

Koronar Arteriyaların Xroniki Total Okklüziyası Olan Xəstələrdə Hemoqram Parametrləri ilə Kollateral İnkişaf Dərəcəsi Arasında Əlaqə

F.M.Səmədov¹, E.İ.İsayev¹, F.V.Əliyev¹, F.N.İbrahimov², O.G.Musayev²

Objective: Great heterogeneity exists in the degree of collateralization among patients with coronary artery disease and factors affecting this process remains incompletely understood. The aim of the study is to evaluate the relationship between various hematological parameters and coronary collateral development in patients with coronary chronic total occlusion.

Methods: The patients who underwent coronary angiography between 2011 and 2013 were retrospectively enrolled. All study participants had at least one occluded major coronary artery. Development of coronary collaterals was classified using the method of Rentrop. **Results:** There was no difference between the groups with regard to basal characteristics. Hematological parameters were comparable between groups – NLR ($p=0.458$, 2.2 vs 2.4), PLR ($p=0.928$, 115.2 vs 115.4), PDW ($p=0.386$, 16.7 vs 16.7) and MPV ($p=0.865$, 8.6 ± 0.9 vs 8.6 ± 1.0). We could not identify any correlation between coronary collateral grade and hematological parameters.

Conclusion: Our results suggest that NLR, PLR, PDW or MPV can not predict coronary collateral development in patients with chronic total occlusion.

Key words: chronic total occlusion, coronary collateral, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

Xülasə

Məqsəd: Xroniki total okklüziyalı xəstələrdə müxtəlif hemoqram parametrləri ilə koronar kollateral inkişaf dərəcəsi arasındakı əlaqəni araşdırmaqdır.

Material və metodlar: Tədqiqata 2011-2013-cü illər arasında koronar angiografiya icra olunan və ən az bir koronar XTO aşkarlanan xəstələr daxil edilmişdir. Xəstələrin demoqrafik, klinik və laborator göstəriciləri tibbi qeydiyyat sistemindən əldə olunmuşdur. Koronar kollaterallar Rentrop dərəcəsinə əsasən dəyərləndirildi və xəstələr 2 qrupa ayrıldı: zəif kollateral qrupu - Rentrop dərəcəsi 0-2, inkişaf etmiş kollateral qrupu – Rentrop 3 kollaterallara malik xəstələr.

Nəticələr: Bazal göstəricilər baxımdan iki qrup arasında heç bir fərq qeydə

Yazışma üçün əlaqə:

F.M.Səmədov¹, E.İ.İsayev¹,
F.V.Əliyev¹, F.N.İbrahimov²,
O.G.Musayev²

1.Azərbaycan Tibb Universitetinin
Tədris-Terapevtik Klinikası.
drfuad84@gmail.com
2.Mərkəzi Klinik Xəstəxana

alınmamışdır. Qruplar arasında neytrofil-limfosit nisbəti ($p=0.458$, 2.2 vs 2.4), trombosit-limfosit nisbəti ($p=0.928$, 115.2 vs 115.4), trombositlərin ortalama həcmi ($p=0.865$, 8.6 ± 0.9 vs 8.6 ± 1.0), trombositlərin paylanma genişliyi ($p=0.386$, 16.7 vs 16.7) baxımından statistik mühüm fərq izlənməmişdir. Kollateral inkişaf dərəcəsi ilə hemoqram parametrlərindən **Giriş.** Koronar kollaterallar (KK) - koronar arteriyalarda hemodinamik əhəmiyyətli daralma və ya tam tıxanma olduqda eyni arteriyanın fərqli seqmentləri və ya fərqli arteriyalar arasında əmələ gələn, miokardın qan təchizatı və canlılığının qorunmasına yönəlmiş xroniki adaptiv damar strukturlarıdır [1]. Yaxşı inkişaf etmiş KK-nın, miokardial işemiya və fibrozu azaltdığı, miokardın canlılığını qoruduğu, sol mədəciyin sistolik və diastolik disfunksiyanın qarşısını aldığı, hətta sağ qalma ehtimalını artırdığı göstərilmişdir [2-5]. KK-nın inkişaf dərəcəsi eyni damarın eyni seqmentində bənzər dərəcəli darlıq olan xəstələr arasında belə əhəmiyyətli dərəcədə müxtəliflik göstərməkdədir.

XTO dedikdə epikardial tac arteriyalarda 3 aydan artıq davam edən tıxanıqlıqlar nəzərdə tutulur [6]. Tac arteriyalarda stenozun dərəcəsi və əmələ gəlmə müddəti artdıqca KK-nın vizualizasiya ehtimalı artmaqdadır [7]. XTO, həm darlığın tam olması, həm də prosesin xronikliyi səbəbi ilə KK inkişafına təsir edən faktorların öyrənilməsi üçün ideal vəziyyətdir. Yeni terapeutik substrat ümidi ilə KK inkişafına təsir edə biləcək, gündəlik klinik laborator göstəricilərdən preklinik və genetik testlərə qədər bir çox faktor araşdırılmışdır. Bu faktorlar arasında neytrofil/limfosit nisbəti (NLN), trombositlərin sayı, trombosit/limfosit nisbəti (TLN) kimi ucuz, gündəlik tibbi praktikada geniş istifadə olunan parametrlər xüsusi maraq doğurmaqdadır. Bildiyimiz kimi, iltihab və tromboz ateroskleroz

heç biri arasında korrelyasiya müşahidə olunmamışdır.

Nəticə: Xroniki total okkluziyalı xəstələrdə heç bir hemoqram parametri koronar kollateralların inkişaf dərəcəsini düzgün proqnozlaşdırma bilmir.

Açar sözlər: Koronar kollateral, neytrofil-limfosit nisbəti, trombosit-limfosit nisbəti, xroniki total okkluziya prosesinin əsas komponentləridir. İltihab zamanı neytrofillərin miqdarında artışı, limfosit miqdarında isə stress reaksiyası ilə əlaqədar azalma müşahidə olunduğundan bu iki parametrin bir-birinə bölünməsi ilə əldə olunan NLN-nin iltihabi prosesi daha yaxşı əks etdirə biləcəyi qəbul olunmaqdadır [8]. Digər tərəfdən trombozda rol oynayan trombositlərin ümumi sayının, orta həcmnin (MPV), paylanma genişliyinin (PDW) ateroskleroz prosesinə təsiri ilə əlaqədar məlumatlar mövcuddur [9]. Bu parametrlərin XTO-lu xəstələrdə KK inkişaf dərəcəsinə təsirini araşdıran bir neçə tədqiqat mövcud olub, bu tədqiqatların nəticələri də kifayət qədər təzadlıdır [10-19]. Hazırkı tədqiqatın əsas məqsədi XTO-lu xəstələrdə mövcud tədqiqatların çatışmayan cəhətlərini də nəzərə almaqla fərqli hemoqram parametrlərinin KK inkişafına təsirinin öyrənilməsidir.

Material və metodlar. Tədqiqata 2011-2013-cü illər arasında Mərmərə Universiteti Xəstəxanasında koronar angiografiya icra olunan və ən az bir koronar XTO aşkarlanan xəstələr daxil edilmişdir. Xəstələrin demoqrafik, klinik və laborator göstəriciləri tibbi qeydiyyat sistemindən əldə olunmuşdur.

Şəkərli diabet (ŞD) diaqnozu üçün ŞD anamnezi, antidiabetik dərman vasitəsindən istifadə, aclıq qan şəkərinin ≥ 7 mmol/l və ya qlikohemoqlobin (hemoqlobin A1c) $\geq 6.5\%$ kriteriyalarının hər hansı biri qəbul olundu. Hipertenziv xəstələr dedikdə arterial hipertenziya anamnezi olan, antihipertenziv

dərman vasitələrindən istifadə edən və ya arterial təzyiqi $\geq 140/90$ mm c.s. olan xəstələr nəzərdə tutulmuşdur. Son 3 ay ərzində kəskin koronar sindrom (KKS) keçirən, dekompensasiya olunmuş ürək çatışmazlığı olan, aortokoronar şuntlama əməliyyatı keçirmiş, ağır dərəcəli aortal və ya mitral qapaq qüsuru olan, kəskin və ya xroniki böyrək çatışmazlığı olan, hemolitik anemiya və ya aktiv bədxassəli şiş anamnezi olan, koronar angioqramları texniki baxımdan qeyri-qənaətbəxş olan xəstələr tədqiqata daxil edilməmişdir. Bundan başqa leykositlərin sayı $12000/\mu\text{l}$ -dən çox və ya $4000/\mu\text{l}$ -dən az olan xəstələrin məlumatları statistik işləmədən çıxarılmışdır. Tədqiqatın protokolu Mərmərə Universiteti Etik Komitəsi tərəfindən təsdiqlənmişdir.

Xəstələrin hamısında koronar angioqrafiya bud arteriyası vasitəsilə Judkins texnikası əsasında icra olunmuşdur. Hər bir angioqram, xəstələrin klinik və laborator göstəricilərindən xəbərdar olmayan iki təcrübəli invaziv kardioloq tərəfindən dəyərləndirildi. Kollaterallar Rentrop sistemə müvafiq olaraq dərəcələndirildi: 0 - kontrast maddə verildikdən sonra dolan kollateral damar yoxdur; 1 - kollaterallar tıxalı damarın şaxələrində dolma səbəb olsa da epikardial seqmentdə vizualizasiya qeyd olunmur; 2 - tıxalı damarın distal epikardial seqmentində kollaterallarla natamam dolma müşahidə olunur; və 3 - kollaterallar tıxalı damarın distal seqmentini tamamilə doldurur [20]. Tıxalı arteriyaya doğru birdən çox kollateral müşahidə edildikdə Rentrop dərəcəsi daha yüksək olan kollateral analizdə istifadə olunmuşdur. Birdən çox XTO müşahidə olunduqda ən yüksək Rentrop dərəcəli kollaterala malik XTO dəyərləndirilmişdir. Rentrop kollateral dərəcəsinə əsasən xəstələr 2 qrupa ayrıldı: Rentrop dərəcəsi 0-2 olanlar zəif kollateral qrupunu, Rentrop dərəcəsi 3 olanlar isə

inkişaf etmiş kollateral qrupunu təşkil etmişdir.

Qan nümunələri xəstələrin koronar angioqrafiya məqsədi ilə xəstəxanaya qəbulu zamanı əldə olunmuşdur. Biokimyəvi laboratoriya göstəriciləri tam avtomat analizatordan istifadə olunaraq ölçülmüşdür (Roche Diagnostic Modular Systems, Tokio, Yaponiya).

Əldə olunan məlumatların statistik işlənməsi SPSS version 15.0 (IBM Corporation, USA) proqram paketinin vasitəsilə yerinə yetirilmişdir. Nəticələrin təhlili zamanı orta riyazi rəqəm (M), orta xəta (m) təyin olunmuş, iki riyazi göstəricinin fərqlərinin əhəmiyyəti müstəqil t meyarı ilə qiymətləndirilmiş, xətti korrelyasiya əmsalı və onun dürüslüyü hesablanmışdır. Variasiya ardıcılığı orta standartdan kənar çıxma ($\pm SD$), variasiya dərəcəsi isə faiz şəklində təyin edildi. Variasiya genişliyi Kolmoqorov-Smirnov testinin köməklili ilə yoxlanıldı. Qeyri parametrik göstəricilər üçün müstəqil t testi ilə bərabər "Mann-Whitney U" testi, variasiya dərəcəsi üçün isə - χ^2 testi istifadə edildi. Korrelyasiya analizi zamanı Pearson modelindən istifadə edildi. Müqayisə olunan göstəricilərin fərqi $P < 0,05$ olduqda dürüst qəbul edilmişdir.

Nəticələr. İyun 2011 - Mart 2013-cü il tarixləri arasında koronar angioqrafiya icra olunan və XTO aşkarlanan 310 ardıcıl xəstədən, tədqiqatdan çıxarma kriteriyaları tətbiq olunduqdan sonra yekunda 180 xəstənin nəticələri dəyərləndirildi.

Müxtəlif demoqrafik, klinik, angioqrafik və laborator göstəricilərin rastgəlmə tezliyi Cədvəl 1-də verilmişdir. Bazal göstəricilər baxımından iki qrup arasında heç bir fərq aşkarlanmamışdır.

Rentrop 0 kollaterallar heç bir xəstəmizdə müşahidə olunmamışdır. On dörd xəstədə (7.8%) Rentrop 1, səksən yeddi xəstədə (48.3%) Rentrop 2 və qalan 79 xəstədə isə Rentrop 3 kollateral aşkarlanmışdır. Bənzər

bir çox tədqiqatdan fərqli olaraq tədqiqatımızda inkişaf etmiş kollateral qrupuna yalnız Rentrop 3 kollaterallı xəstələr

daxil edilmişdir. Beləliklə, inkişaf etmiş kollateral qrupu 79 xəstə, zəif kollateral qrupu isə 101 xəstədən ibarət olmuşdur.

Cədvəl 1. Qrupların bazal göstəricilərinin qarşılaşdırılması

	İnkişaf etmiş KK M±m	Zəif KK M±m	p dəyəri
Yaş (il)	62.8 ± 9.7	62.4 ± 10.2	0.629
Cinsiyyət, kişi (n,%)	67 (84.8)	83 (82.2)	0.746
Şəkərli diabet (n,%)	23 (29.1)	33 (32.6)	0.628
Hipertenziya (n,%)	49 (62.0)	62 (61.3)	0.929
Tütün istifadəsi(n,%)	56 (70.9)	66 (65.3)	0.382
Xəstə damar sayı	1.9 ± 0.8	2.1 ± 0.8	0.305
SMAF, %	55.6± 10.3	54.8±12.1	0.605
Dərmanlar			
Aspirin (n,%)	26 (33.0)	31(30.6)	0.323
AÇFİ/ARB (n,%)	36 (45.5)	47(46.5)	0.425
Beta blokator (n,%)	26 (32.9)	33 (32.6)	0.664
Statin (n,%)	18 (22.9)	23 (22.7)	0.169
Ümumi xolesterol, mq/dl	216.4± 52.9	207.0± 57.1	0.303
Aşağı sıxlıqlı lipoprotein, mq/dl	135.1± 42.1	126.6± 49.1	0.279
Yuxarı sıxlıqlı lipoprotein, mq/dl	42.9±10.9	40.8±11.0	0.247
Triqliseridlər, mq/dl	197.8±162.9	210.9±165.5	0.625
Kreatinin, mq/dl	0.95 ± 0.28	1.04 ± 0.38	0.089
Albumin, mq/dl	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.763
hs-CRP, mq/dl	8.6 ± 11.0	7.7 ± 8.1	0.655

Qeyd: AÇFİ - angiotensin çevirici ferment inhibitoru; ARB - angiotenzin reseptor blokatoru; hs-CRP - yüksək həssaslıqlı C reaktiv zülal (high sensitive C reactive protein); KK- koronar kollateral; SMAF - sol mədəciyin atım fraksiyası.

XTO xəstələrin əksəriyyətində sağ koronar arteriyada (56.7%), ən az isə dolanan arteriyada (12.7%) müşahidə olunmuşdur. İnkişaf etmiş kollaterallar daha çox sağ koronar arteriya XTO-larında müşahidə olunmuşdur.

Qruplar arasında müxtəlif hemoqram parametrləri baxımından fərq aşkarlanmamışdır (cədvəl 2). Eyni zamanda

hemoqram parametrləri ilə kollateral dərəcəsi arasında statistik əhəmiyyətli korrelyasiya müşahidə olunmamışdır (cədvəl 3).

Yüksək həssaslıqlı C reaktiv zülal (hsCRP) səviyyəsi ilə NLN (r 0.218, p 0.036), TLN (r 0.240, p 0.02), damar sayı (r 0.234, p 0.024) arasında korrelyasiya müşahidə olunsada, kollateral dərəcəsi ilə arasında korrelyasiya izlənməmişdir.

Cədvəl 2. Qruplar arasında müxtəlif hemoqram parametrlərinin qarşılaşdırılması

	İnkişaf etmiş KK M±m	Zəif KK M±m	p dəyəri
Neytrofil sayı (10 ³ /μl)	4.9 ± 1.4	5.0 ± 1.3	0.528
Limfosit sayı (10 ³ / μl)	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.7	0.840
NLN	2.2 (1.7-3.0)	2.4 (1.8-3.5)	0.458
Median göstərici (25-75.persentil)			

Hemoqlobin (q/dl)	13.6 (12.7-14.5)	13.8 (12.5-14.7)	0.600
Median göstərici (25-75.persentil)			
RDW(%)	13.8 (13.2-14.5)	14.0 (13.3-14.9)	0.159
Median göstərici (25-75.persentil)			
Trombosit sayı ($10^3/\mu\text{l}$)	232 ± 62	234 ± 69	0.846
MPV (fl)	8.6 ± 0.9	8.6 ± 1.0	0.865
PDW(%)	16.7 (16.5-17.0)	16.7 (16.5-17.3)	0.386
Median göstərici (25-75.persentil)			
TLN	115.2 (90.8-147.6)	115.4 (89.7-152.7)	0.928
Median göstərici (25-75.persentil)			

Qeyd: KK - koronar kollateral; PV - trombositlərin orta həcmi; NLN -neytrofil-limfosit nisbəti; PDW - trombositlərin paylanma genişliyi; RDW - eritrositlərin paylanma genişliyi; TLN - trombosit-limfosit nisbəti. Qeyri-parametrik göstəricilər median göstərici və 25-75. persentil olaraq göstərilmişdir.

Müzakirə. Tədqiqatımızda hemoqram göstəricilərindən heç birinin, əvvəlki araşdırmaların bəzilərinə irəli sürüldüyü kimi KK inkişafına müsbət və ya mənfi təsirinin olmadığı aşkarlandı.

Bu parametrlər arasında ən çox diqqətçəkən NLN olub, bir neçə tədqiqatda KK inkişafına təsiri araşdırılmışdır [10-14]. NLN, neytrofil sayının limfositlərin sayına bölünməsi ilə asanlıqla əldə olunan, sadə və ucuz parametrdir. Ateroskleroz prosesinin başlanması və inkişafında iltihab mühüm rol oynayır [20]. Leykositlər və onların fərqli alt qrupları iltihab prosesini tənzimləyərək ateroskleroz prosesində aktiv iştirak edirlər [8]. NLN-nin sistemik iltihabın indikatoru olaraq fərqli ürək-damar xəstəliklərində proqnostik əhəmiyyəti ola biləcəyi irəli sürülmüşdür [21-24]. NLN-nin KK inkişafına

təsiri ilə əlaqədar aparılmış tədqiqatlarda fərqli nəticələr alınmışdır. XTO-lu xəstələr üzərində aparılmış ilk işlərdən birində (96 xəstə daxil edilib) zəif inkişaf etmiş KK qrupunda NLN daha yüksək olmuş və NLN ilə KK arasında mənfi korrelyasiya aşkarlanmışdır [10]. Uysal və b. tərəfindən aparılan və ən çox xəstənin daxil edildiyi (521 XTO-lu xəstə) tədqiqatda zəif KK qrupunda NLN daha yüksək olmuş (4.25 ± 3.2 vs 2.75 ± 1.2 , $p < 0.01$), çoxdəyişkənli analizdə KK inkişafına yalnız NLN və aclıq qan şəkəri səviyyəsinin təsir etdiyi, 2.75-dən böyük NLN dəyərinin 65% həssaslıq və 68% spesifikliklə zəif KK inkişafını predikte etdiyi müşahidə olunmuşdur [12]. Bu tədqiqatda zəif KK qrupunda şəkərli diabetli xəstələrin sayı və aclıq qan şəkərinin ortalaması daha yüksək olmuşdur. Kalkan və b.

Göstəricilər	Rentrop dərəcəsi	
	r	p dəyəri
Neytrofil sayı	- 0.07	0.366
Limfosit sayı	0.07	0.374
NLN	- 0.05	0.527
Hemoqlobin	0.03	0.660
RDW	- 0.09	0.217
Trombosit sayı	0.02	0.759
MPV	0.03	0.716
PDW	- 0.07	0.389

Qeyd: PV - trombositlərin orta həcmi; NLN -neytrofil-limfosit nisbəti; PDW - trombositlərin paylanma genişliyi; RDW - eritrositlərin paylanma genişliyi; TLN - trombosit-limfosit nisbəti

Cədvəl 3. Hemoqram parametrləri ilə kollateral inkişafı arasında korrelyasiya və Nacar və b. tərəfindən aparılmış tədqiqatlarda da XTO-lu xəstələr daxil edilmiş və yuxarıdakılara bənzər nəticələr əldə olunmuşdur [11,14]. İlk tədqiqat 12.000/ μ L-dən artıq və 4000/ μ L-dən az leykosit sayına malik xəstələrin xaric edilməsi səbəbi ilə diqqətəlayiqdir. Koronar arteriyalarda 90% və daha artıq stenoz aşkarlanmış stabil xəstələrdə də KK dərəcəsi ilə NLN arasında tərs korrelyasiya izlənmiş və zəif KK qrupunda daha yüksək NLN dəyərləri qeydə alınmışdır [13]. Bu tədqiqatda inkişaf etmiş KK qrupunda bütün istifadəsi daha çox, hemoqlobin səviyyəsi isə daha aşağı olmuşdur. Sadalanan tədqiqatların hamısında yüksək NLN dəyərlərinin zəif KK inkişafı ilə əlaqədar olduğu göstərilərsə də başqa tədqiqatlarda təzad təşkil edən nəticələr də əldə olunmuşdur. Şahin və b. tərəfindən 95% və daha ciddi koronar stenozu olan xəstələrdə (n=326) NLN ilə KK inkişaf dərəcəsi arasında əlaqə olmadığı aşkarlanmışdır [16]. Yalnız XTO-lu xəstələrin daxil edildiyi, yaxın zamanlı başqa bir tədqiqatda, tədqiqatın əsas predmetinin olmamasına baxmayaraq zəif KK və inkişaf etmiş KK qrupları arasında NLN səviyyəsi baxımından fərq müşahidə olunmamışdır [25]. Bundan əlavə bu mövzunun araşdırıldığı və ST segment yüksəlməsi olmayan KKS xəstələrin daxil edildiyi iki tədqiqat da mövcuddur ki, bu tədqiqatlarda tamamilə zidd nəticələr əldə olunmuşdur [26,27]. İlk tədqiqatda NLN dəyərləri zəif KK qrupunda daha yüksək olduğu halda, digər tədqiqatda məhz inkişaf etmiş KK qrupunda yüksək NLN dəyərləri müşahidə edilmişdir. Sadalanan nəticələri dəyərləndirərkən adı çəkilən tədqiqatların çatışmayan cəhətləri mütləq nəzərə alınmalıdır. Bəzi tədqiqatlarda tədqiqata daxil edilərkən xəstələr tərəfindən qəbul olunan dərmanlar

haqqında məlumat verilməmişdir [10,12,13]. Halbuki, statinlərin və antihipertenziv preparatların hematoloji parametrlərə təsir edə biləcəyi göstərilmişdir [28,29]. Digər tərəfdən bəzi tədqiqatlarda neytrofillərin və limfositlərin mütləq sayı ilə əlaqədar məlumat olmadığı üçün, yüksək NLN dəyərinin artmış neytrofil miqdarı, yoxsa azalmış limfosit miqdarının nəticəsində əldə olunduğu bilinmir [12-14]. NLN-nin iltihab dərəcəsini yansıtdığı düşünülərsə də bəzi tədqiqatlarda iltihabın hər kəs tərəfindən qəbul olunmuş göstəricisi olan hsCRP haqqında məlumata rast gəlinmir [10]. Tədqiqatımızda qruplar arasında hsCRP səviyyəsi baxımından fərq olmamış, hsCRP ilə NLN arasında korrelyasiya olmasına baxmayaraq hsCRP ilə KK dərəcəsi arasında korrelyasiya müşahidə olunmamışdır. Digər tədqiqatlarda nəzərə alınmamış faktorlardan biri də limfosit sayına birbaşa təsir edən serum albumin səviyyəsidir ki, tədqiqatımızda hər iki qrupda normal səviyyədə olub, iki qrup arasında bu baxımdan statistik əhəmiyyətli fərq aşkarlanmamışdır. Zəif KK qrupunda NLN dəyərlərinin daha yüksək olduğu tədqiqatlarda, bu faktın iltihabın endotel disfunksiyasına səbəb olaraq kollateral inkişafına mənfi təsiri ilə izah olunmuşdur. İşemiyanın erkən mərhələsində leykosit infiltrasiyası zərərli olsa da, miokardial remodeling, angiogenezi, fibroz prosesləri üçün lazımlıdır [30]. Toxumalarda işemiyadan sonra əmələ gələn iltihab prosesi sonrakı angiogeneze müsbət təsir göstərir [31]. Bu baxımdan, zəif KK qrupunda yüksək NLN dəyərləri əslində angiogenezi azaldan faktor olaraq deyil, məhz artmış qan tələbatının və angiogeneze olan ehtiyacın göstəricisi kimi də qəbul oluna bilər. Digər tərəfdən KK inkişafına əngəl olan, hələlik məlum olmayan faktorlar NLN dəyərlərinin yüksəlməsinə də səbəb ola bilər.

TLN ilə KK inkişafı arasında əlaqə ilk dəfə Acar və b. tərəfindən araşdırılmışdır [32]. XTO-lu 294 xəstənin daxil edildiyi bu araşdırmada zəif KK qrupunda daha yüksək TLN dəyərləri müşahidə edilmiş, KK dərəcəsi ilə TLN arasında tərs korrelyasiya olduğu və TLN və hsCRP-nin KK inkişafının prediktorları olduğu aşkarlanmışdır. TLN ilə KK inkişafı arasındakı əlaqənin trombosit və limfosit sayından asılı olmadığı bildirilmişdir. Əldə olunan nəticələr, trombositlərin tərkibində olan bəzi angiogenetik (vaskulyar endotelial böyümə faktoru, trombosit mənşəli böyümə faktoru, fibroblast böyümə faktoru, epidermal böyümə faktoru) və antiangiogenetik (angiostatin) maddələrin təsiri, trombositlərin trombotik ağırlaşma riskini artırması, trombositlərin aterogeneza prosesində aktiv iştirakı, eləcə də sistemik iltihab zamanı trombosit sayında artışı ilə izah olunmuşdur. ST segment yüksəlməmiş KKS-li xəstələrin daxil edildiyi başqa bir tədqiqatda da bənzər nəticələr əldə olunmuşdur [33]. Tədqiqatımızda isə bu tədqiqatlardan fərqli olaraq qruplar arasında TLN baxımından fərq izlənilməmiş və TLN ilə KK inkişaf dərəcəsi arasında korrelyasiya aşkarlanmamışdır. XTO-lu xəstələrin daxil edildiyi ilk tədqiqatdan fərqli olaraq inkişaf etmiş KK qrupuna yalnız Rentrop 3 KK-lı xəstələri daxil etmişik ki, nəticələr arasındakı fərq qismən bununla izah oluna bilər. İnkişaf etmiş KK qrupunun tərkibi ilə əlaqədar ekspertlər arasında fikir ayrılığı olub, bəziləri zəif KK qrupuna yalnız Rentrop 0, bəziləri Rentrop 0 və 1 KK-lı xəstələri daxil etdiyi halda, bəzi müəlliflər də bizim kimi inkişaf etmiş KK qrupuna yalnız Rentrop 3 KK-nı daxil edərək, digər KK dərəcələrini zəif KK olaraq təsnif etmişdir. KK dəyərləndirməsindəki bu qarışıqlığın aradan qaldırılması üçün ən düzgün yol, daha obyektiv olan kantitativ metodların istifadə olunmasıdır. Digər tərəfdən kantitativ metodların istifadəsindəki çətinlikləri və

gündəlik praktikada həkimlər tərəfindən rahat istifadə oluna biləcək daha bəsit metod ehtiyacı nəzərə alındıqda semikantitativ metod olan Rentrop təsnifatının istifadəsi daha məqsədəuyğundur. Lakin fikrimizcə yalnız Rentrop 3 KK həqiqi inkişaf etmiş KK tərifinə uyğun gəlməkdədir. KKS-li xəstələrin daxil edildiyi tədqiqat da isə XTO qrupundan fərqli olaraq KK inkişafı üçün kifayət qədər vaxt keçməməsi, eyni zamanda KKS-nin fərqli iltihab mühiti, trombosit miqdarı və aktivliyindəki kəskin dəyişikliklər nəticələr arasındakı fərqi izah edə bilər [33]. Preklinik tədqiqatda trombosit aktivləşdirici faktorun (PAF) KK qan axımında kəskin azalmaya səbəb ola bildiyi göstərilmişdir [34]. Tromboksan A2 reseptor blokatoru (SQ30,741) ilə qan axımında azalmanın tamamilə aradan qaldırılma bilməsi, bu effektin tromboksan aktivliyi ilə əlaqədar olduğunu göstərməkdədir. Lakin, XTO-lu xəstələrdə bu effektin əhəmiyyəti hələlik məlum deyil. Trombositlərin ortalama həcmi (MPV) KK inkişafına təsiri də bir sıra tədqiqatın mövzusu olmuşdur. Ayhan və b. XTO-lu xəstələrdə zəif KK qrupunda daha yüksək MPV dəyərləri müşahidə etsə də KK inkişaf dərəcəsinin prediktorları arasında MPV yer almamışdır [10]. Bundan əlavə iki tədqiqatda da zəif KK qrupunda daha yüksək MPV dəyərləri müşahidə edilsə də, MPV KK inkişafının müstəqil prediktoru olmamışdır (25-32). Bu sahədə aparılmış, sadə nəticələrdən fərqli, lakin nəticələrimizi təsdiqləyən üç tədqiqat daha mövcuddur. Bu tədqiqatlar yalnız XTO-lu xəstələri deyil, 50% və daha ciddi, 90% və daha ciddi, 95% və daha ciddi koronar stenozu olan stabil koronar arteriya xəstələrini araşdırmışdır [13,16,18]. KK inkişafının darlıq dərəcəsi ilə düz mütənasib olduğu nəzərə alındıqda İslamoglu və b.-nin işi tədqiqata yalnız kritik stenozlu və ya XTO-lu xəstələrin yox, 50% və daha ciddi stenozlu xəstələrin daxil edilməsi səbəbi ilə tənqid oluna bilərsə də,

digər tədqiqatların daxiletmə kriteriyaları XTO-lu xəstələrdən kəskin fərqlənir. KKS-li xəstələrdə zəif KK qrupunda MPV dəyərləri daha yüksək olmuşdur [35]. MPV ilə KK arasındakı əlaqə, daha böyük trombositlərin daha aktiv olmaları ilə izah olunmuşdur. Böyük trombositlər daha kiçiklərlə müqayisədə metabolik və fermentativ baxımdan daha aktivdir, bu trombositlərdə tromboksan A2 və B2, platelet faktor 4, P-selektin, trombosit mənşəli böyümə faktoru konsentrasiyası, eləcə də glikoprotein IIb-IIIa reseptorunun ekspressiyası daha artıqdır, ADP-yə aqreqasiya cavabı daha artıqdır və in vitro şəraitdə aqreqasiyada prostasiklinin səbəb olduğu inhibisiyaya daha rezistentdirlər [36-42]. KKS kimi kəskin hadisələrdə daha böyük trombositlərin rolu danılmaz olduğu halda, bu faktı XTO kimi xroniki xarakterli hadisələrə tətbiqi düzgün olmaya bilər. Kəskin miokard infarktlı xəstələrdə stabil koronar arteriya xəstəliyi olan və sağlam şəxslərlə müqayisədə trombosit göstəriciləri baxımından fərqin olması bunu təsdiqləməkdədir [43,44].

KK inkişafına təsir edən faktorların araşdırıldığı tədqiqat nəticələrini dəyərləndirilərkən istifadə olunmuş parametrin təkrarlana bilmə dərəcəsi də mütləq nəzərə alınmalıdır. Bu tip tədqiqatlarda laborator analiz üçün qan nümunəsi KKS-li xəstələrdə müraciətin ilk saatları, koronar müdaxilədən dərhal sonra və ya xəstəxanada yatışın 3.günü kimi müəyyən zaman dilimində əldə olunduğu halda, XTO kimi stabil hallarda laborator göstəricilər hansısa müəyyən zamanda deyil, adətən koronar angiografiyadan bir neçə gün öncə əldə olunur. Halbu ki, XTO-lu xəstələr də öz daxilində XTO-nun əmələ gəlmə vaxtına görə ciddi fərqlilik göstərməkdədir. Bu səbəbdən bu qrup xəstələrdə fərqli zamanlarda aparılmış laborator analizlərdə bənzər nəticələrin əldə olunub-olunmaması əhəmiyyət kəsb

etməkdədir. MPV-nin təkrarlana bilən bir parametr olması göstərsə də, NLN və TLN haqda belə məlumata malik deyilik [46].

Tədqiqatımızın əsas çatışmayan cəhətləri retrospektiv təhlildən və kollateral dəyərləndirilməsi üçün semikantitativ metod olan Rentrop təsnifatından istifadə olunmasıdır. Bu çatışmazlıqlar bu tip tədqiqatların böyük əksəriyyətində mövcuddur. Kontrast maddənin yeridilmə qüvvəsi, angiografiya zamanı filmin davametmə müddəti, müayinə əsnasında xəstənin arterial təzyiqi və s. kimi faktorlar KK vizualizasiyasına təsir etməkdədir. Bu səbəbdən Rentrop metodu istifadə edildikdə bu fakt nəzərə alınmalıdır. Digər tərəfdən laborator göstəricilərin sabit dəyərinin olmadığı, fərqli tarixlərdə eyni xəstədən əldə olunan qan nümunələrinin nəticələrinin fərqlilik göstərə biləcəyi də yaddan çıxarılmamalıdır.

Yekun olaraq, tədqiqatımızda XTO-lu xəstələrdə hemoqram parametrlərindən heç biri ilə KK inkişaf dərəcəsi arasında əlaqə olmadığı aşkarlandı. Aparılmış tədqiqatlarda təzadlı nəticələrin əldə olunması, KK inkişafına individual klinik və laborator göstəricilərin necə təsir etdiyini aşkarlamağın kifayət qədər çətin olduğunu göstərməkdədir. Gələcəkdə KK-nın kantitativ metodlarla dəyərləndirildiyi, laborator göstəricilər üçün də təkrarlana bilən, qlkohemoqlobin kimi orqanizmdə hər hansı maddənin nisbətən uzun müddətli vəziyyəti haqqında məlumat verən parametrlərin tətbiq edildiyi tədqiqatlar nəticəsində KK inkişafına həqiqətən də təsir edən faktorlar düzgün təyin oluna bilər.

Ədəbiyyat

1. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. Am Heart J 1978;95(3):396-404.

2. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol.* 1993;38(3):263-71.
3. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(6):1256-62.
4. İlia R, Carmel S, Gueron M. Patients with coronary collaterals and normal left ventricular systolic function: clinical, hemodynamic, and angiographic characteristics. *Angiology.* 1998;49(8):631-5.
5. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. 2012;33(5):614-21.
6. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation.* 2005;112(15):2364–72.
7. Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *Jpn Circ J* 1994;58(3):151-65.
8. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al: Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1638–1643.
9. Brown AS1, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):802-7.
10. Ayhan S, Ozturk S, Erdem A, Ozlu MF, Memioglu T, Ozyasar M, Yazici M. Hematological parameters and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol* 2013;18(1):e12-e15.
11. Kalkan M, Sahin M, Kalkan A, Güler A, Taş M, Bulut M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Perfusion* 2014;29(4):360-6.
12. Uysal OK, Turkoglu C, Sahin DY, Duran M, Yildirim A, Elbasan Z, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(4):329-33.
13. Akın F, Ayça B, Çelik Ö, Şahin C. Predictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets. *Anatol J Cardiol* 2015;15(3):218-23.
14. Nacar AB, Erayman A, Kurt M, Buyukkaya E, Karakaş MF, Akcay AB et al. The Relationship between Coronary Collateral Circulation and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Coronary Chronic Total Occlusion. *Med Princ Pract* 2015;24(1):65-9.
15. Açar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(5):462-8.
16. Şahin İ, Karabulut A, Kaya A, Güngör B, Avci İİ, Okuyan E, et al. Increased level of red cell distribution width is associated with poor coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(2):123-30.
18. İslamoglu Y, Ertas F, Acet H, Elbey MA, Evliyaoglu O, Tekbas E, et al. The association between mean platelet volume and coronary collateral circulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(2):276-9.

19. Ege MR, Acikgoz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets*. 2013;24(3):200-4.
20. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Philips RA: Changes in collateral filling immediately after controlled coronary artery occlusions by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am CollCardiol* 1985; 5:587-92.
21. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340 (2): 115-26.
22. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;395(1-2):27-31.
23. Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012;63(3):213-217.
24. Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e56745.
25. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. *Angiology* 2013; 64(6):456-65.
26. Börekçi A, Gür M, Şeker T, Baykan AO, Özaltun B, Karakoyun S, et al. Coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion; its relationship with cardiac risk markers and SYNTAX score. *Perfusion* 2015;30:457-64.
27. İleri M, Güray Ü, Yetkin E, Gürsoy HT, Bayır PT, Şahin D, et al. A new risk scoring model for prediction of poor coronary collateral circulation in acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2016;23(1):107-13.
28. Tenekecioglu E, Yılmaz M, Karaagac K, Bekler A, Aslan B, Demir S, Kuzeytemiz M. Predictors of coronary collaterals in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome: the paradox of the leukocytes. *Cent Eur J Immunol* 2014;39:83-90.
29. Akin F, Ayca B, Kose N, et al. Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology* 2013; 64(8):621-5.
30. Fici F, Celik T, Balta S, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62(4):388-93.
31. Carmeliet P (2003): Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 9: 653-660.
32. Sasaki K, Murohara T, Ikeda H, et al. (2002): Evidence for the importance of angiotensin II type 1 receptor in ischemia-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 109: 603-611.
33. Acar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(5):462-8.
34. Akdag S, Akyol A, Asker M, Ozturk F, Gumrukcuoglu HA. The relation of platelet–lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2016; 12(3): 224–30.
35. Kinn JW, Bache RJ. Effect of Platelet Activation on Coronary Collateral Blood Flow. *Circulation* 1998;98:1431-7.
36. Tanboga IH, Topcu S, Nacar T, Aksakal E, Kalkan K, Kiki I et al. Relation of Coronary Collateral Circulation With Red Cell Distribution Width in Patients With Non-ST

Elevation Myocardial Infarction. Clin Appl Thromb Hemost 2014;20(4):411-5.

37. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. Eur Heart J 2001;22:1561–71.

38. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb–IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. Eur J Clin Invest 1994;24:69–72.

39. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function. Correlation with platelet volume. Am J Med 1978;64:542–546.

40. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. J Lab Clin Med 1985;105:271–6.

41. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. Br J Haematol 1983;54:337–52.

42. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. Blood 1981;57:199–202.

43. Casscells W. Smooth muscle cell growth factors. Prog Growth Factor Res 1991;3:177–206.

44. 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; 59(2): 146–9.

45. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. 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(4): 272–5.

46. Shah B, Valdes V, Nardi MA, Hu L, Schrem E, Berger JS. Mean platelet volume reproducibility and association with platelet

activity and anti-platelet therapy. Platelets 2014; 25(3): 188–92.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınmışdır. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1 ATU-nun Terapevtik və pediatrik propedeutika kafedrası Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 18 fevral 2016-cü il. **Qəbul edilib:** 18 fevral 2016-cü il. **Elektron nəşr:** 5 oktyabr 2016-cü il.