

DOI: 10.4274/atfm.76476

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):123-129

# Stent Restenozunu Öngörmede Potansiyel Bir Belirteç: Platelet Dağılım Aralığı/Platelet Oranı

## A Potantiel Marker of in-Stent Restenosis: Platelet Distribution Width/Platelet Ratio

© Firdevs Ayşenur Ekizler, © Serkan Çay

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Plateletlerin in-stent restenoz (İSR) patogeneğinde önemli rolleri vardır. Platelet dağılım aralığının platelet sayısına oranı (PDW/platelet) yakın zaman önce ortaya çıkan bir belirteçtir. Bu oranın koroner arter hastalığında stent restenozunu öngörmedeki prediktif değeriyle ilgili veri yoktur. Çalışmamızda bu nedenle kararlı veya kararsız anjina nedeniyle çıplak metal stent takılan hastalarda prosedür öncesi bakılan PDW/platelet oranının İSR'nin öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda elektif çıplak metal stent takılan ve anjina ya da iskemi nedeniyle nedeniyle kontrol anjiyografileri yapılan toplam 763 ardışık hastanın [ortalama yaş  $60,3 \pm 10,2$  yıl, 546 (%71) erkek]; klinik, biyokimyasal ve anjiyografik verilerini retrospektif olarak inceledik.

**Bulgular:** Stent implantasyonu ve kontrol koroner anjiyografi arasındaki zaman periyodu ortalama  $15,3 \pm 8,7$  aydı. Prosedür öncesi bakılan PDW/platelet oranı İSR olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (odds ratio, 3,43; %95 güven aralığı, 2,02-5,83;  $p < 0,001$ ). Sigara içme, ürik asit düzeyi, C-reaktif protein seviyeleri ve PDW/platelet oranları İSR'nin bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı.

**Sonuç:** Kararlı ve kararsız anjinası olup çıplak metal stent takılan hastalarda PDW/platelet oranı İSR'nin bağımsız ve güçlü bir prediktördür.

**Anahtar Kelimeler:** Belirteç, İn-stent Restenoz, Platelet Dağılım Aralığının Platelet Sayısına Oranı

### Abstract

**Objectives:** Platelets play significant role in the pathogenesis of in-stent restenosis (ISR). Platelet distribution width to platelet count ratio (PDW/platelet) is a new marker. There are no data available regarding the predictive role of PDW/platelet ratio for ISR in patients with coronary artery disease. The present study aimed to search the predictive value of preprocedural PDW/platelet ratio on in-stent restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris undergoing coronary bare-metal stent implantation.

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed clinical, biochemical, and angiographic data from 763 consecutive patients [mean age  $60.3 \pm 10.2$  years, 546 (71%) male]; all patients had undergone elective bare-metal stent implantation and further control coronary angiography owing to angina pectoris or ischemia.

**Results:** The mean period between stent implantation and control coronary angiography procedures was  $15.3 \pm 8.7$  months. The preprocedural PDW/platelet ratios were significantly higher in patients that had ISR (odds ratio, 3.43; 95% confidence interval, 2.02-5.83;  $p < 0.001$ ). Smoking, uric acid, C-reactive protein levels and PDW/platelet levels identified as independent predictors of ISR.

**Conclusion:** Our results demonstrate that higher PDW/platelet ratio is an independent and powerful predictor of ISR in patients with stable or unstable angina pectoris who underwent successful bare-metal stent implantation.

**Key Words:** Marker, In-stent Restenosis, Platelet Distribution Width to Platelet Count Ratio

### Giriş

Perkütan koroner girişimlerdeki (PKG) kayda değer teknolojik gelişmeler ve yeni ilaçlara rağmen platelet in-stent restenoz

(İSR) hala prosedürün etkinliğini sınırlayan majör bir problemdir (1,2). Perkütan girişimleri takiben, enflamasyon, granülasyon, ekstra sellüler matris remodelingi, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu gibi bir dizi olay, neointimal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Firdevs Ayşenur Ekizler, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 533 501 92 51 E-posta: firdevs\_bsk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3988-6828

Geliş Tarihi/Received: 18.07.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 17.08.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



hiperplazi ve restenozla sonuçlanacak vasküler hasara sebep olur (3,4). Plateletler kanın majör ve esansiyel bileşenlerindendir ve koagülasyon, tromboz, enflamasyon ve vasküler endotel hücrelerinin bütünlüğünün sağlanmasıyla ilgili hem fizyolojik hem de patolojik rolleri vardır (5-7). Plateletlerin neointimal proliferasyon ve restenoz sürecinde de önemli rolleri vardır (8). PKG sonrası platelet aktivasyonu kalıcıdır ve buna bir dizi morfolojik değişiklikler de eşlik eder (9). Morfolojik olarak daha büyük plateletler daha adeziv ve agregasyona daha eğilimlidirler (10). Ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet dağılım aralığı (PDW) platelet aktivasyon süresince artan basit parametrelerdir. MPV'nin PKG takiben İSR'yi de içeren pek çok komplikasyon ve istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,12). PDW, platelet boyutundaki değişkenliği (anizositozu) yansıtan bir parametredir ve plateletlerin basit fizyolojik genişlemesi gibi durumlarda artmadığı için platelet aktivasyonunun daha spesifik bir belirteci olarak kabul edilir (13,14). Aterosklerozda plateletlerin sayısı ve boyutu arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15). Bu ilişkiden yola çıkarak iki parametrenin kombine edilip tek basit bir oran şeklinde hesaplanması altta yatan platelet aktivasyonunu daha iyi yansıtabilir. Buna istinaden son zamanlarda PDW/platelet oranı yeni bir prognostik gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır (16,17). Yaptığımız literatür taramasına göre daha önce bu oranın perkütan koroner işlemler sonrası sonuçlanımlara etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hastaların bazal PDW/platelet sayısı oranının kararlı ve kararsız anjina ile başvuran ve çıplak metal stent takılan hastalarda İSR ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olup, merkezimizde Mayıs 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında başarılı çıplak metal stent takılan ardışık 763 hasta analiz edilmiştir. Çalışmaya; a) kararlı ve kararsız anjinası olan, b) çıplak metal stent takılan, c) daha önceden PKG öyküsü olmaksızın koroner anjiyografide yeni lezyon saptanan hastalar dahil edilmiştir. Ciddi karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı (glomerular filtrasyon hızı  $<60$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>), kalp yetmezliği, kronik bağırsak hastalığı, kanser, otoimmün hastalık, tiroid hastalığı ve aktif enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır (tarih: 09.07.2018, no: 7806).

Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kullandığı ilaçlar gibi bazal özellikleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Ayrıca, açlık kan şekeri, serum kreatinin, lipit paneli, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), albümin, ürik asit ve tam kan sayımı

parametreleri ayrıntılı olarak kayıt edilmiştir. Hipertansiyon; en az iki ölçümde sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanılması olarak tanımlanmıştır. Diyabet tanısı açlık kan şekeri düzeyinin  $\geq 126$  mg/dL olması veya antidiyabetik tedavi altında olmak olarak belirtilmiştir. Hiperlipidemi; açlık total kolesterol düzeyinin  $\geq 200$  mg/dL veya trigliserit düzeyinin  $\geq 150$  mg/dL'nin üzerinde olması ya da lipit düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. Son 6 ay içerisinde sigara kullanımı sigara içicisi olarak kabul edilmiştir.

Merkezimizde, rutin protokol olarak tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve tiroit hormonlarını da içeren kan parametreleri tüm hastaların dosyalarında prosedür öncesi hazır bulunmaktadır. Biyokimyasal analiz için kuru tüpler, hematolojik testler için EDTA'lı tüpler kullanılmıştır. Beyaz hücre sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri otomatik hematoloji cihazı Coulter Counter LH Series (Beckman Coulter Inc, Hialeah, Florida) ile ölçülmüştür. Biyokimyasal ölçümler ise otomatize biyokimya analizörü (Abbott Aeroset, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) ile ölçülmüştür.

### Koroner Anjiyografi ve Perkütan Koroner Girişim Prosedürü

Tüm koroner anjiyografi ve PKG prosedürleri güncel kılavuzlara göre yapılarak analiz edilmek üzere dijital ortamlarda saklanmıştır. Koroner darlıkların derecesi deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından görsel olarak belirlenmiştir. Bir majör epikardiyal koroner arterde (sol ön inen arter, sağ koroner arter, sol sirkumfleks arter)  $\geq 50$  lüminal daralma ciddi darlık olarak değerlendirilmiştir. Paslanmaz-çelik ve ince-strut çıplak metal stentler kullanılmıştır. Her hastaya işlem öncesi veya sırasında 300 mg asetilsalisilik asit ve 300 veya 600 mg klopidogrel verilmiştir. Hastalara girişim öncesi kiloya göre ayarlanmış heparin (100 U/kg) yapılmıştır. Femoral ya da radyal yol kullanımı operatörün tercihine bırakılmıştır. Yine glikoprotein 2b3a kullanımı ve lezyona pre ve post dilatasyon uygulanması operatörün kararına bırakılmıştır. Başarılı PKG; yan dal kaybı, akımı sınırlayıcı diseksiyon ya da anjiyografik trombus olmaksızın minimum darlık çapının  $< 50$  olması ve miyokard enfarktüsünde tromboliz (TIMI) akımının 3 olması olarak tanımlanmıştır. Stent implantasyonundan sonra Klopidogrel 1 ay süreyle, aspirin süresiz olarak kullanılacak şekilde verilmiştir. Hastaların rutin klinik takibinde koroner anjiyografi kararı, kararlı veya kararsız anjinası olan hastalarda klinik endikasyonlardan ötürü yapılmıştır. Kontrol koroner anjiyografiler Judkins tekniğiyle yapılarak anjiyografik analiz deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Stent restenozu; daha önceden takılan stentin içinde ya da 5 mm alt veya üstünde yeni revaskülarizasyon prosedürü gerektiren  $\geq 50$ 'den fazla daralma kanıtının olması olarak belirtilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Veri analizinde SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Normal dağılımı test etmek için Shapiro-Wilk test kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılıma sahipse; ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma sahip değilse; ortanca ve %25-75 aralık olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve normal dağılanlar için t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için  $\chi^2$  veya Fisher's exact test kullanıldı. Pearson korelasyon testi, korelasyon analizi için kullanıldı. Stent restenozunun prediktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ve Youden indeksi ile işlem öncesi PDW/platelet değerinin stent restenozunu predikte etmedeki optimum cut-off değeri belirlendi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışma popülasyonunda ortalama yaş  $60,3 \pm 10,2$  yıl ve erkekler %71,6'sını oluşturmaktaydı. İSR olanlar ve olmayanların (n=393 ve n=370) klinik ve anjiyografik özelliklerine göre karşılaştırması Tablo 1'de görülmektedir. Lezyon özellikleri ve prosedürel değişiklikler takılan stentin çapı hariç iki grup arasında benzerdi. İSR grubunda stent çapı, İSR olmayan gruba göre daha dardı ( $2,8 \pm 0,36$  ve  $2,9 \pm 0,35$  sırasıyla) ( $p=0,009$ ). Stent implantasyonundan re-anjiyografiye kadar geçen süre ortalama  $15,3 \pm 8,7$  aydı ve iki grup arasında benzerdi. Çalışmada tüm hastalar 1 ay süreyle klopidogrel kullandı ve kontrol anjiyografi için kabulde aspirin kullanımı İSR olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi (%94,9 ve %96,5, sırasıyla) ( $p=0,285$ ).

Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir. Biyokimyasal parametreler; CRP, glukoz, ürik asit, kreatinin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) hariç iki grup arasında benzerdi. CRP seviyeleri İSR olan grupta olmayana göre anlamlı olarak daha yüksekti [ $3,3$  ( $0,9-8,6$  ve  $1,7$  ( $0,8-4,8$ ), sırasıyla) ( $p<0,001$ ). Yine glukoz seviyeleri de İSR olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı [ $110$  ( $95-144$ ) ve  $104$  ( $92-133$ ), sırasıyla] ( $p<0,001$ ). HDL kolesterol düzeyi ise İSR olan grupta olmayana göre anlamlı olarak düşük saptandı [ $38$  ( $31-44$ ) ve  $41$  ( $34-48$ ) sırasıyla] ( $p<0,001$ ). PDW/platelet oranı İSR olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı [ $0,054$  ( $0,045-0,064$ ) ve  $0,045$  ( $0,036-0,055$ ), sırasıyla] ( $p<0,001$ ) (Şekil 1).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde PDW/platelet oranı, diabetes mellitus (DM), sigara, stentin çapı, platelet sayısı, PDW, MPV, kreatinin, ürik asit, glukoz, ve CRP İSR ile ilişkili saptandı (Tablo 3). Bu değişkenler çok değişkenli analize dahil edildiğinde ise PDW/platelet oranı, CRP, ürik asit ve

sigara İSR için bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 4). ROC analizinde PDW/platelet oranı için cut-off değeri  $>0,04$  alındığında; İSR'si %75,6 duyarlılık ve %48,9 özgüllük değeri ile öngörebildiği saptandı. ROC eğrisi ile eğri altında kalan alan ise 0,68 olarak saptandı (Şekil 2). Pearson korelasyon analizi sonucunda; enflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeyi ile PDW/platelet arasında da anlamlı ve pozitif bir korelasyon gözlemlendi.

## Tartışma

Çalışmamız, kararlı ve kararsız anjina nedeniyle çıplak metal stent takılan hastalarda PDW/platelet oranıyla ilgili yapılmış

**Tablo 1: Bazal klinik, demografik ve anjiyografik özellikler**

	Non-İSR grup (n=370)	İSR Grup (n=393)	p
Yaş (yıl, ortalama $\pm$ SD)	60,4 $\pm$ 10,1	60,2 $\pm$ 10,2	0,752
Cinsiyet, n (%)	252 (74,8)	294 (68,1)	<b>0,024</b>
Hipertansiyon, n (%)	233 (63,0)	229 (58,3)	0,105
Hiperlipidemi, n (%)	219 (59,2)	258 (65,6)	<b>0,039</b>
Sigara, n (%)	151 (40,8)	207 (52,7)	<b>0,001</b>
DM, n (%)	118 (31,9)	156 (39,7)	<b>0,015</b>
Sol ventrikül EF (%), ortanca	55 (52-60)	55 (51-60)	0,412
Hedef koroner arter, n (%)			<b>&lt;0,001</b>
LAD	174 (47,0)	196 (49,9)	
Cx	121 (32,7)	82 (20,9)	
RCA	75 (20,3)	115 (29,3)	
Stent implantasyon nedeni, n (%)			0,054
Kararsız anjina	107 (28,9)	136 (34,6)	
Kararlı anjina	263 (71,1)	257 (65,4)	
Daralan koroner arter sayısı, n (%)			0,269
1 damar	75 (20,3)	98 (24,9)	
2 damar	258 (69,7)	262 (66,7)	
3 damar	37 (10,0)	33 (8,4)	
Stent uzunluğu, ortanca	15 (14-18)	15 (12-18)	0,962
Stent çapı, ortanca	3,0 (2,7-3,2)	3,0 (2,5-3,0)	0,022
2 KAG arasındaki süre, ortalama $\pm$ SD	15,1 $\pm$ 8,4	15,7 $\pm$ 9,0	0,512
ACE inhibitörü, n (%)	337 (91,1)	368 (95,1)	<b>0,021</b>
ARB, n (%)	13 (3,5)	9 (2,3)	0,214
Beta bloker, n (%)	363 (98,1)	363 (92,4)	<b>0,011</b>
Statin, n (%)	333 (90,0)	336 (85,5)	<b>0,037</b>
Aspirin, n (%)	357 (96,5)	373 (94,9)	0,285

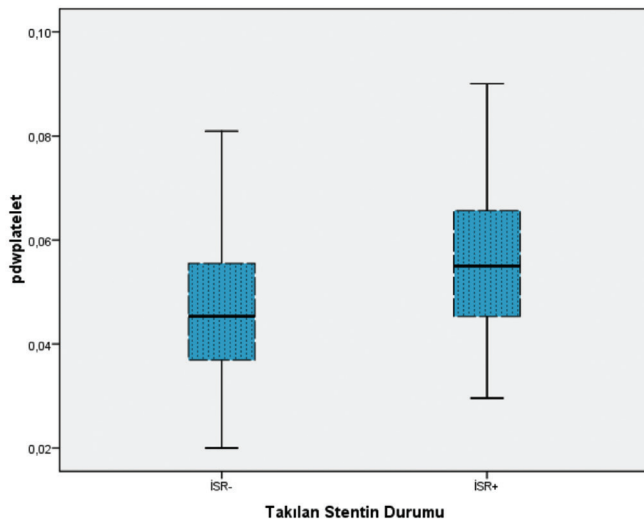
İSR: İn-stent restenoz, Non-İSR: Grup non-in-stent restenoz, DM: Diabetes mellitus, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkümfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, KAG: Koroner anjiyografi, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, SD: Standart deviasyon  
Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir ( $p<0,05$ )

ilk çalışmadır ve üç önemli sonuca ulaşılmıştır. Bunlardan ilki prosedür öncesi bakılan PDW/platelet oranları İSR olan grupta anlamlı olarak daha yüksektir. İkincisi enflamatuvar belirteç olan CRP ile PDW/platelet oranları arasında anlamlı bir korelasyon

**Tablo 2: İSR olan ve olmayan grupta biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması**

	Non-İSR grup (n=35)	İSR grup (n=29)	p
Glukoz, mg/dL, ortanca	104 (92-133)	110 (95-144)	0,004
Kreatinin, mg/dL, ortanca	0,8 (0,7-1,0)	0,9 (0,8-1,1)	0,004
Total kolesterol, mg/dL, ortanca	170 (144-199)	173 (142-200)	0,935
Trigliserit, mg/dL, ortanca	138 (100-180)	144 (102-195)	0,08
LDL, mg/dL, ortanca	106 (82-130)	100 (79-130)	0,379
HDL, mg/dL, ortanca	41 (34-48)	38 (31-44)	<0,001
Ürik asit, mg/dL, ortalama ± SD	5,4±1,2	5,7±1,4	0,001
Hemoglobin, gr/dL, ortanca	14 (13-15)	14 (12-15)	0,022
CRP, mg/dL, ortanca	1,7 (0,8-4,8)	3,3 (0,9-8,6)	<0,001
WBC (×10 <sup>3</sup> µL), ortanca	7,6 (6,3-9,3)	9,5 (7,7-10,8)	0,021
Platelet sayısı (×10 <sup>3</sup> µL), ortanca	270 (227-350)	260 (216-305)	<0,001
PDW, fl, ortanca	13,0 (11,0-14,3)	14,3 (12,5-15,8)	<0,001
PDW/platelet sayısı	0,045 (0,036-0,055)	0,054 (0,045-0,064)	<0,001

İSR: İn-stent restenoz, Non-İSR: Grup non-in-stent restenoz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, PDW: Platelet dağılım genişliği, SD: Standart sapma  
Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05)



**Şekil 1:** İn-stent restenoz olan ve olmayanlarda ortanca platelet dağılım aralığı/platelet oranları

saptanmıştır. Son olarak PDW/platelet oranı; CRP, stent çapı, DM, sigara, ürik asit düzeyi gibi değişkenler dikkate alındığında bile İSR için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır. Pre-prosedürel PDW/platelet oranı >0,04 olması; İSR'si 75,6 sensitivite ve 48,9 spesifite ile öngörebilmiştir.

İlaç ve stent teknolojisindeki gelişmelere rağmen İSR hala girişimsel kardiyologlar için çok büyük bir sorundur ve bunun önlenmesi için yoğun araştırmalar devam etmektedir (1,18). PKG sonrası koroner duvar hasarında, işleme ilişkili teknik nedenlerin yanı sıra çeşitli moleküler ve hücre yolaklar da sorumludur (2,19). Stent implantasyonu sırasında mekanik vasküler hasar oluşur ve bu erken dönemde platelet aktivasyonu ve enflamasyonu tetikler. Daha sonra vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu granülasyon dokusu oluşumuna yol açar. Geç fazda ise neo-intimal proliferasyonu ve sonuç olarak İSR gelişir (19). Tam etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte olası risk faktörleri belirlenmiştir. Diyabet bu risk faktörleri arasında en çok kabul görmüş klinik parametredir (20). Aterosklerozun geleneksel risk faktörlerinden kabul edilen sigara da İSR için çalışmalarda tutarlı olarak ilişkili bulunmuş bir klinik parametredir (21,22). Lezyon ile ilişkili faktörlerden ise stent uzunluğu ve çapı çalışmalarda İSR

**Tablo 3: Tek değişkenli lojistik regresyon analizi**

Değişken	OR	%95 GA	p
Yaş	0,998	0,984-1,012	0,752
Cinsiyet	1,391	1,014-1,907	0,041
Diyabet	1,406	1,044-1,893	0,025
Dislipidemi	1,318	0,982-1,768	0,066
Sigara içme durumu	1,614	1,212-2,150	0,001
Stent uzunluğu	0,987	0,955-1,020	0,426
Stent çapı	0,590	0,397-0,877	0,009
İki KAG arasındaki süre	0,923	0,90-0,942	0,521
Aspirin kullanımı	0,679	0,333-1,386	0,288
Glukoz	1,005	1,002-1,008	<0,001
Kreatinin	2,170	1,287-3,659	0,004
HDL	0,976	0,963-0,990	0,001
LDL	1,000	0,996-1,003	0,842
Trigliserit	1,001	1,000-1,003	0,109
Hemoglobin	0,963	0,899-1,032	0,286
Ürikasit	1,195	0,077-1,326	0,011
CRP	1,092	1,048-1,139	<0,001
Platelet sayısı	0,994	0,992-0,996	<0,001
PDW	1,430	1,322-1,547	<0,001
PDW/platelet	5,676	4,327-7,444	<0,001

KAG: Koroner anjiyografi, HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, PDW: Platelet dağılım genişliği, PDW/platelet: Platelet dağılım genişliğinin platelet sayısına oranı, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı  
Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05)

prediktörleri olarak sıklıkla bulunmuştur (23). Literatürle paralel olarak çalışmamızda da, diyabet, sigara içme ve stent çapı tek değişkenli analizde öngördürücü olarak bulunmuş ama tüm faktörler dikkate alındığında klinik değişkenlerden sadece sigara İSR'nin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmıştır.

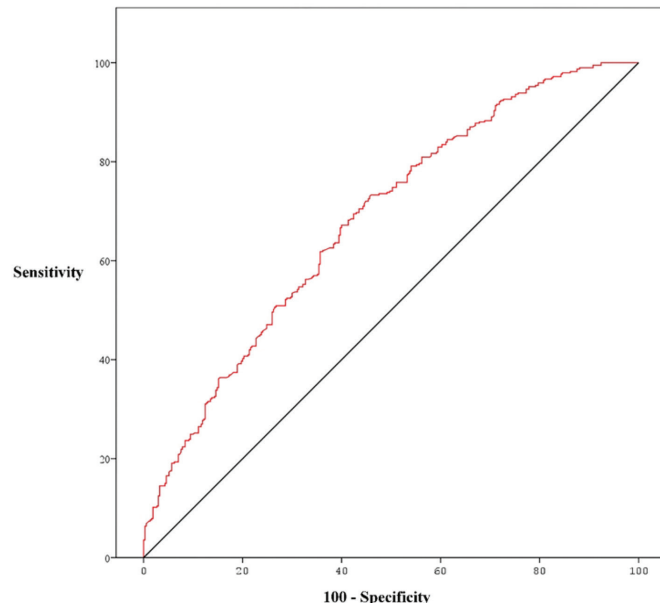
Platelet aktivasyonunun restenoz gelişim sürecinde önemli rolü vardır (8). Bireysel olarak plateletlerin hem şekil hem de boyutları değişkenlik gösterir. Dolaşımdaki platelet havuzu, plateletlerin üretimi ve tüketimi aracılığıyla dengede tutulur. Platelet döngüsünün (turnover) arttığı hastalarda periferik kanda büyük oranda genç plateletler saptanır. Bu yeni oluşan plateletlere sıklıkla "retiküle" ya da "immatür" plateletler denir (24). Üstelik bu retiküle plateletler daha fazla sayıda dens granüle sahiptir ve platelet volümleri de daha fazladır (25). Sonuç olarak

**Table 4: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi**

Değişken	OR	%95 GA	p
Cinsiyet	0,767	0,408-1,442	0,411
Diyabet	1,148	0,707-1,865	0,576
Sigara içme durumu	1,870	1,087-3,218	<b>0,024</b>
Stent çapı	0,865	0,479-1,559	0,629
MPV	1,200	0,995-1,447	0,057
Kreatinin	1,665	0,722-3,841	0,232
HDL	0,986	0,966-1,007	0,190
CRP	1,084	1,036-1,135	<b>0,001</b>
Ürikasit	1,217	1,011-1,465	<b>0,038</b>
PDW/platelet oranı	3,435	2,023-5,834	<b>&lt;0,001</b>

MPV: Ortalama platelet hacmi, CRP: C-reaktif protein, HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, PDW/platelet: Platelet dağılım genişliğinin platelet sayısına oranı

Koyu vurgulanmış veriler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05)



**Şekil 2:** Alıcı işletim karakteristiği eğrisi ile pre-prosedürel platelet dağılım aralığı/platelet oranı ve in-stent restenoz ilişkisi

daha büyük olan bu plateletlerin enzimatik ve metabolik olarak da daha aktif olduğu ve daha yüksek trombotik potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir (26-28).

Akut koroner sendromlu hastalarla ilgili yapılmış olan çeşitli çalışmalarda bu daha büyük immatür plateletlerin artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,29,30). Hatta stabil koroner arter hastalığında da yüksek oranda immatür platelet saptanması, anti platelet tedavi alan hastalarda artmış rezidüel platelet agregasyonu ile ilişkili bulunmuştur (31-33). PDW; platelet aktivasyon sürecinde artan, platelet boyutlarındaki değişkenliği ölçen bir parametredir. Platelet reaktivitesinin MPV ye göre daha spesifik bir göstergesi olarak kabul edilir. Kern ve ark.'nın (34) yapmış olduğu bir çalışmada artan PDW'nin stent takılarak tedavi edilen bifurkasyon lezyonlarında 1 yıllık majör istenmeyen kardiyak olayları ve hedef damar revaskülarizasyonunu öngördüğü bulunmuştur. Daha yakın tarihli başka bir çalışmada ise cerrahi olarak revaskülarize edilen hastalarda safen ven greft oklüzyonlarını öngörmeye artan PDW anlamlı bulunmuştur (35).

Koroner aterosklerozda platelet tüketiminde artış olduğu bilinmektedir ve bu durumun aterosklerotik damarlarla plateletler arasındaki patofizyolojik etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (36). Koroner plak bölgelerindeki artmış platelet tüketimi, kemik iliğinden genç ve daha büyük plateletlerin salınımına yol açar (37). Total platelet sayısı ve platelet şeklindeki değişkenlik arasındaki bu ters ilişkiye yola çıkarak PDW/platelet oranı yeni bir parametre olarak gündeme gelmiştir. İki ayrı çalışmada artmış PDW/platelet oranının yoğun bakım hastalarında hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olduğu ve artmış mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Bu hasta grubunda belirledikleri cut-off değer 0,07 için duyarlılık ve özgüllük %77 olarak bulunmuştur (16,17).

Bizim çalışmamız koroner arter hastalığında bu yeni parametrenin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda PDW/platelet oranıyla CRP düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bilindiği gibi CRP aterosklerozla yakından ilişkili bir enflamatuvar belirteçtir ve yapılmış olan bir meta-analizde de preprosedürel CRP değerlerinin İSR'nin önemli bir göstergesi olduğu bulunmuştur (38). Platelet indeksleri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin enflamasyonla açıklanabileceği son zamanlarda artan bir şekilde kabul görmeye başlamıştır. Enflamasyon kemik iliğinden platelet üretimini uyarıp sonuç olarak dolaşımdaki plateletlerin heterojenitesinde artışa yol açıyor olabilir (6,39).

Günümüzde rezidüel platelet reaktivitesinin bir göstergesi olan farmakolojik rezistans potent antiplatelet ajanlara rağmen önemli miktarda hasta grubunda tanımlanmıştır. Bu direncin üstesinden gelebilmek için platelet fonksiyon testleri aracılığıyla antiplatelet tedavinin bireyselleştirilmesine dair çalışmalarda sonuçların düzeldiği gösterilememiştir (40,41). Günümüzde basit, hızlı ve ek maliyet gerektirmeyecek şekilde hemen

hemen tüm laboratuvarlarda platelet indekslerinin paneline bakılabilmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak; PDW/platelet oranının, restenozu öngörebilmesi nedeniyle, bu oranın artmış olduğu hastalarda ikili antiplatelet tedavinin uzatılması ya da daha potent bir ajanla değiştirilmesi gibi antiplatelet tedavinin bireyselleştirilmesine yönelik faydalar sağlayabileceği öne sürülebilir. Ancak bu sonucun çok merkezli, daha geniş ölçekli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Hasta sayısı nispeten düşüktür. Stent restenozu tanısında intravasküler ultrason ya da optik koherans tomografi gibi yöntemlerle kantitatif değerlendirme yapmak yerine görsel değerlendirme kullanılmıştır. PDW/platelet oranının stent restenozunu saptamadaki sensitivite ve spesifitesi nispeten düşüktür. Bu çalışma sadece çıplak metal stentleri içerdiği için sonuçları ilaç kaplı stentler engellenemez. Bu nedenle, tüm bu kısıtlımların üstesinden gelebilmek için daha geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sonuç

Çalışmamız, kararlı ve kararsız anjina nedeniyle çıplak metal stent takılan hastalarda prosedür öncesi PDW/platelet oranıyla İSR ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Sonuç olarak yüksek PDW/platelet seviyeleri İSR'nin bağımsız bir prediktörüdür ve enflamasyon belirteci olan CRP ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Ekstra bir maliyet gerektirmemesi ve kolay ölçülebilmesi nedeniyle preprosedürel PDW/platelet oranı İSR için yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabilir ve bizim klinik yaklaşımımızı değiştirebilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (tarih: 09.07.2018, no: 7806).

**Hasta Onayı:** Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

### Yazarlık Katkıları

**Konsept:** F.A.E., S.Ç., **Dizayn:** F.A.E., S.Ç., **Veri Toplama veya İşleme:** F.A.E., **Analiz veya Yorumlama:** F.A.E., S.Ç., **Literatür Arama:** F.A.E., **Yazan:** F.A.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Jukema JW, Ahmed TA, Verschuren JJ, et al. Restenosis after PCI. Part 2: prevention and therapy. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:79-90.
2. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, et al. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:53-62.
3. Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374-1387.
4. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1769-1776.
5. Gardiner EE, Andrews RK. Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol* 2014;844:263-275.
6. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
7. Golebiewska EM, Poole A. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev* 2015;29:153-162.
8. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:555-562.
9. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, et al. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;86:1057-1062.
10. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res* 2010;125:406-412.
11. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-290.
12. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol* 2004;59:391-395.
13. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, et al. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol* 2009;62:830-833.
14. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
15. Korovesis S, Fredericks S, Holt D, et al. Release of platelet activation markers during coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2000;11:391-398.
16. Purbiya P, Golwala ZM, Manchanda A, et al. Platelet Distribution Width to Platelet Count Ratio as an Index of Severity of Illness. *Indian J Pediatr* 2018;85:10-14.
17. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, et al. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci* 2016;16:356-362.
18. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
19. Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1057-1066.
20. Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004;27:990-994.
21. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH, et al. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart* 2006;92:1119-1124.
22. Hu RT, Liu J, Zhou Y, et al. Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: A meta-analysis. *Pak J Med Sci* 2015;31:1002-1008.

23. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004;109:2727-2731.
24. Italiano JE Jr, Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:1174-1182.
25. Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, et al. The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis. *Am J Clin Pathol* 1992;98:637-646.
26. Brown AS, Martin JF. The megakaryocyte platelet system and vascular disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24(Suppl 1):9-15.
27. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.
28. T Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50:509-519.
29. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2009;101:151-156.
30. Martin JF, Kristensen SD, Mathur A, et al. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:658-670.
31. Freynhofer MK, Bruno V, Brozovic I, et al. Is increased platelet turnover responsible for low responsiveness to different thienopyridines? A case report of recurrent stent thromboses. *Thromb Haemost* 2011;106:182-184.
32. Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, et al. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 2011;9:185-191.
33. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, et al. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:272-275.
34. Kern A, Gil RJ, Bojko K, et al. Platelet distribution width as the prognostic marker in coronary bifurcation treatment. *Eur J Clin Invest* 2017;47:524-530.
35. Ege MR, Guray U, Guray Y, et al. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG. Association with graft occlusion. *Herz* 2013;38:197-201.
36. Ritchie JL, Harker LA. Platelet and fibrinogen survival in coronary atherosclerosis. Response to medical and surgical therapy. *Am J Cardiol* 1977;39:595-598.
37. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59:146-149.
38. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9:156-165.
39. Schoos MM, Kelbæk H, Kofoed KF, et al. Usefulness of preprocedure high-sensitivity C-reactive protein to predict death, recurrent myocardial infarction, and stent thrombosis according to stent type in patients with ST-segment elevation myocardial infarction randomized to bare metal or drug-eluting stenting during primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:1597-1603.
40. Carlquist JF, Knight S, Horne BD, et al. Cardiovascular risk among patients on clopidogrel anti-platelet therapy after placement of drug-eluting stents is modified by genetic variants in both the CYP2C19 and ABCB1 genes. *Thromb Haemost* 2013;109:744-754.
41. Mao L, Jian C, Changzhi L, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:517-527.