

Multipl Sklerozlu Hastalarda Ortalama Platelet Hacminin Araştırılması

Investigation of Mean Platelet Volume in Patients with Multiple Sclerosis

Ertuğrul Uzar¹, Adalet Arıkanoglu¹, Yavuz Yücel¹, Birsen Aydın¹,
Mehmet Halis Tanrıverdi², Nebahat Taşdemir¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,

¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:185-188

ÖZET

Amaç: Multipl sklerozlu hastalarda platelet fonksiyonlarında değişme gözlenmiştir. Ortalama trombosit hacmi trombosit aktivitesinin bir belirteçidir ve vasküler hastalıklarda arttığı bildirilmiştir. Bu retrospektif çalışmanın amacı ortalama trombosit hacmi ile multipl skleroz arasında ilişkiyi araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Hasta grubu multipl skleroz atak ile başvuran 46 multipl skleroz hastasından oluştu (erkek/kadın: 10/36, ortalama yaş: 34.3 ± 9.4 yıl). multipl skleroz hastalarının atak sırası ve sonrasındaki ortalama trombosit hacmi değeri karşılaştırıldı. Ayrıca, MS hastalarının ortalama trombosit hacmi değerleri yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı gönüllülerin ortalama trombosit hacmi değerleri ile karşılaştırıldı (ortalama yaş: 6.4 ± 10.4 yıl, erkek/kadın: 14/24).

Bulgular: Multipl skleroz atak sırasında (8.0 ± 1.2) ve atak sonrasında (7.9 ± 1.2) ortalama trombosit hacmi değerleri arasında bir fark bulunmadı (p> 0.05). "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" skoru ile ortalama trombosit hacmi arasında ilişki bulunmadı. Multipl skleroz grubu (8.1 ± 1.3) ile kontrol grubu ortalama trombosit hacmi değerleri (8.1 ± 1.1) arasında bir fark bulunmadı (p> 0.05).

Yorum: Sonuç olarak multipl skleroz atak sırasında ve sonrasında ortalama trombosit hacmi değerleri arasında bir değişiklik yoktur. Bu bulgu multipl skleroz patogenezinde platelet aktivasyonunun önemli bir rolü olmadığını destekler. Fakat, multipl skleroz ve ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki prospektif olarak araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, trombosit aktivasyonu, trombosit.

ABSTRACT

Investigation of Mean Platelet Volume in Patients with Multiple Sclerosis

Ertuğrul Uzar¹, Adalet Arıkanoğlu¹, Yavuz Yücel¹, Birsen Aydın¹,
Mehmet Halis Tanrıverdi², Nebahat Taşdemir¹

Faculty of Medicine, University of Dicle,

¹Department of Neurology, ²Department of Family Medicine, Diyarbakir, Turkey

Objective: Alterations in platelet function have been observed in patients with multiple sclerosis. Mean platelet volume is a marker of the platelet activity and is reported to be increased in vascular diseases. The aim of this retrospective study was to investigate the correlation between mean platelet volume and multiple sclerosis.

Materials and Methods: The patient group consisted of 46 multiple sclerosis patients who were presented with multiple sclerosis attacks (males/females: 10/36, mean age: 34.3 ± 9.4 year). In the multiple sclerosis patients, mean platelet volume values during the attack were compared with the mean platelet volume value after attack. Mean platelet volume values of patients were also compared with those of 38 age/sex-matched healthy individuals (males/females: 14/24, mean age: 36.4 ± 10.4).

Results: No difference was found in mean platelet volume values during the multiple sclerosis attack (8.0 ± 1.2) versus after the multiple sclerosis attack (7.9 ± 1.2), and no relation was found between mean platelet volume and Expanded Disability Status Scale (EDSS) parameters (p > 0.05). No difference was found in mean platelet volume values between the multiple sclerosis group (8.1 ± 1.3) and control group (8.1 ± 1.1) (p > 0.05).

Conclusion: No significant change in mean platelet volume values was seen during the multiple sclerosis attack versus after the multiple sclerosis attack. This finding supports that platelet activation does not play an important role in the multiple sclerosis pathogenesis. However, the relation between multiple sclerosis and mean platelet volume should be investigated prospectively.

Key Words: Multiple sclerosis, platelet activation, platelets.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır. Bu hastalığın patolojik özelliği demiyelinizasyon olmasına rağmen, aksonal dejenerasyon, gliyozis, remiyelinizasyon ve vasküler değişiklikler de bildirilmiştir. Vasküler permeabilite değişikliklerinin, MS lezyonlarının gelişimine öncülük ettiği ve lezyonlar özellikle perivasküler olma eğilimi gösterdiği için önemli olduğu düşünülmektedir (1). Fakat MS'de görülen vasküler değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bir çalışmada MS ataklarında kanda vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (2). Santral sinir sistemi demiyelinizasyonunda perivasküler inflamasyon olduğu eskiden beri öne sürülmektedir. Ancak son zamanlarda MS patogenezinde platelet aktivasyonunun rolü olabileceği de öne sürülmektedir (1-3). Önceki bir çalışmada MS'li hastalarda platelet aktivasyonunu gösteren PMP ve CD62p artışı bulundu (3). Başka bir çalışmada ise MS aktivasyonu sırasında endotel fonksiyon bozukluğuna işaret eden endotelial mikropartiküllerin plazmada arttığı gösterildi (4). MS'li hastalarda platelet agregasyonunda artış da bildirilmiştir (5). Ortalama platelet hacmi (MPV) gibi çeşitli trombosit belirteçlerinin inflamasyon ve trombozla ilişkisi araştırılmıştır. Tromboz ve inflamasyonla seyreden birçok hastalık ile trombosit aktivasyonu arasında ilişki bulunmuştur (6). MPV rutin tam kan sayımı sırasında, genellikle hekimlerin dikkat etmediği, otomatik kan sayımı aletinin verdiği bir belirteçtir. Ortalama trombosit hacmi, trombo-

sit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (7,8). Genel olarak trombosit sayısı azaldıkça MPV'nin arttığı ve büyük trombositlerin daha genç ve daha reaktif olduğu öne sürülmüştür. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak MPV değerlerinde düşme bildirilmiştir (9-11). Otoimmün ve inflamatuvar birçok hastalıkta MPV düzeylerinde değişme bildirilmesine rağmen MS'li hastalarda atak sırasında ve atak sonrasında MPV düzeyleri şu ana kadar araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; MS atağı sırasında ve atak sonrasında MPV değerlerini araştırarak hastalık aktivitesi ile MPV arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca, MS'li hastaların MPV değerleri ile sağlıklı bireylerin MPV değerlerini karşılaştırarak fark olup olmadığını araştırmaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009-Mayıs 2011 tarihleri arasında MS atağı ile yatırılan McDanold kriterlerine göre kesin relapsing remitting MS (RRMS) tanısı almış 10 erkek, 36 kadın toplam 46 hasta alındı. Bu hastaların hemogram ve klinik verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Hasta dosyalarından hastaların klinik bulguları, başlangıç semptomları, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı ve EDSS değerleri kaydedildi. Ayrıca, atak sırasında MPV değeri ile atak sonrası kontrol MPV değerleri gözden geçirildi. Aile hekimliği polikliniğine sağlık taraması amaçlı baş-

vuran benzer yaş ve cinsiyette 38 sağlıklı bireyin MPV ve rileri kontrol grubu olarak değerlendirildi. Kronik bir hastalığı olanlar, iskemik risk faktörü olanlar, karaciğer ve böbrek hastalığı öyküsü olanlar, akut veya kronik bir enfeksiyöz durumu olanlar ve malignitesi olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmamızda otomatik tam kan sayımı için EDTA içeren tüpler kullanıldı. Tam kan ölçümleri otomatik kan sayımı cihazında yapıldı. Çalışmamız için lokal etik kurulundan onay alındı.

Çalışmada bilgileri gözden geçirilen tüm MS ataklı olguların hastane başvurularının ilk 48 saat içinde EDTA'lı tüplere konan venöz kandan ilk dört saat içinde yapılan tam kan sayımı sonuçları kaydedildi. Ayrıca, bu hastaların üç ay sonra ataksiz dönemde başvurularının tam kan sayımı sonuçlarından MPV değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 programı kullanıldı. MS hastalarında atak sırasında ve atak sonrasında MPV değerleri eşleştirilmiş t-testi ile analiz edildi. Hasta ve kontrol grubunun MPV değerlerinin karşılaştırılması Student t-testi ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ile hesaplandı. Gruplar arası fark $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

MS hastaları 36 kadın ve 10 erkekten oluşurken, kontrol grubu sağlıklı 24 kadın ve 14 erkekten oluştu ($p > 0.05$). MS hastalarının yaş ortalaması (34.3 ± 9.4 yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması (36.4 ± 10.4 yıl) benzerdi ($p > 0.05$). MS hastalarının ortalama hastalık süresi 6.3 ± 4.7 yıl ve EDSS'si 1.73 ± 1.03 idi. Kırk altı MS hastasının 28'inin ataksiz dönemde tam kan sayımı sonucuna retrospektif olarak ulaşıldı. Atak sırasında başvuran 46 hastanın 18'inin çalışmanın retrospektif olması nedeniyle ataksiz dönemdeki kontrol MPV değerlerine ulaşamadı. Atak sırasında (8.1 ± 1.3) ve atak sonrasında MPV (7.9 ± 1.2) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Benzer şekilde, atak sırasında MPV (8.0 ± 1.2) sonuçları kontrol grubu MPV değerleri (8.1 ± 1.1) ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). MPV değerleri ile hastalık süresi ve EDSS sonuçları arasında ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Trombozis ve inflamasyonla seyreden bazı hastalıklar ile platelet aktivasyonu arasında ilişki bulunmuştur (9-12). Sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi kardiyovasküler risk faktörleri MPV'yi etkileyebilir. MPV artışı ile tromboz riski arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Serebrovasküler, kardiyovasküler hastalıklarda ve venöz ve arteriyel tromboza meyilli inflamatuvar durumlarda yüksek MPV değerleriyle ilişki gösterilmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi, ülseratif kolit ve romatoid artrit atakları gibi inflamatuvar durumlarda MPV'de

azalma da bildirilmiştir (6,12). Özellikle aktif ülseratif kolitli hastalarda MPV'de azalmanın hastalık aktivasyonu ile ilişkisi öne sürülmüştür (12). Benzer şekilde ankirozan spondilitli ve romatoid artritli hastalarda MPV'de azalma inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (9). Endotel fonksiyon bozukluğu ile MPV artışı arasında da ilişki gösterilmiştir (13). MS'li hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu ve platelet aktivasyonu arasında ilişki bildirilmesine rağmen hastalık aktivasyonu ile MPV arasında ilişki olup olmadığı bilinmemektedir.

MS patogenezinde endotel fonksiyon bozukluğu, kan beyin bariyerinde bozulma ve venöz geri dönüşte bozulmanın olduğu öne sürülmüştür (14,15). Bunun yanında MS'li hastalarda vasküler yapıların fonksiyonunun normal olduğu da bildirilmiştir ve vasküler fonksiyonda bozulmanın MS'e eşlik etmesinin zorunlu olmadığı vurgulanmıştır (16,17). MS'li hastalarda demiyelinizasyona sekonder diğer komplikasyonlara kıyasla vasküler komplikasyonlara daha az dikkat çekilmiştir. Akut MS atağında serebral mikrovasküler yapılarda anormallikler, koagülasyon durumunda değişme ve serebral venöz trombozla ilgili az miktarda veri vardır (18-21). Bunlar MS hastalarında anormal platelet davranışı ile ilişkilidir. Plateletler vasküler hasar alanında agregasyonu takiben tromboz oluşumu ile kanın en önemli bileşenidir. MS hastalarında platelet morfolojisinde değişme olduğu, spontan agregasyon için daha büyük olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (3,4). RRMS'li hastaların plateletlerinde pürinerjik enzimatik döngüde değişme olduğu ve bu durumun koagülasyon parametreleri üzerinde değişmelere neden olabileceği öne sürülmüştür (22). RRMS'li hastaların beyin omurilik sıvısı ve serumunda platelet aktive edici faktörlerin artış gösterdiği ve kan beyin bariyerinin bozulmasından platelet aktive edici faktörlerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (23). Bu görüş MS lezyonlarında platelet aktive edici reseptörlerin artışının bulunmasıyla desteklenmiştir (24). MS'li hastalarda hastalık aktivitesinden bağımsız olarak serebrovasküler reaktivitenin normal olduğu da bildirilmiştir (25). Bunun yanında vasküler endotel protein 1'in aktif RRMS'de arttığı ve serum vasküler endotel büyüme faktörünün MS'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (2,26). Anjiyogenez ve kronik inflamasyon arasında sıkı bir ilişki olduğu ve MS progresyonu ile neovaskülarizasyonun ilişkisi desteklenmiştir (27). MS lezyonunun progresyonu, tamir yetersizliği ve skar oluşumunda anjiyogenezin rolü olabileceği vurgulanmıştır (28). Platelet aktivasyonu ve MS'in patogenezinde vasküler değişikliklerin eşlik etmesi nedeniyle çalışmamızda MS ataklarında ve ataksiz dönemde MPV değerleri gözden geçirildi. MS hastalarında atak sırasında ve ataksiz dönemde MPV değerlerinde farklılık bulunmadı. Ayrıca, MS hastaları ile sağlıklı kontrollerin MPV değerleri benzer bulundu. Bu bulgular MS patogenezinde platelet aktivasyonu ve endotel fonksiyonunda bozulmanın önemli bir rolü olmadığını destekler. Ancak prospektif olarak bu konunun araştırılması gerekir. Çalışmanın retrospektif yapılması

ve olguların bir kısmında kontrol ortalama trombosit hacmi sonuçlarına ulaşılabilmesi, sınırlayıcı özellikleridir.

KAYNAKLAR

1. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain* 1990;113:1477-89.
2. Su JJ, Osoegawa M, Matsuoka T, Minohara M, Tanaka M, Ishizu T, et al. Upregulation of vascular growth factors in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. *J Neurol Sci* 2006;243:21-30.
3. Sheremata WA, Jy W, Horstman LL, Ahn YS, Alexander JS, Minagar A. Evidence of platelet activation in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2008;5:27.
4. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Mao WW, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:1319-24.
5. Neu IS, Prosiogel M, Pfaffenrath V. Platelet aggregation and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982;66:497-504.
6. Gasparyan AY, Ayzvayan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
7. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
8. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
9. Kisacik B, Tufan A, Akdogan A, Kalyoncu U, Karadag Ö, Maras Y, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4.
10. Basar Ö, Ertugrul İ, İbis M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E ve ark. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ortalama trombosit hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:43-7.
11. Akcan AB, Oygucu SE, Özel D, Oygür N. Preeklampatik anne bebeklerinde ortalama trombosit hacimleri. *Güncel Pediatri* 2009;7:53-6.
12. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277-81.
13. Jurcut R, Arsenescu I, Puşcariu T, Uscarescu V, Jurcut C, Apetrei E, et al. Is interleukin-18 correlated with endothelial dysfunction and platelet activation in patients with unstable angina? *Rom J Intern Med* 2005;43:199-209.
14. Plasmati R, Pastorelli F, Fini N, Salvi F, Galeotti R, Zamboni P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency: report of transcranial magnetic stimulation follow-up study in a patient with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010;29:189-92.
15. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-9.
16. Fjeldstad AS, McDaniel J, Witman MA, Ives SJ, Zhao J, Rose JW, et al. Vascular function and multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258:2036-42.
17. Sundström P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010;68:255-9.
18. Vandenberghe N, Debouverie M, Anxionnat R, Clavelou P, Bouly S, Weber M. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2003;10:63-6.
19. Wakefield A, More L, Difford J, McLaughlin J. Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis. *J Clin Pathol* 1994;47:129-33.
20. Aksungar F, Topkaya A, Yildiz Z, Sahin S, Turk U. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers of multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2008;15:393-7.
21. Bunyan M, Ogunniyi A. Incidental cerebral venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;149:191-4.
22. Spanevello RM, Mazzanti CM, Bagatini M, Correa M, Schmatz R, Stefanello N, et al. Activities of the enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in platelets from multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2010;257:24-30.
23. Callea L, Arese M, Orlandini A, Bargnani C, Priori A, Bussolino F. Platelet activating factor is elevated in cerebral spinal fluid and plasma of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999;94:212-21.
24. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002;8:500-8.
25. Uzuner N, Ozkan S, Cinar N. Cerebrovascular reactivity in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:737-41.
26. Airas L, Mikkola J, Vainio JM, Elovaara I, Smith DJ. Elevated serum soluble vascular adhesion protein-1 (VAP-1) in patients with active relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2006;177:132-5.
27. Kirk S, Frank JA, Karlik S. Angiogenesis in multiple sclerosis: is it good, bad or an epiphenomenon? *J Neurol Sci* 2004;217:125-30.
28. Holley JE, Newcombe J, Whatmore JL, Gutowski NJ. Increased blood vessel density and endothelial cell proliferation in multiple sclerosis cerebral white matter. *Neurosci Lett* 2010;470:65-70.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Uzar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Seyrantepe, Diyarbakır/Türkiye

E-posta: ertuzar@yahoo.com

geliş tarihi/received 24/05/2011

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 27/07/2011