

İntraserebral Kanamalı Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Artışı

The Increase of the Mean Platelet Volume in Patients With Intracerebral Haemorrhage

Adalet Arıkanoglu, Mehmet Uğur Çevik, Ertuğrul Uzar, Abdullah Acar, Eşref Akıl, Faysal Ekici*, Nebahat Taşdemir

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Trombosit fonksiyon bozukluğunun intraserebral kanama (İSK) etiyojisi ve mortalite üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmanın amacı İSK'lı hastalarda OTH'deki değişimi ve mortalite üzerine etkisini retrospektif olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya intraserebral kanamalı 66 hasta (erkek/kadın: 32/34, ortalama yaş: 61,9± 16,9) alındı. İSK'lı hastalar ilk 10 günde ölenler ve yaşayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında OTH ve hematoma hacmi karşılaştırıldı. Ayrıca İSK'lı hastalar yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı gönüllülerin (erkek/kadın: 27/17, ortalama yaş: 59,9 ± 3,2) OTH değeri ve trombosit sayısı ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İSK'lı hastaların ilk 24 saat içindeki OTH değerleri (8,33±1,27 fl) kontrol grubunun OTH değerlerine (7,76±1,14 fl) göre istatistiksel olarak yüksekti (p=0,018). İSK'lı hastaların ilk 24 saat içindeki trombosit değerleri (235,8±94,9 x10³/mL) kontrol grubunun trombosit değerlerine (279,1±94,9 x10³/mL) göre istatistiksel olarak düşüktü (p=0,022). İSK'lı hastalarda ilk 10 günde ölenler ile yaşayanlar arasındaki OTH ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). İSK'lı hastalarda ilk 10 günde ölenlerin hematoma volümü (31,1±33,7 ml) ile yaşayanların hematoma volümü (8,7±13,4 ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). İSK hastalarının hematoma volümü ile OTH değeri arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuç: Ortalama trombosit hacmi İSK'lı hastalarda artmış olup bu durum trombosit fonksiyonlarındaki bozukluğa işaret edebilir. Bunun yanı sıra OTH artışı ile mortalite arasında bir ilişki bulmadık. (*Türk Nöroloji Dergisi 2012; 18:54-6*)

Anahtar Kelimeler: İntraserebral kanama, ortalama trombosit hacmi, mortalite

Summary

Objective: The mean platelet volume (MPV) is a biomarker of platelet function and activity. The influence of platelet function disorders on the aetiology of intracerebral haemorrhages (ICH) and mortality is not clear yet. The purpose of this study is to investigate the change in the MPV values in patients with ICH and to observe its influence on mortality in a retrospective manner.

Material and Method: Sixty-six patients with intracerebral haemorrhage (32 males, 34 females; mean age: 61.9±16.9) were enrolled in the study. Patients with ICH were divided into two groups as those who died within the first 10 days and those who survived. The MPV values and the haematoma volumes were compared between the groups. Also, the MPV values and platelet counts of the patients with ICH were compared with the values of healthy volunteers from similar age and sex groups (27 males, 17 females; mean age: 59.9±3.2).

Results: The MPV values of the patients with ICH measured within 24 hours following the intracerebral haemorrhage (8.33±1.27 fl) were statistically significantly higher than the MPV values of the control group (7.76±1.14 fl) (p=0.018). The platelet counts of the patients with ICH also measured with in the first 24 hours (235.8±94.9 x 10³/mL) were statistically significantly lower than the platelet counts of the control group (279.1±94.9 x 10³/mL) (p=0.022). No statistically significant difference in terms of the MPV values and platelet counts was observed between the patients with ICH who died within the first 10 days and those who survived (p>0.05). However, the difference observed in the haematoma volume between the patients with ICH who died within the first 10 days (31.1±33.7 ml) and those who survived (8.7±13.4 ml) was statistically significant (p<0.001). No correlation was found between the haematoma volume and the MPV value in the patients with ICH.

Discussion: The increase, observed in the mean platelet volume in patients with ICH, may point to a disorder in the platelet function. No relationship was found between the increase in the MPV and the mortality rates. (*Turkish Journal of Neurology 2012; 18:54-6*)

Key Words: Intracerebral haemorrhage, mean platelet volume, mortality

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence: Dr. Adalet Arıkanoglu, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 412 248 80 01-4706 E-posta: dradalet23@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 12.01.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.05.2012

Giriş

Ortalama trombosit hacmi (OTH) kolaylıkla ölçülebilen bir değer olup trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Trombositler hemostazın oluşması için gereklidir ve fonksiyon bozukluğu hemoraji ve koagülasyon bozukluklarına yol açar (1). OTH'de artış iskemik inme, miyokard enfarktüsü ve diabetes mellitus gibi vasküler hastalıklarda bilinmektedir (2-4). İskemik inmeli hastalarda OTH'nin prognoz için önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (5). İntraserebral kanama (İSK)'lı hastalarda ise trombosit fonksiyon bozukluğu ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (1,6-8). İSK patogenezinde trombosit fonksiyon bozukluğunun rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Trombosit fonksiyon bozukluğunun İSK'daki neden sonuç ilişkisi tartışmalıdır (1). Trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombosit sayısında azalmanın kanama volümünü genişleterek prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğu da belirtilmiştir (1). Son zamanlarda bazı çalışmalarda trombosit fonksiyon bozukluğu olan İSK'lı hastalara trombosit transfüzyonu uygulamasının kanama hacminini azaltıp prognoz üzerine olumlu etkisinin ortaya konması, bu hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunun saptanmasını oldukça önemli kılmıştır (8,9).

Bu çalışmada amacımız İSK'lı hastalarda trombosit fonksiyonlarının bir parametresi olan OTH'deki değişimi ve mortalite üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ocak 2010-Kasım 2011 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine İSK tanısı ile yatırılmış 66 hastanın klinik verileri ve hemogramı retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, geçirilmiş inme, sigara ve alkol kullanım öyküleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Antikoagülan tedaviye bağlı kanama, travma öyküsü, arteriovenöz malformasyona ve beyin tümörüne bağlı kanamalar çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, inme geçirmemiş, hematolojik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir nedenle antitrombotik ve antikoagülan tedavi almayan 44 sağlıklı birey alındı. Hastaların ayrıntılı nörolojik muayene, Glasgow koma skalası (GKS) ve kan basıncı kaydedildi. Hastaların semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte çekilen bilgisayarlı beyin tomografi incelemeleri kaydedildi. Hematom hacmi hastaların beyin tomografisinde $A \times B \times C \times 0.5$ formülü kullanılarak hesaplandı. İSK'lı hastaların hastane başvurularının ilk 24 saati içinde EDTA'lı tüplere konan venöz kandan yapılan tam kan sayımı değerleri kaydedildi. İSK'lı hastalar ilk 10 günde ölenler ve yaşayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında OTH ve hematom hacmi karşılaştırıldı. Ayrıca İSK'lı hastaların OTH değeri ve trombosit sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İSK'lı hastalarda aspirin kullanan/kullanmayanlar arasında OTH değeri karşılaştırıldı. Çalışmamız için yerel etik kurulundan onay alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun OTH, trombosit, yaş ve hematom hacmi değerlerinin karşılaştırılması Student's T testi ile yapıldı. Veriler ortalama±standart hata ile hesaplandı. Parametrik olmayan değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası fark $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İSK hastaları 32 erkek ve 34 kadından oluşurken kontrol grubu sağlıklı 27 erkek ve 17 kadından oluştu ($p > 0,05$). İSK hastalarının yaş ortalaması ($61,9 \pm 16,9$ yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması ($59,9 \pm 3,2$ yıl) benzerdi ($p > 0,05$). İSK'lı hastaların ilk 24 saat içindeki OTH değerleri ($8,33 \pm 1,27$ fl) kontrol grubunun OTH değerlerine ($7,76 \pm 1,14$ fl) göre istatistiksel olarak yüksekti ($p = 0,018$). İSK'lı hastaların ilk 24 saat içindeki trombosit değerleri ($235,8 \pm 94,9 \times 10^3/\text{mL}$) kontrol grubunun trombosit değerlerine ($279,1 \pm 94,9 \times 10^3/\text{mL}$) göre istatistiksel olarak düşüktü ($p = 0,022$). İSK'lı hastalarda ilk 10 günde ölenler ile yaşayanlar arasındaki OTH ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Bunun yanısıra İSK'lı hastaların ilk 10 günde ölenlerin hematom volümü ($31,1 \pm 33,7$ ml) ile yaşayanların hematom volümü ($8,7 \pm 13,4$ ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). İSK hastaların hematom volümü ile OTH değeri arasında korelasyon bulunmadı. Aspirin kullanım öyküsü olanlarla olmayanların OTH değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tartışma

Artmış OTH trombosit reaktivitesinin bir göstergesidir. Bazı çalışmalarda İSK'nın nedeni olarak altta yatan trombosit fonksiyon bozukluğu suçlanmıştır (10-12). İSK'lı hastalarda trombosit fonksiyonlarını değerlendiren az sayıda çalışma olup bu çalışmaların sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır (1,6,8). Artmış OTH daha reaktif ve büyük trombosit varlığını yansıtır (13). Mulley ve ark. tromboembolik inmeli hastalarda trombosit reaktivitesinde artış bulurken İSK'lı hastalarda ise trombosit reaktivitesinde azalmayı belirtmişlerdir (11). Mayda ve ark. 208 İSK'lı hastada OTH'nin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (6). Bizim çalışmamızda ise İSK'lı hastaların OTH değeri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. İSK'nın etiolojisinde yer alan HT, ateroskleroz, DM, gibi vasküler hastalıklarda OTH artışı bilinmektedir (14). Çalışmamız kanamayı takiben hastaların ilk 24 saatteki OTH değerini gösterdiğinden ve trombositlerin ömrü 8-10 gün arasında değiştiğinden İSK'lı hastalardaki OTH artışı bu hastalarda zeminde var olan vasküler bozukluğa ve trombosit

fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Benzer şekilde, İSK'lı hastalarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada trombosit aktivasyonunun göstergesi olan 11-dehidrotromboksan-B2 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise trombosit fonksiyon bozukluğu ve azalmış trombosit sayısının İSK hacminin genişlemesinde bir etken olabileceği gösterilmiştir (1). Çalışmamızda İSK'lı hastaların ilk 24 saat içindeki trombosit değerleri kontrol grubunun trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak düşüktü. Ancak ilk 10 günde ölen ve yaşayan grupların trombosit sayıları arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Antitrombosit tedavi alanlarda İSK riskinin daha fazla olduğu ve bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu iddia edilmiştir (15-17). Sansing ve ark. ise bu çalışmaların aksine İSK öncesi antitrombosit kullanımının kanama hacmini büyütmediğini ve prognozu olumsuz etkilemediğini göstermişlerdir (18). Bizim çalışmamızda da aspirin kullanan ve kullanmayan hastaların OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İSK riski ile kullanılan aspirin dozu arasında ilişki olduğu ve bazı hastalarda kullanılan aspirin dozuna direnç geliştiğinden bu kişilerde trombosit fonksiyonlarının etkilenmeyeceği ileri sürülmüştür (7,19). Bu yüzden İSK'lı hastaların takibinde antitrombosit ilaç kullanım öyküsünden ziyade trombosit fonksiyonlarının değerlendirmesi, bu hastaların prognozunu belirlemede daha önemli olabilir. İSK'lı hastaların ilk 24 saatte kanama hacminde önemli derecede artış görülmüş ve bu artışın mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (20,21). Bizim çalışmamızda da hematoma hacmi, mortalite gelişen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Naidech ve ark. çalışmalarında İSK'lı hastalarda trombosit aktivitesi ile hematoma hacmini karşılaştırmışlar ve ilk 12 saat içinde ölçülen volüm ile trombosit aktivitesindeki azalma arasında bir ilişki bulmadıkları halde daha sonraki günlerde trombosit aktivitesi azalan hastalarda hematoma volümünde artış saptamışlardır (22). Bizim çalışmamızda hematoma volümü ile OTH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durum çalışmamızdaki hematoma volüm ölçümünün ilk 24 saatte çekilen BBT'deki değerleri kapsamı ile açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda OTH değeri İSK'lı hastalarda artmış olup bu durum trombosit fonksiyonlarındaki bozukluğa işaret edebilir. Bunun yanı sıra OTH artışı ile mortalite arasında bir ilişki bulmadık. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile bu sonuçlarımızı destekleyecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Ziai WC, Torbey MT, Kickler TS, Oh S, Bhardwaj A, Wityk RJ. Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:201-6.
- Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
- Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;34:1688-91.
- Tscoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:433-9.
- Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2009;123:587-91.
- Mayda-Domaç F, Misirli H, and Yılmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2010;19:66-72.
- Saloheimo P, Juvela S, Riutta A, Pyhtinen J, Hillbom M. Thromboxane and prostacyclin biosynthesis in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 2005;115:367-73.
- Naidech AM, Bernstein RA, Levasseur K, Bassin SL, Bendok BR, Batjer HH, et al. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2009;65:352-6.
- Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, Lindholm PF, Bernstein RA, Batjer HH, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011 Aug 12. [Epub ahead of print]
- Serebruany VL, Gurbel PA, Shustov AR, Dalesandro MR, Gumbis CI, Grabletz LB, et al. Depressed platelet status in an elderly patient with hemorrhagic stroke after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Stroke* 1998;29:235-8.
- Mulley GP, Heptinstall S, Taylor PM, Mitchell JR. ADP-induced platelet release reaction in acute stroke. *Thromb Haemost* 1983;50:524-6.
- Niizuma H, Shimizu Y, Nakasato N, Jokura H, Suzuki J. Influence of liver dysfunction on volume of putaminal hemorrhage. *Stroke* 1988;19:987-90.
- Uzar E, Arıkanoğlu A, Yücel Y, Aydın B, Tanrıverdi MH, Taşdemir N. Multipl sklerozlu hastalarda ortalama trombosit hacminin araştırılması. *Türk Norol Derg* 2011;17:185-8.
- Van Kooten F, Ciabattini G, Koudstaal PJ, Dippel DW, Patrono C. Increased platelet activation in the chronic phase after cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999;30:524-6.
- Caso V, Paciaroni M, Venti M, Alberti A, Palmerini F, Milia P, et al. Effect of on-admission anti-platelet treatment on patients with cerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:215-8.
- Roquer J, Rodriguez-Compello A, Gomis M, Ois A, Munteis E. Previous anti-platelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2005;252:412-6.
- Toyoda K, Okada T, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S. Anti-platelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:1000-4.
- Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009;72:1397-402.
- Grotemeyer K, Scharafinski H, Husstedt I. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81.
- Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:2398-401.