



Pulmoner Hipertansiyon Hastalarında Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve Trombosit Sayısı Sağkalımı Ön Görmede Kullanılabilir Mi?

Could Mean Platelet Volume (MPV) and Platelet Count be Used to Predict Survival in Patients with Pulmonary Hypertension?

Muntecep Askar

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Giriş: Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arteriyel basınçta yükselme ve bunun neticesinde sağ kalp yetmezliğiyle sonuçlanan, pulmoner arterlerde remodeling ve vazokonstriksiyonla karakterize ilerleyici pulmoner vasküler bir hastalıktır. Ortalama trombosit hacmi (MPV), kandaki trombositlerin ortalama büyüklüğünün bir ölçüsüdür. Birçok kardiyovasküler hastalıkta morbidite ve mortalitenin prediktif bir değeri olarak gösterilmektedir. Pulmoner Hipertansiyon hastalarında MPV ve trombosit seviyesi ile sağ kalım arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir. Çalışmada PH hastalarında MPV ve trombosit düzeyinin değerlendirilmesi ve mortalite ile ilişkisinin ölçülmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2017-2021 yılları arasında PAH (pulmoner arteriyel hipertansiyon) merkezinde izlenen 198 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane otomasyon sisteminden hastalara ait demografik bilgiler ile birlikte tanı anında alınan MPV ve trombosit düzeyleri kaydedildi. Hastaların kan brain natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, fonksiyonel sınıf düzeyi (WHO-FS), sistolik pulmoner arter basınç (sPAB) değerleri, hasta izlem süreleri ve sağ kalımları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 63'ü erkek (%31.8), 135'i kadın (% 68.2) idi. Hastaların % 22.2 (n: 44)'si bu süre içerisinde ex oldu. Sağkalıma göre tanımlayıcı istatistikler değerlendirildiğinde ex olan ve yaşayan hastalar arasında trombosit sayısı ve brain natriüretik peptid (BNP) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken, MPV düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (Trombosit: $p=0.001$; BNP: $p=0.004$, MPV: $p=0.304$). Ex olan hastaların trombosit değerleri daha düşük ve BNP değerleri daha yüksek olarak ölçüldü. Fonksiyonel sınıfı yüksekliği ($p=0.009$), erkek cinsiyet ($p=0.001$), yüksek sPAB ($p=0.024$) ve ileri yaş ($p=0.043$) sağkalımla ilişkili bulundu.

Sonuç: Fonksiyonel sınıf düzeyi ve BNP gibi faktörlerin yanı sıra trombosit sayısının sağ kalımı ön görmede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bulundu. Ortalama trombosit hacminin ise sağ kalım ile ilişkisi saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; sağkalım; ortalama trombosit hacmi; trombosit sayısı.

Abstract

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is a progressive pulmonary vascular disease characterized by remodeling and vasoconstriction of the pulmonary arteries, resulting in elevated pulmonary arterial pressure and consequent right heart failure. Mean platelet volume (MPV) is a measure of the average size of platelets in the blood. It has been shown to predict mortality and morbidity in several cardiovascular diseases. The data regarding the relationship between MPV and platelet levels and survival in PH patients is limited. The study aimed to evaluate MPV and platelet levels in PH patients and determine their relationship with mortality.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated 198 patients followed up in a PAH (pulmonary arterial hypertension) center between 2017 and 2021. Patients' demographic characteristics and MPV and platelet levels at the diagnosis were recorded from the hospital automation system. Patients' blood brain natriuretic peptide (BNP) levels, functional class level (WHO-FC), pulmonary artery systolic pressures (PASP), follow-up durations, and survival were recorded.

Results: Of the patients, 63 were male (31.8%) and 135 were female (68.2%). During this period, 22.2% of them (n:44) died. The platelet count and brain natriuretic peptide (BNP) levels significantly correlated with survival, but MPV levels did not (Platelet: $p=0.001$, BNP: $p=0.004$, MPV: $p=0.304$). Patients who died had lower platelet and higher BNP values. Higher WHO-FC ($p=0.009$), male gender ($p=0.001$), elevated PASP ($p=0.024$), and older age ($p=0.043$) were associated with survival.

Conclusion: Aside from known factors such as WHO-FC and BNP, platelet count could be a biomarker for predicting survival. However, mean platelet volume was not associated with survival.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension; survival; mean platelet volume; platelet count.

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, inflamasyon ve tromboz ile karakterize çok

faktörlü bir hastalıktır (1). Artan sayıda araştırma, pulmoner arter hipertansiyon patogeneğinde pulmoner arter endotel hücrelerinin, pulmoner

arter düz kas hücrelerinin yanı sıra trombositlerin bir rolü olduğunu doğrulasa da, bu faktörleri neyin bütünleştirdiği hala belirsizdir (2). Apoptoz ile intima media ve adventisyadaki proliferasyon arasındaki dengesizlik, PAH progresyonunda çok önemli bir rol oynar (2). Bu patolojik mekanizmalar, küçük pulmoner arterlerin lümenini daraltarak pulmoner vasküler direnç artışına ve ilerleyen dönemde sağ kalp yetmezliğine neden olur. Endotel hasarı ya da inflamasyon trombositleri aktive ederek trombosit hacminde artma ile birlikte, tromboksan A2, serotonin gibi vazokonstrüksiyon yapan bazı mediyatörlerin salınımını artırarak pulmoner vasokonstrüksiyona ya da çeşitli adezyon moleküllerinin yüzey ekspirasyonunu artırarak diğer trombositleri aktive etmesine ve lokal tromboza neden olur (2). Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve diğer pulmoner hipertansiyon grupları dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda trombositlerden, inflamatuvar hücrelerden ve endotelden üretilen mikropartiküller zamanla daha iyi tanımlanmıştır (3,4). Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının büyük bir çoğunluğu tedavi edilememektedir. PAH merkezlerinde grup 1 ve inoperable grup 4 olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastaları vasküler yapıya özel ilaçlar verilmek üzere izlenmekte ise de tedavide hedef semptomlarda iyileşme ve klinik tablonun kötüleşme hızını yavaşlatmaktan ibarettir (1). Bu hastaların

izlemlerinde 1 yıllık mortalite riskini ön gören modeller kullanılmaktadır. Bu modeller içerisinde hemodinamik, klinik, fonksiyonel ve egzersiz parametreleri vardır (1). Bu çalışmada amaç PAH merkezinde izlenen pulmoner hipertansiyon hastalarında rutin ve ulaşılabilirliği kolay ucuz bir tetkik olan hemogram içerisinde çalışılan ortalama trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan trombosit ortalama hacmi ve trombosit sayısı belirlenerek bu parametreler ile bu hastaların izleminde esas alınan mortalite riski arasında bir ilişki olup olmadığını tek merkez olarak yüksek sayıda bir hasta grubunda göstermektir.

Gereç ve Yöntem

2017-2021 yılları arasında PAH merkezinde izlenen 198 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane otomasyon sisteminden hastalara ait demografik bilgiler ile birlikte tanı anında alınan MPV ve trombosit düzeyleri kaydedildi (Tablo 1). Hastaların poliklinik değerlendirilmesinde rutin olarak değerlendirilen kan brain natriüretik peptid (BNP) düzeyleri, nefes darlığı göstergesi olan fonksiyonel sınıf düzeyi (WHO-FS) ve sistolik pulmoner arter basınç değerleri kaydedildi. Hastane otomasyon sisteminden hasta izlem süreleri ve sağ kalımları kaydedildi.

Tablo 1: Kategorik değişkenlerin dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	63	31.8
Kadın	135	68.2
Pulmoner hipertansiyon etyolojisi		
Grup 1 (PAH)	139	70.2
Grup 4 (KTEPH)	59	29.8
Sağkalım		
Ex	44	22.2
Sağ	154	77.8
Fonksiyonel sınıf (WHO-FS)		
FS I	18	9.09
FS II	110	55.5
FS III	64	32.2
FS IV	6	3.03
Pulmoner hipertansiyon alt grupları (grup1+grup4)		
İdiopatik pulmoner hipertansiyon (IPAH)	51	25.7
Kollojen doku hastalığı	19	9.5
Konjenital kalp hastalıkları	69	34.8
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon	59	29.7

MPV ve trombosit seviyesi tam kan sayımının bir bölümü olup flow sitometrik yöntemle değerlendirildi. Sol ventrikül disfonksiyonu, valvüler kalp hastalığı, koroner arter hastalığı, akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı veya karaciğer hastalığı olanlar ve antikoagülan ve antiplatelet ilaç tedavisi alanlar çalışmada dışı bırakıldı.

Etik onam: Etik Kurul izni Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulundan 18.10.2021 tarihli, 2021/11-05 numaralı kararı ile alınmıştır.

İstatistik analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Cox regresyon analizi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık

düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver: 21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların 63'ü erkek (% 31.8), 135 tanesi kadın (% 68.2) idi. PAH merkezinde izlenen pulmoner hipertansiyon hastaları Grup 1 ve Grup 4 hastaları olarak tanımlandı. Grup 1 hastalarının alt grupları idiopatik pulmoner hipertansiyon, kollajen doku hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları olarak ayrıldı. Kategorik değişkenler Tablo 1'de gösterildi. Hastaların % 22.2 (n:44)'si bu süre içerisinde ex oldu. Sağ kalıma göre tanımlayıcı istatistikler değerlendirildiğinde ex olan ve yaşayan hastalar arasında trombosit sayısı ve brain natriüretik peptid (BNP) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanırken, MPV düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (Trombosit: $p=0.001$, BNP: $p=0.004$, MPV: $p=0.304$) (Tablo 2).

Tablo 2: Sağkalım durumuna göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p
sPAB (mmHg)	Yaşıyor	154	73.53	23.066	30	130	0.024
	Ex	44	82.55	23.318	30	125	
Trombosit sayısı (hücre/mL)	Yaşıyor	154	237.96	73.417	77	487	0.001
	Ex	44	192.48	87.858	57	463	
MPV (fl)	Yaşıyor	154	9.547	1.1514	6.0	12.5	0.304
	Ex	44	9.345	1.1282	6.8	11.6	
BNP (pg/ml)	Yaşıyor	154	176.31	226.204	10	1800	0.004
	Ex	44	292.50	254.439	10	1040	
Yaş (yıl)	Yaşıyor	154	56.77	17.556	21	93	0.043
	Ex	44	63.11	20.374	22	90	

Ex olan hastaların trombosit değerleri daha düşük ve BNP değerleri daha yüksek olarak ölçüldü. Tüm grupların MPV ortalaması 9.5 fl olarak saptandı (normal aralık: 7.5-11.5 fl). Hasta gruplarından bağımsız olarak fonksiyonel sınıfı yüksek olan hastaların ($p=0.009$), erkek cinsiyeti ($p=0.001$) olan hastaların ve yüksek sistolik pulmoner arter basınç (sPAB) ($p=0.024$) ve ileri yaşın ($p=0.043$) sağkalımla ilişkisi olduğu saptandı. Tanımlayıcı istatistikler yaş, sistolik pulmoner arter basınç değeri, MPV, BNP, trombosit sayısı, izlem süresi üzerinden tanımlandı. Erkeklerle kadınlar arasında tanımlayıcı istatistikler arasında bir fark saptanmadı. Grup1 PAH hastalarının alt gruplarında kendi aralarında mortalite açısından bir fark saptanmadı ($p=0.185$). Grup1 ve grup 4 PH hastaları arasında mortalite açısından bir fark saptanmadı ($p=0.068$). Grup 4 hastalarda MPV değeri grup 1'den farklı değilken, trombosit sayısı grup 4'te grup 1'e göre biraz daha fazla idi

($p=0.416$). Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alt gruplar arasında da yine MPV ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0.591$, $p=0.341$). Cox regresyon analizine bakıldığında erkeklerde kadınlara göre mortalite 5.4 kat daha fazla (OR:5.48- $p=0.001$), mortalite trombosit sayısı için için her 1 birim azalışta 0.99 kat daha fazla (OR:0.9- $p=0.005$) ve mortalite BNP değerinde her 1 birim artışta 0.99 kat artmaktadır (OR:0.995- $p=0.346$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada pulmoner hipertansiyon hastalarında trombosit aktivasyonunu gösteren MPV'yi ve trombosit sayılarını değerlendirmekle birlikte sağkalımla olan ilişkisini inceledik. Bilinen fonksiyonel sınıf düzeyi ve BNP gibi faktörlerin yanı sıra düşük trombosit değerlerinin sağ kalımı ön görmeye potansiyel bir biyobelirteç olarak

Tablo 3: Mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin dağılımı

	OR (95% CI)	P
Cinsiyet	5.489 (2.663- 11.317)	0.001
Trombosit (hücre/mL)	0.995 (0.990 – 1.000)	0.055
Ortalama Trombosit Hacmi (MPV/fl)	0.855(0.611-1.198)	0.363
BNP (pg/mL)	0.999 (0.998 – 1.001)	0.360
Fonksiyonel sınıf (WHO-FS)	0.214 (0.068 – 0.679)	0.009

Cox regresyon anal

kullanılabileceği bulundu. Ortalama trombosit hacminin ise sağkalım ile ilişkisi bulunmadı. Pulmoner hipertansiyon (PH) kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncının süregelen bir şekilde artması ile zaman içerisinde sağ kalp yetmezliği gelişir. Bu hastalarda trombotik pulmoner vasküler lezyonlar pulmoner vasküler patolojinin ayrılmaz bir parçasıdır. MPV trombosit fonksiyonunu ve trombosit üretim oranını yansıtan basit ve kolay bir değerlendirme yöntemidir. Daha büyük trombositler hem metabolik hem de enzimatik olarak daha küçük olanlardan daha aktiftirler ve daha büyük bir protrombotik potansiyele sahiptirler. PAH hastalarında trombosit artışı ile birlikte trombosit agregasyonunu ve aktivasyonunu gösteren az sayıda çalışma mevcuttur (5,6,7,8,9). Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısı trombosit aktivasyonunu göstermek için basit ve kolay bir yöntemdir. Çalışmalarda PAH hastalarında trombosit aktivasyonunu gösteren ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir (10,11). Daha büyük trombositlerin daha fazla granüle sahip olduğu ve yine daha fazla tromboksan A2 seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (12,13,14). Çalışmamızda ortalama trombosit hacmi 9.5 fl olarak ölçüldü. Bu değer normal aralıkta olmasına rağmen birçok çalışmada cut off 8 alındığı göz önüne alındığında yüksek bir değer olarak düşünüldü (5). Çalışmamızda amaç sağ kalımı analizi olduğundan kontrol grubumuzun olmaması bu kıyaslamayı yapmamızı engellemiştir. Bu çalışmamızın kısıtlılığı sayılabilir. Bilinen koroner arter hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalarda yüksek MPV değerleri platelet sayısından bağımsız olarak aterotrombotik patofizyolojiyi açıklamaktadır (11). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda yüksek MPV değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda yüksek MPV değerleri ile mortalite arasında bir ilişki saptamadık. Pulmoner hipertansiyon

hastalarında varolan endotel hasarı ya da inflamasyon trombositleri aktive ederek trombosit hacminde artma ile birlikte, tromboksan A2, serotonin gibi vazokonstriksiyon yapan bazı medyatörlerin salınımını artırarak pulmoner vasokonstriksiyona ya da çeşitli adezyon moleküllerinin yüzey ekspirasyonunu artırarak diğer trombositleri aktive etmesine ve lokal tromboza neden olur (2,15). Vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, inflamasyon ve tromboz pulmoner hipertansiyonun etyolojileri olarak bilinmektedir (1). Özellikle grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında insitu trombus varlığı otopsi çalışmalarında %57 hastada gösterilmiş ve endotel hasarından kaynaklandığı düşünülmüştür (16). Trombotik lezyonlar PAH'ta sık görülen patolojik bulgulardır. 1984'te yapılan bu çalışmada PAH hastalarının %57'sinde otopside tromboembolik değişikliklere bağlı küçük damar arteriyopatisi bulundu ve uzun yıllar boyunca tromboz PAH patogenezinde çok önemli bir faktör olarak kabul edildi (16). Pulmoner tromboembolik hastalığı olmayan grup 1 PAH hastalarda pulmoner arteriyopatinin rekanalize trombus ile birlikte bulunması, PAH patogenezinde trombozun rolünü güçlendirdi. Bu hastalarda endotel hasarının yanısıra anormal fibronoliz, artmış prokoagulan aktivite ve trombosit anormallikleri sürece katkıda bulunur (17,18). Çalışmamızda hem trombotik olmayan grup1 PAH hastaları hem de trombotik gruplar arasında MPV değerleri ve trombosit değerleri arasında bir fark saptanmadı. Farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda MPV ile fonksiyonel sınıf ve sağkalım arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda ise fonksiyonel sınıf ile sağkalım arasında kendi arasında ilişki varken her ikisinin de MPV ile arasında bir ilişki saptanmadı. Yüksek MPV değeri diğer trombosit belirteçleri ile de ilişkilidir (20). Çalışmamızda sadece trombosit sayısı ve MPV

bakıldı. Bu çalışmamızın kısıtlılığı sayılabilir. Trombosit hacmi esas olarak kemik iliğinde belirlenir. Yüksek MPV değerlerinin azalmış trombositlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ortalama trombosit hacmi toplam trombosit sayısı ile ters orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21,22). Çalışmamızda da azalmış trombosit varlığı özellikle ex olan hastalarda gösterildi. Fakat MPV ile bağlantısı bulunmadı. Can ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV değerlerinin PAH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (5). Bu çalışmalarda kontrol grubu karşılaştırması yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise amaç sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmektir. Muscari ve arkadaşları MPV 8.4 fl (en yüksek değer) iken MPV ile PAH arasında doğrudan bir ilişki bulmuştur (23). Bizim çalışmamızda MPV değeri ortama 9.5 fl olup bu değerden çok yüksektir. Bu çalışmalarda hasta sayıları dışlama kriterleri nedeni ile az sayıdadır. Bizim merkez olarak hasta sayımız yüksek olmakla birlikte PAH merkezinde izlenen tüm PH grupları çalışmaya dahil edildi. Sağkalımı düşük olan pulmoner hipertansiyon hastalarının izlemlerinde 1 yıllık mortalite riskini ön gören modeller kullanılmaktadır. Bu modeller içerisinde hemodinamik, klinik, fonksiyonel ve egzersiz parametreleri vardır (1). WHO-FS, hastanın semptomları, sağ kalp yetmezliği klinik bulguları, senkop, 6 dakika yürüme testleri, kardiyopulmoner egzersiz testleri, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu, kan BNP, NT-proBNP düzeyleri izlemde kullanılmaktadır (REVEAL, COMPERA...vs) (1,24,25,26). Bazı modellerde daha az parametre olsa da PH hastalarının takiplerinde 3 ay ara ile tüm değerlendirmeler yapılmaktadır. Bu değerlendirmeler ilk tanı anında tedavinin planlanmasında ve takiplerde kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda ucuz ve ulaşılabilir bir tetkik olan tam kan sayımı içerisinde ki MPV ve trombosit sayısını değerlendirerek hastaların mortalite riskini ölçmeyi planladık. Sadece ilk tanı anındaki ölçümleri aldık. Hastaların büyük çoğunluğu daha sonraki dönemlerde antitrombotik ya da antiagregan kullanacağından sonuçlarımızı etkileyebilirdi. Trombosit sayısının fonksiyonel sınıfta ve BNP değerlerinde olduğu gibi mortalite riski ile ilişkili, fakat MPV değerinin ilişkili olmadığını ve izlemde kullanılamayacağını bulduk. Pulmoner hipertansiyonda sağkalım oranları, tedavi seçeneklerindeki ilerlemeler ile birlikte yıllar içinde iyileşmektedir. Bununla birlikte, MPV ve trombosit sayısı için pulmoner hipertansiyon ve sağkalım arasında doğrudan nedensel bir ilişki kurmak için şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu faktörlerin pulmoner

hipertansiyonun gelişimini ve ilerlemesini etkileyebilecek birçok faktörden sadece biri olabileceğini ve pulmoner hipertansiyonda sağkalımın altta yatan neden, hastalığın şiddeti, tedaviye yanıt ve komorbiditelerin varlığı gibi çok sayıda faktör tarafından belirlendiğini unutmamak önemlidir. MPV, trombosit sayısı ve PH ile sağkalım sonuçları arasında doğrudan bir bağlantı kurmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Limitasyon Çalışmanın retrospektif olması ve PAH spesifik tedavi öncesi ve sonrası MPV ve trombosit değerlerinin olmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Çalışma kısıtlılıkları: Çalışmanın retrospektif olması ve PAH'a özgü tedavi öncesi ve sonrası MPV ve trombosit değerlerinin olmaması çalışmanın kısıtlamaları olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Trombositler, PAH'ta pulmoner vasküler patolojinin temel süreçleri olan trombotik pulmoner vasküler lezyonlar, vazokonstriksiyon ve yeniden şekillenme gibi pulmoner arter hipertansiyonu ile ilişkili birçok mekanizmayı etkiler. Bu anormalliklerin birincil olup olmadığı ve PAH gelişimine katkıda bulunduğu veya bu hastalığa ikincil olup olmadığı açık değildir. MPV, trombositler ve onlar tarafından salınan moleküller, mortalitesi hala yüksek olan bu zorlu hastalıkta ilginç ve cezbedici terapötik hedeflerdir. İleride mortalite risk değerlendirme tablolarında yer alması muhtemeldir.

Etik onam: Etik Kurul izni Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulundan 18.10.2021 tarihli, 2021/11-05 numaralı kararı ile alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Humbert M, Kovacs G, Marius M, Badagliacca R, Berger RM, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on

- rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *EJH* 2022; 00:1-114.
2. Kazimierczyk R, Kamiński K. The role of platelets in the development and progression of pulmonary arterial hypertension. *Adv Med Sci* 2018 ;63(2):312-316.
 3. Dzikowska-Diduch O, Domienik-Karłowicz J, Górka E, Demkow U, Pruszczyk P, Kostrubiec M. E-selectin and sICAM-1, biomarkers of endothelial function, predict recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2017; 157:173–80.
 4. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014;115(1):165–175.
 5. Can MM, Tanboga IH, Demircan HC, Özkan A, Koca F, Keleş N et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational study. *Thromb Res* 2010;126(4):280-282.
 6. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*; 2021:58(3).
 7. Davison- Castillo P, Allawzi A, Sorrells M, Fisher S, Baltrunaite K, Neeves K, et al. Platelet activation in experimental murine neonatal pulmonary hypertension. *Physiological reports*; 2020: 8(5).
 8. Bazan IS, Fares WH. Hypercoagulability in pulmonary hypertension. *Clinics in Chest Medicine*.2018; 39 (3):595-603.
 9. Kahnoji M, Bitaraf S, Soltani N, Esmacili-Nadimi H. The Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Beta Thalassemia Major. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2023; 1-4.
 10. Awad A, Elnemr S, Hodeib H, Amrousy D. Platelet activation markers in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pediatric Cardiology*.2022; 43(6): 1264-1270.
 11. Cullivan S, Murphy CA, Weis L, Comer S P, Kevane B, McCullagh B, et al. Platelets, extracellular vesicles and coagulation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2021;11(3):1-9.
 12. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets—(When) do they differ?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2020; 18(6): 1256-1267.
 13. Faber J, Hvas AM, Kristensen SD, Grove EL, Adelborg K. Immature platelets and risk of cardiovascular events among patients with ischemic heart disease: a systematic review. *Thrombosis and Haemostasis*.2020;121(05):659-675.
 14. Lesyk G, Jurasz P. Advances in platelet subpopulation research. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*.2020;6; 138.
 15. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22(17):1561-1571.
 16. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh B. J., McGoon M. D., & Frye, R. L. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580–7.
 17. Jha AK, Jha N, Malik V. Perioperative Decision-Making in Pulmonary Hypertension. *Heart, Lung and Circulation*. 2023.
 18. Vang S, Cochran P, Sebastian Domingo J, Krick S, Barnes JW. The glycoiology of pulmonary arterial hypertension. *Metabolites*.2022: 12(4); 316.
 19. Nakonechnicov S, Gabbasov Z, Chazova I, Popov E, Belenkov Y. Platelet aggregation in patients with primary pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):225-227.
 20. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2): 157-161.
 21. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1509-1515.
 22. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;122(9):920-927.
 23. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, Ludovico C, Castaldini N, Antonelli S, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008;99(6):1079-1084.
 24. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in

- incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.
25. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141:642-650.
26. Lee W-TN, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J*. 2012 ;40:604-611.