

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA TROMBOSİT FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN x
Dr. Orhan ÇILDAĞ xx
Dr. Recep ODABAŞI xxx

Ö Z E T

Bu çalışma, kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda trombosit fonksiyonlarını araştırmak amacıyla yapılmıştır. 20'si erkek ve 10'u kadın olmak üzere toplam 30 KOAH'lı hasta çalışma kapsamına alınmış, 12 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Olgularda hemoglobin (Hb) değerleri, trombosit sayısı, trombosit agregasyonu ve pıhtı retraksiyonu gibi parametreler araştırılarak kontrol grubunda elde edilen değerlerle karşılaştırılmış; KOAH'lı hastalarda trombosit fonksiyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda önemli farklar olduğu gözlenmiştir.

G İ R İ Ş

Kronik obsrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgularda tromboembolik olayların sıkça görüldüğü bilinmektedir (1,2). Bu hastaların ölüm nedenlerinin en önemlilerinden biri de tromboembolilerdir. Bu trombotik olaylar kısmen kanın koagülasyonundaki ve kısmen de fibrinolizdeki bozukluklarla izah edilmeye çalışılmaktadır (3-6). Ancak bu olayların gelişmesinde trombositlerin de rolü olabilir. Bu durum ilgimizi çekmiş olup, bizi bu konunun araştırılmasına yöneltmiştir. Yaptığımız literatür taramalarında yeterli bir bilgiye rastlayamadık. Bu nedenle kronik öbstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda trombosit fonksiyonlarında değişiklik olup olmadığını araştırmak amacı ile bu çalışmayı ele aldık.

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doç. Dr.
xx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi
xxx İspir Devlet Hastanesi İç Hastalıklar Uzmanı.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamız, İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları Kliniğine yatırılarak izlenen ve klinik muayene, radyolojik incelemeler ve solunum fonksiyonlarının saptanmasıyla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı konulan 30 hasta ile 12 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yapılmıştır.

Hastaların 20'si erkek 10'u kadın olup, en genci 48, en büyüğü ise 72 yaşındaydı. Erkeklerin yaş ortalaması 59.85; kadınların yaş ortalaması ise 56.40 olarak bulundu.

Kontrol grubu 8'i erkek, 4'ü kadın olmak üzere toplam 12 sağlıklı kişiden oluşuyordu. Bu grubun en genci 46, en büyüğü ise 72 yaşındaydı. Kontrol grubu erkeklerin yaş ortalaması 58.25; kadınların yaş ortalaması ise 55.50 olarak saptandı.

Olguların tümünden alınan kan örneklerinde hemoglobin (Hb) miktarı tayini, trombosit sayımı, trombosit agregasyonu ve pıhtı retraksiyonu araştırmaları yapıldı.

Hemoglobin miktarı tayini fotometrik yöntemle, trombosit sayımı ise faz kontrast yöntemiyle hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

Trombosit Agregasyonu (ADP ve adrenalin ile): Trombositten zengin plazmanın optik dansitesindeki değişiklikleri saptayıp kaydetme esasına dayanır (7,8) Alınan kan örnekleri trombositten zengin plazma hazırlamak için 1200 devir /dk'da 10 dk süre ile santrifüj edildi. Trombositten zengin plazmadan 0.4 ml agregometreye ilâve edildi, 37 C 'de ısıtıldı. Bundan sonra başlangıç eğrisi çizdirildi. Agregasyon yapıtıcı maddelerin miktarı plazmanın 1/10 katı kadar alındı.

Adrenalinden 0.1-0.5 ml yeniden agregometreye aktarılan plazmaya ilâve edildi. Sonra ışık geçişinin daha fazla yükselmediği ana kadar kayıt sürdürüldü. Böylece adrenaline bağımlı trombosit agregasyonu kaydedildi.

Aynı şekilde agregometreye yeniden aktarılan plazma üzerine ADP'den 0.05 ml ilâve edildi. Tekrar ışık geçişi daha fazla yükselmediği ana kadar kayıt sürdürüldü. Bu işlemle de ADP'ye bağımlı trombosit agregasyonu kaydedilmiş oldu.

Pıhtı Retraksiyonu: Kanın pıhtılaşmasında, serumun ayrılması ile pıhtı normal olarak küçülür ve yoğunluk kazanır. Bu özelliğine pıhtının retraksiyonu denir. Pıhtı retraksiyonu trombosit sayısı ile yakından ilgilidir. Normalde pıhtı retraksiyonu 1-4 saatlik süre içerisinde tamamlanır.

Kol turnike ile bağlandıktan sonra cam enjektörle alınan 2 cc kan deney tüpüne aktarıldı. Tüpün ağzı kapatılarak 37C°'de regüle benmari içerisine yerleştirildi. Bundan sonra tüp 30 dk aralarla kontrol edildi. Bu şekilde pıhtı retraksiyonunun hızı ve sonlandığı süre kaydedildi.

Çalışmamızda tablo düzenlemeleri ve sonuçların değerlendirilmesinde istatistik kurallara bağımlı kalındı. Bulgular oransal değerlerle belirlendi.

Parametrelerin istatistiksel karşılaştırılmalarında iki eş arasındaki farkın t önemlilik testi kullanıldı (9).

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olgularda araştırılan parametrelerin sonuçları tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo: 1- Olgularda Araştırılan Parametrelerin Sonuçları

HASTALAR (ERKEK)							KONTROL GRUBU (ERKEK)						
Sıra No	Yaş	Trom- bosit Sayısı	Trom.Agregas Adre	Hb ADP	Pıhtı gr	Retrak- siyonu	Yaş	Trom- bosit Sayısı	Trom.Agregas Adre	Hb ADP	Pıhtı gr	Retrak- siyonu	
1	60	320000	%50	%50	19,8	90 dk.	54	190000	%30	%20	14,1	210	
2	57	280000	%30	%32	17,4	120 dk.	70	210000	%20	%28	15,2	210	
3	68	310000	%36	%40	18,1	90 dk.	58	210000	%16	%30	15,1	150	
4	73	260000	%30	%30	17	120 dk.	57	210000	%20	%20	12,5	180	
5	49	250000	%30	%42	17,2	120 dk.	59	170000	%25	%18	14,8	210	
6	72	270000	%30	%32	14,5	120 dk.	46	140000	%22	%26	14,1	180	
7	55	240000	%30	%30	16,7	120 dk.	72	220000	%12	%25	14,1	210	
8	48	220000	%26	%40	16,7	105 dk.	50	180000	%18	%20	15,2	150	
9	65	170000	%26	%34	16,3	210 dk.							
10	60	246000	%35	%30	16,1	120 dk.							
11	65	280000	%36	%30	18	120 dk.							
12	55	320000	%53	%52	19,7	90 dk.							
13	58	260000	%30	%30	17,3	120 dk.							
14	60	190000	%25	%25	15,5	180 dk.							
15	56	310000	%34	%32	18,8	90 dk.							
16	48	290000	%50	%40	18,2	60 dk.							
17	65	280000	%34	%40	17,3	90 dk.							
18	62	310000	%34	%30	18	90 dk.							
19	49	290000	%28	%30	17,1	90 dk.							
20	72	240000	%28	%28	16,8	120 dk.							
HASTALAR (KADIN)							KONTROL GRUBU (KADIN)						
1	58	280000	%40	%35	17,5	90 dk.	46	140000	%15	%22	14	150	
2	51	210000	%48	%44	17,5	90 dk.	60	210000	%20	%18	13,1	180	
3	56	280000	%30	%30	16,1	120 dk.	70	190000	%26	%25	12,6	240	
4	51	240000	%30	%40	16,8	150 dk.	46	210000	%22	%25	14,7	150	
5	57	290000	%30	%38	17,1	60 dk.							
6	55	310000	%30	%35	18,5	90 dk.							
7	60	280000	%40	%30	16,7	90 dk.							
8	60	240000	%38	%40	16,7	90 dk.							
9	57	240000	%40	%36	17,7	120 dk.							
10	60	260000	%36	%30	16,8	120 dk.							

Tablo : 2- Olgularda Çalışılan Parametrelerin Ortalama Değerleri (X $\pm$ SD) ve İstatistiksel Karşılaştırılmaları

Olgular	n	P A R A M E T R E L E R				
		Trombosit Sayısı	Trombosit Agregasyonu		Hb % gr.	Pıhtı Retraksiyonu (dk)
			Adrenalin	ADP		
Hastalar	30	269667 $\pm$ 36412	34,6 $\pm$ 7,60	35,5 $\pm$ 6,87	17,4 $\pm$ 1,00	110,0 $\pm$ 32,80
Kontrol Grubu	12	190000 $\pm$ 27634	20,5 $\pm$ 5,00	23,1 $\pm$ 3,96	14,1 $\pm$ 30,90	185,0
t		7,672	7,043	7,307	9,9870	6,983
P		P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01

Tablo 2'de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubunun trombosit sayısı, trombosit agregasyonu, Hb değerleri ve pıhtı retraksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüştür.

Tablo: 3- Hastalardaki Parametlerin Cinsiyetler Yönünden Karşılaştırılması

Olgular	n	P A R A M E R E L E R				
		Trombosit Sayısı	Trombosit Agregasyonu		Hb % gr.	Pıhtı Retraksiyonu (dk.)
			Adrenalin	ADP		
Erkek	20	267000 $\pm$ 41277	33,8 $\pm$ 8,26	35,3 $\pm$ 7,80	17,4 $\pm$ 1,13	115,5 $\pm$ 34,10
Kadın	10	275000 $\pm$ 25855	26,2 $\pm$ 6,14	365,8 $\pm$ 4,83	17,3 $\pm$ 0,73	99,0 $\pm$ 28,46
t		0,657	0,896	0,216	0,292	1,399
P		P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Tablo 3'de görüldüğü gibi hasta kadın ve erkeklerin trombosit sayısı trombosit agregasyonu, Hb değerleri ve pıhtı retraksiyonları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamamıştır.

Tablo : 4- Kontrol Grubundaki Parametrelerin Cinsiyetler Yönünden Karşılaştırılması

Olgular	n	P A R A M E T R E L E R				
		Trombosit Sayısı	Trombosit Agregasyonu		Hb % gr.	Pıhtı Retraksiyonu (dk)
			Adrenalin	ADP		
Erkek	8	191250 $\pm$ 26959	20,4 $\pm$ 5,50	23,4 $\pm$ 4,44	14,4 $\pm$ 0,91	187,5 $\pm$ 26,59
Kadın	4	187500 $\pm$ 33040	20,7 $\pm$ 4,57	22,5 $\pm$ 3,32	13,6 $\pm$ 0,93	180,0 $\pm$ 42,43
t		0,197	0,100	0,394	1,416	0,323
P		P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Tablo 4'de görüldüğü gibi kontrol grubundaki erkek ve kadınların trombosit sayısı, trombosit agregasyonu, Hb değerleri ve pıhtı retraksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmemiştir.

Tablo : 5- Çalışmamızdaki Erkek Hasta ve Erkek Kontrollere Ait Parametrelerin Karşılaştırılması

Olgular	n	P A R M E T R E L E R				
		Trombosit	Trombosit Agregasyonu		Hb % gr.	Pıhtı Retrak-
		Sayısı	Adrenalin	ADP		siyonu (dk)
Hastalar	20	267000	33,8	35,3	17,4	115,5
		±41277	±8,26	±7,80	±1,13	±34,10
Kontrol	8	191250	20,4	23,4	14,4	187,5
Grubu		±26959	±5,50	±4,44	±0,91	±26,59
t		5,709	4,996	3,445	7,334	5,950
P		P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01

Tablo 5'de görüldüğü gibi hasta erkeklerle kontrol grubundaki erkeklerin trombosit sayısı, trombosit agregasyonu, Hb değerleri ve pıhtı retraksiyon süreleri arasında istatistiksel anlamda önemli farklılıklar bulunmuştur.

Tablo : 6- Çalışmamızdaki Kadın Hasta ve Kadın Kontrollere Ait Parametrelerin Karşılaştırılması

Olgular	n	P A R A M E R E L E R				
		Trombosit	Trombosit Agregasyonu		Hb % gr.	Pıhtı Retrak-
		Sayısı	Adrenalin	ADP		siyonu (dk).
Hastalar	10	275000	36,52	35,8	17,3	99,0
		±25055	±6,14	±4,83	±0,73	±28,46
Kontrol	4	187500	20,7	22,5	13,6	180,0
Grubu		±33040	±4,57	±3,32	±0,93	±42,43
t		4,776	5,170	5,895	7,129	3,515
P		P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01

Tablo 6'da görüldüğü gibi kadın hasta ve kadın kontrollere ait trombosit sayısı, trombosit agregasyonu, Hb değerleri ve pıhtı retraksiyonu süreleri arasında istatistiksel anlamda önemli farklılıklar bulunmuştur.

Tablo : 7- Olgulardaki Trombosit Agregasyonu İle Hemoglobın Değerleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları

Olgular	PARAMETRELER					
	Adrenalin-Hb.			ADP-Hb.		
	r	t	P	r	t	P
Hastalar	0,650	4,525	$P < 0,01$	0,636	2,608	$P < 0,05$
Kontrol Grubu	0,193	1,041	$P > 0,05$	0,330	1,106	$P > 0,05$

Tablo 7’de görüldüğü gibi hastaların Hb değerleri ile trombosit agregasyonları arasındaki ilişki istatistiksel anlamda önemli bulunmuştur. Kontrol grubun Hb değerleri ile trombosit agregasyonları arasındaki ilişki, istatistiksel anlamda önemsiz bulunmuştur.

TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olan olgularda tromboembolik olayların sıkça görüldüğü bilinmektedir. Mitchell ve arkadaşları çalışmalarında KOAİ’li hastaların yaklaşık % 25’inde tromboembolik fenomenlere rastladıklarını rapor etmişlerdir (2). Bu durum kısmen kanın koagülasyonundaki bozukluklara ve kısmen de fibrinoliz bozukluklarına bağlanabilir. Yine kesin olarak bilinmemekle birlikte trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklar da bu durumdan sorumlu olabilir(2-6).

Cardova ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada KOAİ’li hastalarda trombosit fonksiyonlarında artma gözlediklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar 40 KOAİ’li hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; trombosit agregasyonu ve beta tromboglobulin (BTG) düzeyleri ile PaO_2 arasında ters bir ilişki; $PaCO_2$ ile H+ arasında ise doğru bir ilişki saptadıklarını rapor etmişlerdir (10). Biz de çalışmamızda KOAİ’li hastalarda trombosit agregasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda önemli derecede artmış olduğunu tesbit ettik (Tablo 2, $P < 0,01$).

Steele ve arkadaşları çalışmalarında KOAİ’li hastalarda trombosit yaşam süresinin azaldığını saptadıklarını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmalarında trombosit yaşam süresi ile $PaCO_2$ arasında zayıf da olsa bir ilişkinin olduğuna dikkati çekmişlerdir(11).

Hipoksehide trombosit yaşam süresi azalmaktadır. Bunun nedeni kesinlikle bilinmemekle birlikte, ileri sürülen bazı görüşler vardır. Örneğin hipoksemi trombosit reaktivitesini etkileyebilmektedir. Hipoksemik bir ortamda sirküle eden trombositlerin vasküler yüzey stimuluslarına duyarlılığı artar, artmış bu vasküler yüzey duyarlılığı ve trombosit ilişkisine cevap olarak endotelial hasar meydana gelir, bu durum trombosit tüketimini artırır. Bu görüşü destekleyen bazı

bulgular vardır. Örneğin, hipoksemik tavşanlarda intimal lezyonlar endotel-yumdaki yıkılmalarla gösterilmiştir. Bu yıkılmalar, hasara uğramış vasküler yüzeylere trombosit yapışmasını başlatmak için yeterli olabilmektedir.

Bir diğer görüş ise, KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyondan dolayı oluşan vasküler endotelium değişikliği, ortaya çıkan artmış trombosit tüketiminden sorumlu olabilir.

Bir üçüncü görüş ise, trombosit ömrünün kan PaO_2 basıncının düşmesi ve ve arteriyel basıncın artması kombinasyonu ile meydana gelen endotelial hasar tarafından öncelikle hipoksemik hastalarda kısalması mümkün gibi gözükmektedir. Trombosit yaşam süresinin kısalması tromboembolizm riskini arttırmaktadır (12-17).

Johnson ve arkadaşları KOAH'lı 10 hastada oksijen tedavisi ile trombosit yaşam süresinde artma olduğunu, bu durumun tromboembolizm riskini azalttığını bildirmişlerdir(18).

Biz çalışmamızda trombosit sayılarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Ayrıca hastaların Hb değerleri de kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek idi (Tablo 1).

Çalışmamızda trombosit fonksiyon testlerinde (özellikle trombosit agregasyonu ve pıhtı retraksiyonu değerlerinde) hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda önemli derecede fark olduğu ortaya çıkarıldı (Tablo 2).

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer bir sonuç; trombosit sayısı ile trombosit agregasyonu ve Hb değerleri ile trombosit agregasyonu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasıdır (Tablo 7).

Çalışmamızda trombosit fonksiyonlarında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı.

SONUÇ

30 KOAH'lı hasta ve 12 sağlıklı kişi üzerinde yapılan ve trombosit fonksiyonlarının araştırılmasını amaçlayan çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. KOAH'lı hastalarda trombosit sayısı kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti.
2. KOAH'lı hastalarda trombosit agregasyonu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmıştı.
3. Pıhtı retraksiyonu KOAH'lı hastalarda kısalmıştı.
4. Olgularda trombosit sayısı ile trombosit agregasyonu arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin olduğu dikkati çekti.

5. Trombosit sayısı ile pıhtı retraksiyonu arasındaki ilişki de istatistiksel olarak önem arz ediyordu.

-6. Yine Hb değerleri ile trombosit agregasyonu arasındaki ilişki de istatistiksel olarak önemli idi.

7. Hastalarda trombosit fonksiyonları bakımından cinsiyetler arasında önemli fark yoktu.

EVALUATION OF PLATELET FUNCTIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SUMMARY

This study was performed in order to evaluate platelet functions in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thirty patients with COPD (20 males) and 12 healthy subjects were included in the study.

In all cases, hemoglobin concentration, platelet count, platelet aggregation, and clot retraction were obtained, and these values were compared with those of controls. As a result, in patients with COPD, a statistically significant difference was found in platelet functions.

KAYNAKLAR

1. Poe, R.H., Israel, R.H.: Problems in pulmonary medicine for the primer physician. Philadelphia 1982 p. 358.
2. Michell, R.S., Silvers, G.W., Dart, G.A., Pety, T.L., Vincent, T.L., Ryan, S.F., Filley, G.F.: Clinical and morphological correlations in chronic airway obstruction. Am. Rev Respir Dis, 54: 97, 1968.
3. Brun, J., Kofman, J.: Thromboses des gros vaisseaux pulmonaires compliquant les syndromes d'insuffisance respiratoire chronique. Rev Prat, 19:219-225, 1969.
4. Musca, A., Vordovz, C., Violi, F.: Fibrin polymerization behaviour in patients with chronic respiratory failure. Abstract VIII, European Congr Cardiol, Paris 1980.
5. Pariente R., Cornu, P., Wastok, E., Jeannin L., Drouet, G.: Intérêt du traitement anticoagulant au cours des poussées d'insuffisance respiratoire aigüe. Sem. Hop. 48: 1333-1342, 1972.
6. Paunescu, A., Bratu, C., Trachiu, T., Costescu, M., Brati, V., Bucur, A.: Les thromboses pulmonaires qui compliquent l'insuffisance respiratoire et le cœur pulmonaire chronique. Med. Int. 25: 437-444, 1973.

7. Berkarda B. Eyüboğlu H.: Hematoloji laboratuvar yöntemleri. Ar Basım-Yayım ve Dağıtım A.Ş. İstanbul 1988 S: 252 288-292.
8. Tanyeri G.: Hematoloji ve laboratuvar. Ayyıldız matbaası, Ankara, 1985, S: 243-291.
9. Sümbüloğlu K.: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Matis yayınları Ankara 1978. S: 124-128.
10. Cardova C., Musca, A., Violi, F., Alessandri, C., Perrone, A., Balsane F.: Department of biological analysis University of Sassari. Italy, Eur J. Respir Dis 66, 1985.
11. Steele, P., Ellis, J.H., Genton, H.I.: Platelet survival time in severe chronic airway obstruction. Chest, 67: 469, 1973.
12. Helin, P., Lorenzen, I: Arteriosklerosis in rapid aorta induced by systemic hypoxia, Angiology. 20, 1969.
13. Kjeldsen, K.: The effects of hypoxia on the fine structure of the aortic intima of rabbits. Lab. Invest, 33: 533, 1974.
14. Chung, T.: Graded endotelial injury of therapit aorta. Arch. Pathol, 90: 222, 1970.
15. Abraham, A.S., Cole, R.B., Bishob, J.M.: Revessel of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis. Circ. Res, 23: 147, 1968.
16. Steele, P., Carroll, J., Overfield, D., Genton, E.: Effect of sulfinpyrazone on platelet survival time in patients with transient cerebral ischemic attacks. Stroke, 55: 660, 1977.
17. Steele, P., Weily, H.S., Genton, E.: Platelet survival and adhesiveness in recurrent venous thrombosis, N. Engl J. Med., 288: 1148, 1973.
18. Steele, P., Scott J., Ellis, J.H.: Improvement of platelet survival time with oxygen in patients with chronic obstructive airway disease. Am. Rev. Resp. Dis, 117: 255, 1978.