

Sigaranın Kan Pıhtılaşması ve Bazı Kan Hücreleri Üzerindeki Etkilerine Ait Bir İnceleme

Asuman H. GÜLER*
Nezih GÜLER**
Kemal ÖZKAN***

ÖZET

Atheroskleroz (As) riskini artırıcı ve kalp üzerinde direk zararlı etkileri olan sigaranın, biz bu çalışmamızda, kan pıhtılaşmasında ne gibi değişimlere yol açtığını incelemek istedik.

Araştırmamızın sonucunda, sigara içmeyen 58 olgu ve sigara içen 37 olgudan elde edilen bulgular istatistiksel yöntemlerle kıyaslanınca, sigaranın kan pıhtılaşmasını ve tromboz riskini önemli derecede artırdığı görüldü.

SUMMARY

An Investigation About the Effects of Smoking on Blood Coagulation and Some Blood Cells

It is known that smoking has direct hazardous effects on the heart and is an increasing factor of atherosclerosis' (As) risk. So, in this study we aimed to investigate the alterations that smoking caused on blood coagulation.

When the results were obtained from 37 smokers and 58 non-smokers were compared statistically, we saw that smoking increased the risk of thrombosis and blood coagulation rate significantly.

"Trombozis" de vasküler, hücresel ve humoral faktörler kan akımı içinde rol oynarlar. Damar duvarında anormallik, kan akımında ve kan bileşiminde meydana gelen değişiklikler trombozis patofizyolojisinde major etkenlerdir ve "Wirshow triad" 1 olarak bilinirler¹.

* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

** Op. Dr.; SSK Bursa Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği.

*** Prof. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

Ven ve arter trombozları ve emboli komplikasyonu bugün gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm sebebinin oluşturmaktadır. Özellikle atherosklerotik ve As riski yüksek olan kişilerde meydana gelen arteriyel trombozları ani kardiyak ölümlere yol açtığı için de çok önemlidir. Pıhtılaşma olayının hızlandığı bir ortamda eğer diğer bazı risk faktörleri de mevcutsa, atherosklerotik bir zeminde tromboz oluşumu çok kolaylaşır. Sigara içenlerde trombosit sayısında ve işlevlerinde meydana gelen çeşitli değişimler hep tromboz riskini artırıcı yöndedir. Aktif tromboembolizm olan hastalarda trombositlerin aşırı derecede yapışkan (adhesive) olduğu görülmüştür²⁻³. Obesite, sigara, hipertansiyon, homosistinuria, diabetes mellitus gibi hastalıklarda tromboz riski yüksektir⁴. Bunlarda trombositlerin ADP'ye karşı duyarlılığında artma ve bunun sonucunda da muhtemelen yapışkanlıkta ve agregasyon hızında artış görülür⁵.

Pıhtılaşma ve fibrinolizis aşlında birbirlerini nötralize eden olaylardır. Fibrinolitik aktivitede azalma veya pıhtılaşmada hızlanma trombotik eğilimi artırır. Örneğin As'da özellikle düz kas hücrelerinden salgılanan plazminojen aktivitesi (PA) inhibitörlerinde artma, endotel hücrelerinden salgılanan heparin ve PA aktivatörlerinde ise azalma olduğu gösterilmiştir⁶. PA aktivatörlerinin azalması ile fibrinolitik aktivite de azalır ve sonuçta intimada fibrin depolanması ve mikrotrombüsler meydana gelir⁷.

Sigaranın endotel hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine ve fibrinolizis'i azalttığına dair bulgular mevcuttur. Ama biz bu çalışmamızda özellikle pıhtılaşma fazı üzerinde sigaranın etkilerini ve buna bağlı olarak, tromboz ve As patofizyolojisiindeki olası rolünü incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma kapsamına 18-60 yaş arasında, hiç ilaç kullanmayan, toplam 95 sağlıklı olgu alındı. Günde 20 tane ve üzerinde sigara içen 37 olgu ilk grubu, hiç sigara içmeyen 58 olgu ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Bütün olgularda kan pıhtılaşmasını göstermesi açısından, plazma protrombin zamanı (PPT), protrombin aktivitesi (%), kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve plazmada fibrinojen tayini yapıldı. Ayrıca yarım ve birer saatlik sürelerde kanın sedimentasyon hızı ve hematokrit (Hct), hemogloblin değerleri saptandı.

Trombotik olaylarda rolü olan ve trombüs yapısında yer alan kan hücrelerinden de başlıca üçü, trombosit, eritrosit ve beyaz küreler sayılarak mm³ teki miktarları belirlendi. Daha sonra veriler "Commodore 64" (England-1986) komputer cihazında istatistiksel yöntemler kullanılarak gruplar arası kıyaslandı.

BULGULAR

Hem arteriyel hem de venöz trombus oluşumunda önemli rolleri olan bazı kan pıhtılaşma fonksiyonunu gösteren testler, sigara içen (n = 37 olgu) ve içmeyen (n = 58 olgu) iki grupta çalışılarak sonuçlar istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Sigara içen olgularda içmeyenlere kıyasla protrombin aktivitesinin arttığı, protrombin zamanında ise çok önemli miktarda kısalma olduğu saptandı (Tablo: I). Gene sigara içen grupta kanama ve pıhtılaşma zamanlarının çok anlamlı derecede kısalması

oldukları görüldü. Plazmada fibrinojen değerleri de, sigara içenlerde içmeyenlere göre oldukça yüksekti (Tablo: I).

Tablo: I

Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Protrombin Aktivitesi, Protrombin Zamanı, Kanama ve Pıhtılaşma Zamanları ve Plazma Fibrinojen Değerlerinin Dağılımı ve Gruplararası Kıyaslanması

Ölçülen Değerler	GRUPLAR		
	Sigara (+) n = 37 $\bar{x} \pm SH$	Sigara (-) n = 58 $\bar{x} \pm SH$	P
Protrombin aktivitesi (%)	99.4 ± 0.91	96.1 ± 0.87	< 0.001
Protrombin zamanı (Sn)	12.12 ± 0.08	12.49 ± 0.05	< 0.001
Kanama zamanı (Sn)	117.1 ± 4.1	125.8 ± 3.9	< 0.05
Pıhtılaşma zamanı (Sn)	174.4 ± 6.6	200.5 ± 6.8	< 0.001
Fibrinojen (% mg)	495.2 ± 21.1	451 ± 15.7	< 0.02

n = Olguların sayısı.

Sigara içen grupta sedimentasyon değerleri 1/2 saatlik sürede sigara içmeyenlere kıyasla az anlamlı derecede yüksek bulunurken, 1 saatlik değerlerde bu farkın kaybolduğu görüldü. Hematokrit (Hct) ve hemoglobin (Hb) değerleri de sigara içenlerde daha yüksekti. Ama kontrol grubuna kıyasla aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo: II).

Kan hücrelerinin sayımında, sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla trombositlerin çok önemli derecede ($p < 0.001$), lökositlerin ise bir miktar fazla olduğu ($p < 0.05$) görüldü. Eritrosit sayımlarında ise iki grup arasında belirgin bir fark yoktu (Tablo: III).

Tablo: II

Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Sedimentasyon (1/2 ve 1 Saatlik) Hematokrit (Hct) ve Hemoglobin (Hb) Değerlerinin Dağılımı ve Kıyaslanmaları

Ölçülen Değerler	GRUPLAR		
	Sigara (+) n = 37 $\bar{x} \pm SH$	Sigara (-) n = 58 $\bar{x} \pm SH$	P
Sedimentasyon (mm)			
1/2 saatlik	7.9 ± 1.32	4.4 ± 0.91	< 0.01
1 saatlik	19.6 ± 3.6	13.9 ± 2.4	A.D.
Hct (%)	39.6 ± 1.2	37.5 ± 0.68	A.D.
Hb (% gr)	13 ± 0.34	12.4 ± 0.24	A.D.

A.D.: Anlamlı değil.

Tablo: III
Sigara İçen ve İçmeyen Gruplarda Kan Hücre Sayımları ve Birbirleriyle Karşılaştırılmaları

Hücre Miktarları	GRUPLAR		
	Sigara (+) n = 37 $\bar{x} \pm SH$	Sigara (-) n = 58 $\bar{x} \pm SH$	P
Trombosit / mm ³	191733.3 \pm 6219.7	169294.1 \pm 3851.1	< 0.001
Eritrosit / mm ³	4334117 \pm 131845	4098000 \pm 60481	A. D.
Lökosit / mm ³	7894.1 \pm 805.3	6645 \pm 238.2	< 0.05

TARTIŐMA

Klasik olarak, kan pıhtılaşmasını gösteren laboratuvar deneyleri beş ana kısımda incelenir¹. 1- Vasküler ve trombosit fazına ait testler, 2- Pıhtılaşma fazına ait testler, 3- İnvasküler pıhtılaşma ve fibrinolizis'e ait testler, 4- Pıhtılaşma faktörlerinin biyeney'i ve 5- Pıhtılaşmanın inhibitörlerine ait testler. Biz bu çalışmamızda vasküler ve trombosit faz testlerinden kanama zamanı, trombosit sayımı; pıhtılaşma fazına ait testlerden ise plazma protrombin zamanı (PPT) ve protrombin aktivitesi, pıhtılaşma zamanı ve plazmada fibrinojen tayini yaptık.

Kanama zamanı kkk yüzeyel bir yarada stabil bir trombosit trombusunun oluşma süresini ler. Kanama zamanı; yetersiz, bozuk trombositlerin ve/veya vasküler bozukluğun varlığında uzar. Kanama zamanı trombosit sayısı ile pek orantılı değildir.

Trombosit sayımı da vasküler ve trombosit faz testlerinden olup trombotik hastalıklarda ve koroner arter hastalıklarında artma eğilimi gösteren bir testtir. Ayrıca trombosit sayısının arttığı durumlarda trombosit yapışkanlığı ve agregasyon, PF-3 (Platelet Factor-3) aktivitesi de doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu faktörlerin artışı ise tromboz riskinin artışı demektir.

Biz araştırmamızda kanama zamanının sigara içen olgularda oldukça kısaldığını gördük ($p < 0.05$). Trombosit sayımı ise kontrol grubunda 169294.1 \pm 3851.1/mm³ iken, sigara içenlerde bu değerin 191733.3 \pm 6219.7/mm³ e çıktığını saptadık. Aralarında istatistiksel açıdan çok önemli bir fark vardı (Tablo: III).

Pıhtılaşma fazına ait testlerden PPT, ekstresek ve ortak yolla fibrin oluşum süresini, pıhtılaşma zamanı ise intrinsek ve ortak yolla ilk, eser miktarda trombin oluşumu (ilk görülen pıhtı) için geçen süreyi gösterir. İki testle, pıhtılaşmada rol alan tüm faktörler incelenmiş olur. Bu testlerde herhangi bir uzama, faktörlerin eksikliğini, kısalma ise faktörlerde artışı ve "hiperkoagulable" bir durumu gösterir. Özellikle pıhtılaşma zamanında PF-3'n de rol oynaması bu testin trombositozis'lerde daha da kısalmasına yol açar. Sigara göreceli olarak hem trombosit sayısını hem de fibrinojeni artırdığı için pıhtılaşma zamanını ve PPT'yi kısaltır ve "hiperkoagulable" bir durum yaratır⁸. Bizim araştırmamızda da hem fibrinojen hem de trombosit miktarının sigara içenlerde yüksek olması ve gene aynı grupta PPT ve pıhtılaşma zamanının önemli derecede kısalması yukarki verilere uyuyordu.

Sigara içen grupta trombositlerdeki belirgin artışa karşılık lökositlerde bir miktar ($p < 0.05$), eritrositlerde ise istatistiksel açıdan önemli bir artış gözlemedik.

Çeşitli yayımlarda sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla beyaz kürelerde (BK) artış görüldüğü belirtilmektedir. Bu artış sigara içmeyenlere kıyasla % 30 kadardır⁹. Bizdeki ortalama artış ise % 18.8'dir. Sigara dumanına maruz bırakılan kişilerde ilk olay lenfosit cevabı şeklinde ortaya çıkıyor. Bunu takiben kan dolaşımındaki lenfosit demetleri ve lenfositozis görülüyor. Sigara içen ve myokard enfarktüsü geçirenlerde eozinofili ve lenfositozis bariz olarak saptanmıştır¹⁰. Bir görüşe göre bunlar sigaraya karşı vücudun verdiği "allerjik" bir reaksiyondur. Gene sigara içenlerin bir kısmında "kronik bronşitis" de vardır. BK'ler bu nedenle de yükselebilir denmiştir¹⁰. Sigara içenlerde BK sayısındaki artış, içilen sigara miktarı, içme ve sigara içme süresiyle orantılı olup, sigara bırakılınca total BK de azalma olması daha çok birinci görüşü destekler¹¹.

Son zamanlarda damar cidarındaki endotel hücrelerinde herhangi bir bozukluk ve zedelenmenin As ve tromboz oluşumunda tetiği çeken mekanizma olduğu düşünülmektedir. Trombojenik bir yüzey oluştuğu zaman burada kolaylıkla trombüs gelişebilir¹². Endotel hücrelerinde trombosit aktive edici faktör (PAF) bulunur. Endotel hücrelerine bağlı bulunan PAF, trombositlere ilaveten granulositlerin yapışkanlığını da artırmaktadır. PAF sentezi trombin, histamin, LTC₄ (lökotrien C₄), bradikinin ve ATP ile indüklenir. Bu olay hücre dış ortamındaki [Ca²⁺]'a bağlıdır. Bu maddeler aynı anda endotel hücrelerinde prostasiklin (PGI₂) sentezini de indükler. PGI₂ endotel hücrelerinin As ve trombüse karşı en önemli koruyucu maddesidir. Zedelenmiş damar duvarı üzerinde hızla toplanan trombositler, kısa sürede "non-reakif" hale gelip, artık toplanmazlar. Bunu PGI₂ sağlar¹³. İnsan doğası o kadar hassas bir dengeye bağlıdır ki, bunu dışardan düzenlemek çok zordur. Örneğin trombosit agregasyonu'nu azalttığı bilinen asetil salisilik asit (ASA), prostoglandin (PG) sentezini inhibe ederek, PGI₂ sentezini de diğer bir deyişle endotelin koruyucu faktörünü de azaltmış olur ve PAF'ın etkisi baskın hale gelir. Bu nedenle aspirin kullanımı ve dozu çok dikkatle ayarlanmalıdır.

İnsan trombositleri üzerinde α - adrenerjik reseptörler mevcuttur¹⁴. Bu reseptörlerin dolması ile trombositler uyarılır. Kanda normalde bulunan katekolamin konsantrasyonu agregasyon için yeterli değildir. Ama katekolaminlerdeki ufak bir artış, trombositleri diğer agregasyon yapan maddelerin etkilerine çok duyarlı hale getirirler¹⁵. Sigara içenlerde ve patolojik, fizyolojik stresde görülen artmış agregasyon bu nedenden ileri gelmektedir.

Trombositlerin agregasyonunda rol alan fibrinojen bu işi kendine özgü reseptörler vasıtasıyla gerçekleştirir. Fibrinojenin trombosit hücre zarındaki bu reseptörlerle ilişkisi sonucu direk olarak agregasyon meydana gelmektedir¹⁶. Trombosit uyarılması sonucu intraselüler trombosit fibrinojeni de zar yüzeyine çıkar. Şayet plazmada da fibrinojen artmışsa trombosit agregasyonu çok hızlanır. Ayrıca fibrinojen zedelenmiş endotel hücrelerine de bağlanmaktadır¹⁷. Hem agregasyon hem de endotel hücresine bağlanma ile trombüs kolayca meydana gelir.

Sonuç olarak tromboembolik hastalıklar, myokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm sebebi olan sigaranın etkilerini şöylece özetleyebiliriz: 1) Trombosit sayı ve yapışkanlığını artırarak tromboz eğilimini artırır. 2) Plazma fibrinojen konsantrasyonunu artırarak kan pıhtılaşmasını hızlandırır. 3) Endotel hücrelerinde sitotoksik etkisiyle, endotelin bütünlüğünü bozarak As'a zemin hazırlar. 4) Myokardın O₂ gereksinimini artırırken, myokarda gelen O₂ miktarını azaltır. 5) Sigara içenlerde

epinefrin ve kortikoid düzeyleri serumda artar¹⁸. Artan kortikoid myokardı, katekolaminlerin etkilerine daha duyarlı kılar. Sonuçta ventrikuler aritmi ve myokard enfarktüsü gelişir.

KAYNAKLAR

1. WINTROBE, M.M., LEE, R.G., BOGGS, R.D., BITHELL, T.C., ATHENS, J.W., FOERSTER, J.: *Clinical Hematology* 7th ed. (ed. Wintrobe, M.M.) Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, p. 1233, 1049.
2. HAMPTON, J.R.: The study of platelet behavior and its relevance to thrombosis. *J. Atheroscl. Res.*, 7: 729, 1967.
3. HIRSH, J., MC BRIDE, J.A.: Increased platelet adhesiveness in recurrent venous thrombosis and pulmonary embolism. *Br. Med. J.*, 2: 797, 1965.
4. POPLAWSKI, A.: Increased platelet adhesiveness in hypertensive vascular disease. *J. Atheroscl. Res.*, 8: 721, 1968.
5. JORGENSEN, L.: Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbits. *Am. J. Pathol.*, 61: 161, 1970.
6. WIMAN, B.: The role of the fibrinolytic system in thrombotic disease. *Acta. Med. Scand.*, Suppl. 715: 169-171, 1986.
7. LJUNGER, H., BERGAVIST, D.: Decreased fibrinolytic activity in human atherosclerotic vessels. *Atherosclerosis*, 50: 113-6, 1984.
8. HAWKINS, R.I.: Smoking, platelets and thrombosis. *Nature*, 236: 450-2, 1972.
9. HOWELL, R.W.: Smoking and leucocyte count. *Br. Med. J.*, 2: 611, 1974.
10. CORRE, F., LELLOUCH, J., SCHWARTZ, D.: Smoking and leucocyte counts. Results of an epidemiological survey. *Lancet* 2: 632-4, 1974.
11. OKUNO, T.: Smoking and blood changes. *JAMA*, 225: 1387-8, 1973.
12. MC INTYRE, T.M., ZIMMERMAN, G.A., PRESCOTT, S.M.: Co-stimulation of endothelial cell-platelet-activating factor and prostacyclin synthesis. *Circulation*, 70/4: 11-53, 1984.
13. GROOVES, H.M., KINGLOUGH, R.L., MUSTARD, J.F.: Lack of reactivity of injured rabbit aortae following inhibition of platelet accumulation by PGI₂. *Circulation*, 70/4: 11-93, 1984.
14. ALEXANDER, R.W., COOPER, B., HANDIN, R.I.: Characterization of the human platelet α - adrenergic receptor. *J. Clin. Invest.*, 61/5: 1136-44, 1978.
15. MILLS, D.C.B., ROBERTS, G.C.K.: Effects of adrenaline on human blood platelet. *J. Physiol.*, 143: 443-53, 1967.
16. COURTOIS, G., RYCKEWAERT, J.J., GINGSBERG, M.: Surface exposure of platelet fibrinogen. *Circulation*, 70/4: 11-358, 1984.
17. TIMONS, S.D., HAWIGER, J.J.: Fibrinogen binds to "traumatized" endothelial cells. *Circulation*, 70/4: 11-96, 1984.
18. HILL, P., WYNDER, E.L.: Smoking and cardiovascular disease. *Am. Heart. J.*, 87: 491-6, 1974.

Yard. Doç. Dr. Asuman H. GÜLER
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Görükle / BURSA