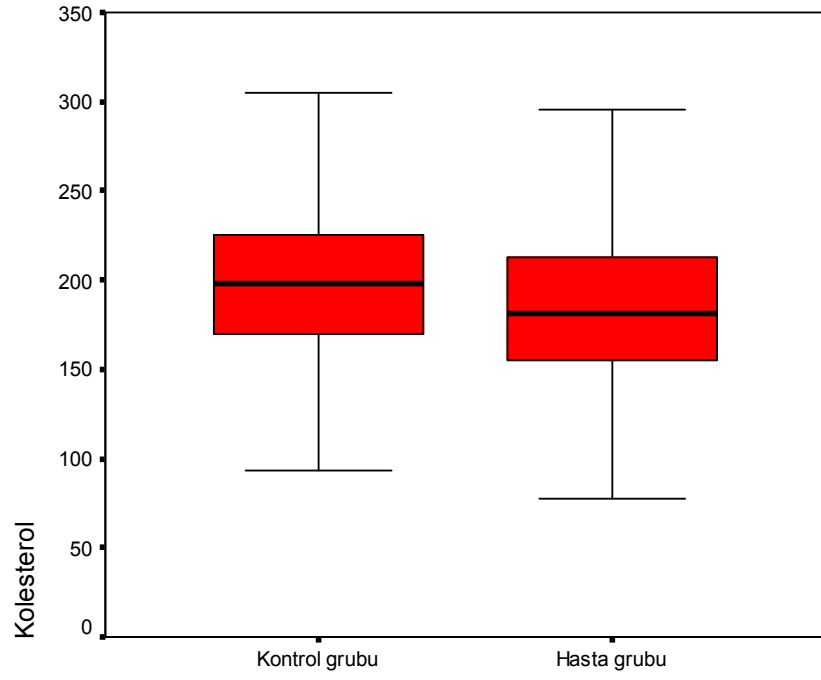
( $p < 0.001$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında DM sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p > 0.05$ ).

	Kontrol grubu		Hasta grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Trigliserit	157,13	102,66	168,92	175,08	,302
Kolesterol	199,10	43,63	185,53	49,82	,000
LDLK	123,06	35,28	112,49	34,62	,000
HDL	48,48	10,25	41,85	12,12	,000

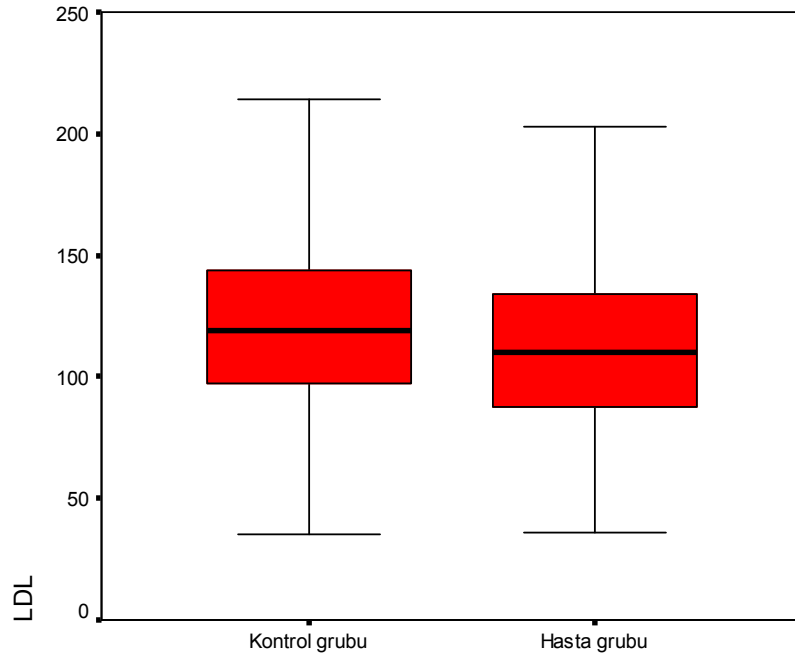
Tablo 5 : Hasta ve kontrol grupları arasında trigliserid ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p > 0.05$ ). Hasta grubu olgularının kolesterol ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0.001$ ). Hasta grubu olgularının LDL ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubu olgularının HDL ortalaması hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0.001$ )



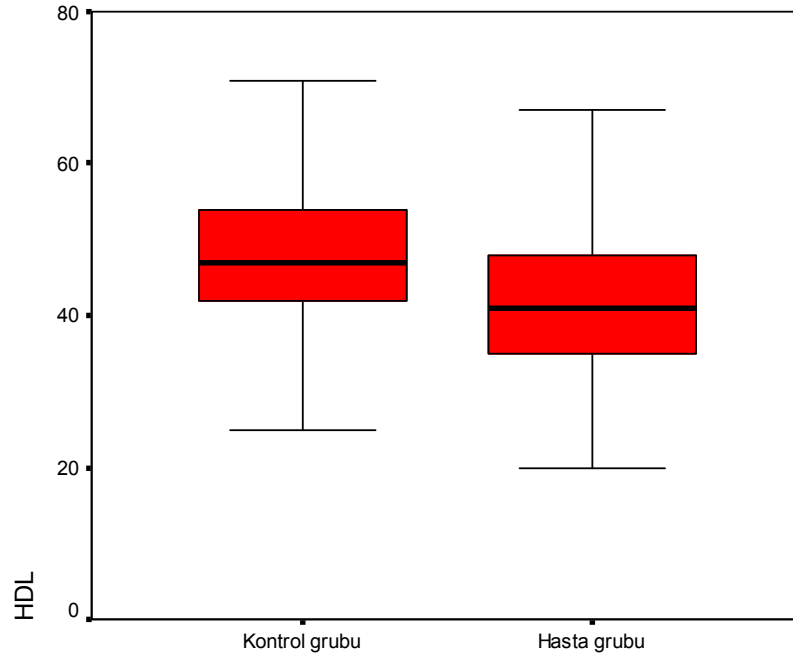
Şekil 1 : Hasta ve kontrol grupları arasında trigliserid ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p > 0.05$ ).



Şekil 2 : Hasta grubu olgularının kolesterol ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0.001$ ).



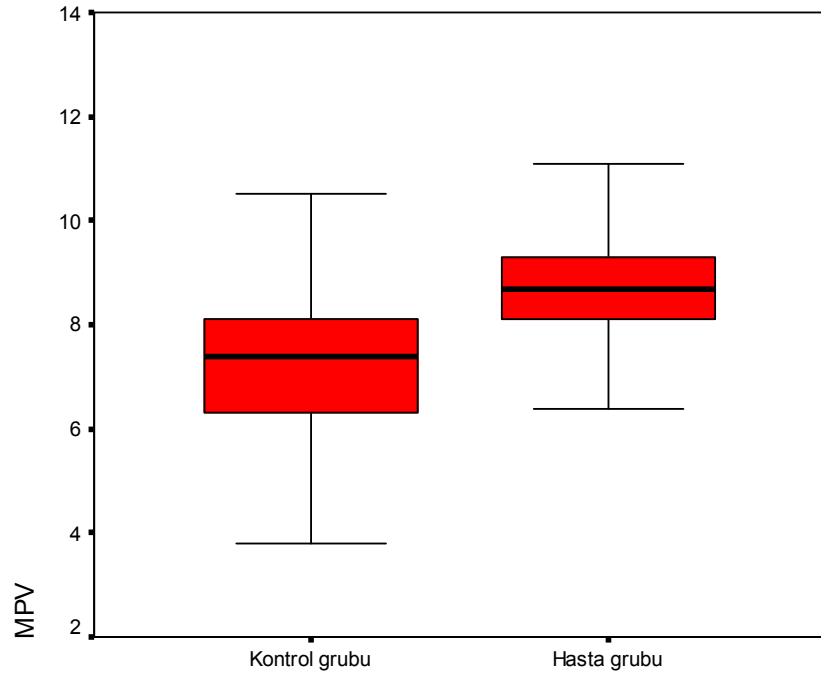
Şekil 3 : Hasta grubu olgularının LDL ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p<0.001$ ).



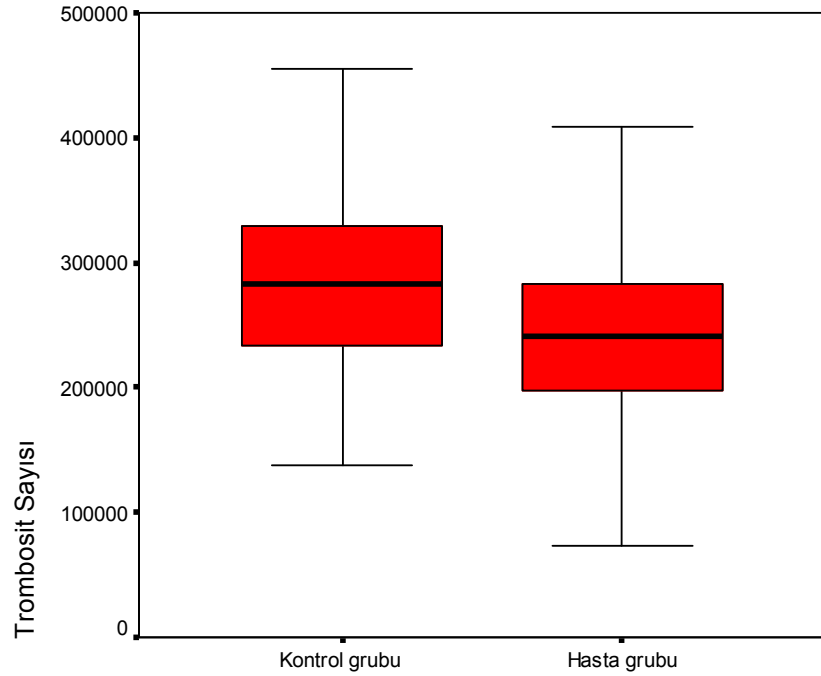
Şekil 4 : Kontrol grubu olgularının HDL ortalaması hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0.001$ )

	Kontrol grubu		Hasta grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
MPV	7,153	1,334	<b>8,756</b>	<b>,953</b>	<b>,000***</b>
Trombosit Sayısı	<b>289712,96</b>	<b>73546,79</b>	245280,16	71753,45	<b>,000***</b>

Tablo 6 : Kontrol grubu olgularının trombosit sayısı ortalaması hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir (Hasta grubunun trombosit sayısı ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktür)( $p < 0.001$ ). Hasta grubu olgularının MPV ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0.001$ ).



Şekil 4 : Hasta grubu olgularının MPV ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p < 0.001$ ).



Şekil 5 : Hasta grubunun trombosit sayısı ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktür ( $p < 0.001$ ).

## 6. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut miyokard infarktöslü hastalarda ortalama trombosit hacmi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, trombosit sayısı ortalaması daha düşük bulundu. Akut koroner sendromlarda aterosklerotik plak rüptürü trombojenik olayın başlamasındaki en önemli nedenken (1); intrakoronar trombüsün oluşumu ve ilerlemesinde dolaşımdaki platelet aktivitesi önemlidir. Endotel devamlılığının bozulması ile doku faktörü ve trombosit arasında ilişki sağlanır ve trombosit aktivasyonu başlar. Trombosit aktivasyonu hücre membranı ile (lizozomlardan da salınan) yoğun granüllerin adenozin trifosfat (ATP) bağımlı füzyonuna neden olur (47). Sonuçta granüler içerik salınır ve membran proteinleri hücre yüzeyinde eksprese edilir. Granüllerde varolan ve degranülasyon esnasında salınan trombosit metabolitleri, PBP (platelet basic protein), PF4 (platelet factor 4),  $\beta$ -TG ( $\beta$ -thromboglobulin), CTAP-III (peptide activating connective tissue), NAP-2 (peptide activating neutrophils), multimerin ve selektin P'dir.  $\beta$ -thromboglobulin ve PF4'ün plazma konsantrasyonları in vivo trombosit aktivasyonunun spesifik ve sensitiv belirteçleridir (48). Bazal şartlarda, spesifik bir trombosit proteini olan  $\beta$ -TG plazmada eser miktarda bulunur. Trombosit aktivasyonu esnasında plateletlerden kana salınır ve idrarla atılır (49). Trombosit aktivasyon derecesi trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve trombosit büyüklüğünün yüzdesi gibi morfolojik parametreler aracılığı ile indirekt olarak değerlendirilebilir (50,51,8,5). Büyük trombositler daha yoğun granül içerir ve daha fazla tromboksan A2 üretirler. Artmış ortalama trombosit hacmi in vitro adenozin difosfat (ADP) ve kollojene bağımlı agregasyonla ilişkili bulunmuştur (52).

Martin ve arkadaşları (53) 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 (8) ile Senaran ve arkadaşları (5) tarafından da gösterildi. Yine mevcut çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak iskemik kalp hastalarında

Trombosit sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (8,54). Ortalama trombosit hacminde artış kalp yetmezliğinin akut fazında görülen katekolamin stimülasyonundan sonra dalaktan salınan büyük trombositlerin sayısında artış nedeni ile olabilir (55). Ortalama trombosit hacminde artış akut iskemi esnasında küçük trombositlerin kullanımına da bağlı olabilir (56). Kararsız anjina pektorisli hastalarda standart tedavi (non-steroid analjezikler veya morfin, intravenöz nitrogliserin, düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker) plazma  $\beta$ -TG konsantrasyonlarını ve trombosit morfolojik parametrelerini değiştirmemiştir (57).

Yüksek ortalama trombosit hacmi koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (58). Diyabetes mellitus (59), hiperkolesterolemi (60) ve renal arter stenozlu (61) hastalarda artmış trombosit boyutu rapor edilmiştir. Sigara içenlerde de trombosit boyutu yüksek bulunmuştur (62). Yüksek ortalama trombosit hacmi seviyeleri akut iskemik infarktüs hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (63-65).

Buriachkovskaia LI ve arkadaşları koroner kalp hastalığı olan 33 hasta ve 16 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama trombosit hacmini hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulmuşlardır ( $p < 0,05$ ) (86). Yusuf Tavitil ve arkadaşları 205 Metabolik sendromlu hastayı koroner anjiyografi sonucuna göre stenotik lezyon olmayan, %50'den az stenotik lezyon olan ve %50'den fazla stenotik lezyon olan hastalar olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve koroner arter hastalığının ciddiyetiyle orantılı olarak ortalama trombosit hacminin arttığını, trombosit sayısının azaldığını görmüşler ( $p < 0,01$ ) (87). Khandekar MM ve arkadaşları 94 instabil anjinalı veya akut miyokard infarktüsü hasta, 70 stabil koroner arter hastalığı olan hasta ve 46 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grupta yaptığı çalışmada ortalama trombosit hacminin instabil anjinası veya akut miyokard infarktüsü olan hasta grubunda diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. (mean MPV, 10.43 (SD, 1.03) (88). Bu 3 çalışmanın sonucu bizim çalışmamızla uyumludur. Ihara A ve arkadaşları 97 iskemik kalp hastalığı olan hasta, 120 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmada hasta

ve kontrol grupları arasında ortalama trombosit hacminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlar (89).

Thompson ve arkadaşları (66) kemik iliğinden salınan trombositlerin hacminin dolaşımdayken değişmediğini göstermişlerdir. Trombosit hacmi megakaryositten trombopoez safhasındayken belirlenir. Megakaryositlerin çekirdeğindeki artmış kromatin içeriğinin büyük ve hiperaktif trombosit oluşumuna yol açacağı ifade edilmiştir (67). Bath ve arkadaşları (68) koroner by-pass operasyonu beklerken ölen hastaların kemik iliklerinde aktif megakaryositlerin DNA içeriği artmış bulmuşlardır. Akut koroner sendromlarda hızlı tüketildiği için, kemik iliğinde üretilen trombositler henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak dolaşıma salınırlar (12). Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimleri daha büyüktür. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesi de ortalama trombosit hacmindeki artıştan sorumlu olabilir (69).

Akut koroner sendromların gelişiminde kronik inflamasyonun alevlenerek ateroskleroz plağının rüptürüne neden olduğu düşünülmektedir. İnflamatuar yanıtta sorumlu olan interlökin-6'nın da akut koroner sendromlu hastalarda kontrollere göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir (70). Trombosit boyutu öncü hücre (megakaryosit gibi) dönemlerinde belirlenir. İnterlökin-3 veya interlökin-6 gibi sitokinler megakaryositleri etkiler ve daha reaktif, geniş trombositlerin üretimine yol açarlar (71,72). Serebrovasküler olay öncesi proinflamatuvar durum, yüksek ortalama trombosit hacmi ve protrombotik durumla ilişkili olabilir.

Trombosit büyüklüğüne değişik ilaçların etkileri bilinmektedir. Asetilsalisilik asit trombosit aktivasyonunu etkilemeksizin agregasyonunu azalttığından çalışmamızda tüm hastalara asetilsalisilik asit tedavisi ile beraber kan alımını takiben literatür eşliğinde (57), standart tedavi rejimi (nonsteroidal analjezikler veya morfin, intravenöz nitroglicerol, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, beta bloker) uygulanmıştır.

Streptokinazla tedavi edilen akut miyokard infarktüsülü hastalarda  $\beta$ -TG'nün plazma konsantrasyonu aspirinle azalmıştır (48). İskemik kalp hastalarında heparin tedavisi  $\beta$ -TG plazma konsantrasyonunu etkilememiştir

(75). Klopidoğrel in vitro şartlarda ortalama trombosit hacminde ADP aracılı artışı anlamlı olarak inhibe eder (76). Değişik trombosit inhibitörleri ile ortalama trombosit hacmi arasındaki olası ilişki klinik verilerle desteklenmemiştir. Daha önceki çalışmalarda losartan (77) ve doksazosin (78)'in in vitro ortamda trombosit büyüklüğüne etkileri incelenmiştir. Trombosit şekil değişikliği trombosit aktivasyon ve agregasyonunun erken fazında görülür. Sağlıklı bireylerden hazırlanan trombosit zengin plazmaya anjiyotensin II eklenmesi ortalama trombosit hacminde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bu artış tedavi esnasında dolaşımda ulaşılan benzer konsantrasyonlarda selektif anjiyotensin II antagonisti losartan ile anlamlı olarak inhibe edilmiştir. Doksazosin 30 ve 60. saniyelerde, 5-Hidroksitriptamin (serotonin) aracılı ortalama trombosit hacmi artışını anlamlı olarak inhibe etmiştir.

3-hidroksi-3-metil koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri veya statinler kolesterol düşürücü potansiyellerinden bağımsız olarak faydalı vasküler etkilere sahiptirler (79). Endoteliyal tip III nitrik oksit sentaz (eNOS) upregülasyonu, in vitro ve in vivo koşullarda statinlerin bir etki mekanizması olarak gösterilmiştir (80,81). Nitrik oksit kan basıncı düzenlenmesi, bölgesel kan akımı artışı, lökosit aktivasyonunda azalma ve trombosit agregasyonunda inhibisyon gibi çeşitli olaylarda görev alır (82,83).

Ek olarak eNOS ekspresyonu olmayan hayvanlarda (eNOS knockout mice) arteriyel hipertansiyon, orta serebral arterin oklüzyonundan sonra geniş serebral infarkt gelişimi gösterilmiştir (84). Statinler aracılığı ile eNOS upregülasyonu inme korunmasında potansiyel bir mekanizma olarak farelerde serebral kan akımını artırır (80). Bir sentetik HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan atorvastatin trombositlerde eNOS upregülasyonuna sebep olarak in vivo platelet aktivasyonunda azalma yapmıştır (85). Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombosit hacmi artarken, trombosit sayısında azalma saptanmıştır. Akut miyokard infarktüsünde artmış trombosit yıkımı, üretimin hızlı olması sonucu daha büyük trombositlerin dolaşıma çıkması, interlökin-3 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin etkisi ortalama trombosit hacminde artmaya neden olabilir.

## 7. ÖZET

Ateroskleroz ve onun komplikasyonu olan akut miyokard infarktüsü bir çok ülkede ölüm ve yaşam kısıtlamasının en önemli nedenidir. Koroner arterlerde trombüs oluşumunun nedeni aterosklerotik plaktaki rüptür yada ülserasyondur. Bundan sonra trombositlerin aktivasyonu önemli rol oynar.

Bu çalışmada akut miyokard infarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısındaki değişiklikler araştırıldı.

Çalışmaya 635 akut miyokard infarktüslü ve 270 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Trombosit sayısı ve hacmi için kan örnekleri akut miyokard infarktüslü hastalarda hastaneye yatışlarında, diğer olgularda ise hastaların rutin takiplerinde alındı.

Akut miyokard infarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacmi (8,756) kontrol grubuna (7,153) göre daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Akut miyokard infarktüslü hastalarda trombosit sayısı (245280,16) kontrol grubuna (289712,96) göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak akut miyokard infarktüslü hastalarda ortalama trombosit hacminin arttığı ve trombosit sayısının azaldığı saptandı.

## 8. 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. 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.
13. 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.
14. Fallon JT. Pathology of myocardial infarction and reperfusion. In Fuster, V, Ross R and Topol EJ (ed.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1996, pp.791-6.
15. Waxman S, Muller JE. Risk factors for an acute ischemic event. In Califf, R. (ed.): *Acute Myocardial Infarction and Other Acute Ischemic Syndromes*. Vol 8 of Braunwald E. (ed.): *Atlas of Heart Diseases*. Philadelphia, Current Sciences, 1996, pp. 2-2.14.
16. Braunwald E. Morning resistance to thrombolytic therapy. *Circulation* 91:1604, 1995.
17. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2:2295-300.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *NEJM* 1986; 314:488.
19. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible site of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-18.
20. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyl LK. Production of platelet-Derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988;318:1493-8.
21. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment

- and accumulation. *BJH* 1993;69:19-29.
22. Salonen JT, Yla Hertkuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-7.
  23. Libby P. Atherom: More than mush. *Lancet* 1996;348 (supp I): s4-s7.
  24. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
  25. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical prespective. *Heart* 1998;79:429-31.
  26. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
  27. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657- 71.
  28. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation *Eur Heart J* 1999 (supp T): T19-T26.
  29. Davies MJ, Pathology of Coronary atherosclerosis. *The Heart*. Alexander RW, Schlant RJ, Fuster V. 9. ed. Mc Graw Hills 1998:1161-74.
  30. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company philadephia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*. 1993 Dec;13(4):937-50.
  34. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for Differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem*. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072-6.
  35. 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.
36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology.* 1994 May;45(5):361-5.
  41. 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.
  42. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke.* 1995 Jun;26(6):995-9.
  43. 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.
  44. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991 Dec 7;338(8780):1409-11.
  45. 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.
  46. 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.

47. Ulutin T, Sönmez H, Uçısık N, et al.: The molecular markers of hemostatic activation on coronary artery disease. *Thromb Res* 1997;88:329-332.
48. Salvioni A, Perego GB, Marenzi G. Platelet activity in early stage of acute myocardial infarction: Relation to time of presentation, treatment with either tissue plasminogen activator or streptokinase and cyclooxygenase inhibition. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5:65-71.
49. Mundal HH, Hjemdahl P, Urdal P, et al.: Beta-thromboglobulin in urine and plasma: influence of coronary risk factors. *Thromb Res* 1998;90:229-237.
50. Bath PMW, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
51. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al.: Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br. J. Haematol* 2002;117:399-404.
52. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke: *Vasc Med* 1999;4:165– 172.
53. Martin JF, Plumb J, Kilbely RS: Changes in volume and density of platelet in myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287:456-459.
54. Yeşilbursa D, Yuvaç U, Serdar A, Odabaşı A, Cordan J: Akut koroner sendrom ve kararlı anginada trombosit hacim ve sayısındaki değişiklikler. *T Klin Kardiyoloji* 2003;16:93-96.
55. 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.
56. 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.
57. Butkiewicz A, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J: Betathromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiol Pol* 2003;58:449-455.

58. 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.
59. Tschoepe D, Eser J, Schwippert B, Rosen P, Kehrel B, Niewuenhuis HK, Gries FA: Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:433–439.
60. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157–161.
61. 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.
62. 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.
63. D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecci E, Mazzuoli GF: Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11–14.
64. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C: Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26:995–999.
65. Butterworth RJ, Bath PM: The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9:359–364.
66. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR: Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487-494.
67. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J: The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxan B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.
68. Bath PMW, Gladwin AM, Carden N, Martin JF: Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1994;28:1348-1352.

69. Trowbridge A, Slater D, Kishk YT, Martin J: High mean platelet volume after myocardial infarction. *BMJ* 1985;290:238-239.
70. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al: Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-877.
71. Burstein SA, Downs T, Friese P, Lynam S, Anderson S, Henthorn J, Epstein RB, Savage K: Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood* 1992;80:420–428.
72. Debili N, Masse JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W: Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82:84–95.
73. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE: Influence of Platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest.* 1993;23:361–367.
74. Bath PM: The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70:687–690.
75. Nakajima T, Kawazoe K, Ishibashi K, et al.: Reduction of heparin dose is not beneficial to platelet function. *Ann Thorac Surg* 2000;70:186-190.
76. Jagroop IA, Mikhailidis DP: Mean platelet volume as an independent risk Factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2003;120:169–170.
77. Jagroop IA, Mikhailidis DP: Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan. *J Hum Hypertens.* 2000;14:581– 585.
78. Jagroop IA, Mikhailidis DP: Doxazosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin-induced shape change in human platelets. *J Hum Hypertens.* 2001;15:203–207.
79. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM: Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079–1082.
80. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK: Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA

- reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8880–8885.
81. Laufs U, La FV, Plutzky J, Liao JK: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129–1135.
  82. Morikawa E, Moskowitz MA, Huang Z, Yoshida T, Irikura K, Dalkara T: L-Arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. *Stroke* 1994;25:429–435.
  83. Randomski MW, Palmer RM, Moncada S: An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:5193–5197.
  84. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC: Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377:239–242.
  85. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, Endres M: Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2442-2449.
  86. 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.
  87. 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
  88. 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.

89. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Morimoto T, Noma Y: Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006; 35(5):388-91.