

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

ORTALAMA PLATELET HACMİNİN KRIPTOJENİK İSKEMİK İNME Lİ HASTALARDA ALTTA YATABİLEN PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Burcu YÜKSEL*, Eylem ÖZAYDIN GÖKSU*, Elif UYGUR KÜÇÜKSEYMEN, Murat ESİN***, Ali ÜNAL****, Ahmet GENÇ*****, Aylin YAMAN***

***Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ANTALYA**

****Nizip Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, GAZİANTEP**

*****Mut Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, MERSİN**

******Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANTALYA**

*******Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ANTALYA**

ÖZET

AMAÇ: Kriptojenik iskemik inmelerin potansiyel nedeninin çoğunlukla paroksizmal atrial fibrilasyon (PAF) olduğu düşünülmektedir. Ortalama platelet hacmi (OPH)'nin ise bazı çalışmalarda PAF atağı esnasında seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, PAF'ı saptanan kriptojenik iskemik inmeli hastalarda platelet agregasyonunun göstergesi olan OPH'nin atrial fibrilasyonu (AF) belirlemede etkisi olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM: Temmuz 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde takip edilen kriptojenik iskemik inmeli hastalar incelendi. Demografik özellikleri, kan testleri (trombosit sayısı, OPH, nötrofil, lökosit, lenfosit sayısı, PCT ve PDW değerleri), nörogörüntüleme tetkikleri, standart elektrokardiyografileri (EKG), 24 saatlik holter EKG'leri, transtorasik ekokardiyografileri (EKO) kayıt edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 133 hasta dahil edildi. 30 hastada (%22,6) AF saptandı. AF saptanan hastalarda OPH'de anlamlı bir artış saptanmadı (p: 0,462).

SONUÇ: OPH'nin birçok inflamasyonla seyreden hastalıkta arttığı gösterilmiştir. Her ne kadar daha önceki çalışmalar; PAF'u olan hastalarda artmış OPH'nin inme riskini arttırdığını göstermiş olsa da, biz çalışmamızda inme geçiren ve başlangıçta sebebi belirlenemeyen hastalarda PAF'ın belirlenmesinde OPH değerlerinin katkısının olmadığını tespit ettik.

Anahtar Sözcükler: Kriptojenik iskemik inme, paroksizmal atrial fibrilasyon, atrial fibrilasyon, ortalama platelet hacmi, iskemik inme, PAF.

THE INVESTIGATION OF CORRELATION BETWEEN MEAN PLATELET VOLUME AND PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CRYPTOGENIC ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

OBJECTIVE: The cause of ischemic stroke is thought to be undetermined in around a quarter of patients. Paroxysmal atrial fibrillation could be responsible for a significant number of cryptogenic stroke events. In recent studies, mean platelet volume (MPV) has been found to be increased during paroxysmal atrial fibrillation (PAF) attacks. In this study, we aimed to assess whether increased MPV in cryptogenic stroke patients could be prognostic of atrial fibrillation.

MATERIAL and METHODS: We analyzed cryptogenic ischemic stroke patients who were admitted to neurology clinic between July 2014-December 2015. Demographic features, blood tests, neuroimaging, standard electrocardiogram (EKG), 24 hours holter EKG, transthoracic echocardiography were all evaluated.

RESULTS: 133 patients were included to the study. Atrial fibrillation (AF) was detected in 30 patients (22,6 %). MPV was not found to be increased statistically in patients with AF.

CONCLUSION: Although MPV has been found to be increased during paroxysmal atrial fibrillation (PAF) attacks in recent studies, we could not find any evidence that MPV could be prognostic of atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke patients.

Keywords: Cryptogenic ischemic stroke, paroxysmal atrial fibrillation, atrial fibrillation, mean platelet volume, ischemic stroke, PAF.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Burcu Yüksel, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya.

E-mail: dr.byuksel@gmail.com

Telefon: 0242 249 44 00

Geliş Tarihi: 17.12.2017

Kabul Tarihi: 15.02.2018

Received: 17.12.2017

Accepted: 15.02.2018

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Yüksel B, Özaydın Göksu E, Uygur Küçükseymen E, Esin M, Ünal A, Genç A, Yaman A. Ortalama platelet hacminin kriptojenik iskemik inmeli hastalarda altta yatabilen paroksizmal atriyal fibrilasyon ile korelasyonunun araştırılması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2018; 24 (1): 26-30. doi: 10.5505/tbdhd.2018.16056

GİRİŞ

1993'te tanımlanan TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) kriterlerine göre iskemik inmeler etyolojilerine göre sınıflandırılmıştır (1). Bunlar içerisinde kriptojenik iskemik inme terimi yeterli diagnostik değerlendirmeye rağmen etyolojik neden bulunamayan grup olarak sınıflandırılmış olup iskemik inmelerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (2).

Kriptojenik inmelerin potansiyel nedeninin çoğunlukla paroksizmal atrial fibrilasyon (PAF) olduğu düşünülmekte ve kriptojenik iskemik inmeli hastalara uzamış kardiak ritm monitörizasyonunun (7-10 gün) yapıldığı çalışmalarda %10-20 oranında PAF saptandığı görülmektedir (3, 4).

2014'te CS/ESUS uluslararası çalışma grubu tarafından ESUS (embolic stroke of undetermined source) tanımlaması ortaya atılmış ve kriptojenik inmelerin embolik alt grubu olarak düşünülmüş, proksimal arterlerde stenoz olmayan non-laküner beyin enfarktı olması veya yeterli diagnostik değerlendirmeyle kardiyoembolik kaynak saptanamamış olması kriterleri arasında sayılmıştır (5). Literatürde de çoğunlukla kriptojenik inme terimi kullanılmakta olup aynı zamanda bu grup hastalar ESUS kriterlerini de karşılayabilmektedir (6). Biz çalışmamızda kriptojenik inme terimini kullanmayı tercih ettik. Ortalama platelet hacmi (OPH) platelet büyüklüğünü yansıtır ve platelet aktivasyonu ve fonksiyonları için bir belirteçtir. Artmış OPH ise inme için önemli bir prognostik belirteçtir. Atrial fibrilasyon (AF) sırasında tromboembolik komplikasyonların patofizyolojisi multi-faktöryeldir. Bu mekanizmalardan biri AF'li hastalarda hiperkoagülabiliteye yol açan artmış platelet aktivasyonudur. Ancak uzun zamandır süregelen tartışma, platelet aktivasyonunun aritminin kendisine mi bağlı olduğu ya da eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, alerjik, metabolik hastalıklara mı bağlı olduğu yönünde yapılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, aritminin kendi başına platelet aktivasyonuna yol açabildiği gösterilmiştir (7). Yine, AF'li hastalarda OPH ile inme riski arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve yapılan çalışmalarda PAF atağı sırasında seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (8, 9, 10, 11, 12). Ancak OPH'nin PAF ataklı hastalarda iskemik inme için ne derece önemli

olduğu tam olarak henüz bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; her ne kadar uzun süreli holter monitörizasyonunun yerini tam olarak tutmayacaksa da, basit bir belirteç olarak, OPH değerinin kriptojenik iskemik inmesi olan hastalarda inmenin PAF atağına bağlı olup olmadığını belirlemede değişip değişmediğini ve bu sayede daha erken tespitinin mümkün olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde takip edilen kriptojenik iskemik inmeli hastalar incelendi. İlk 3 ay içerisinde 24 saatlik holter monitorizasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, kan testleri (trombosit sayımı, OPH, nötrofil, lökosit, lenfosit sayısı, PCT ve PDW değerleri), nörogörüntüleme tetkikleri, standart elektrokardiyogramları (EKG), 24 saatlik holter EKG'leri, transtorasik ekokardiyogramları (EKO) kayıt edildi.

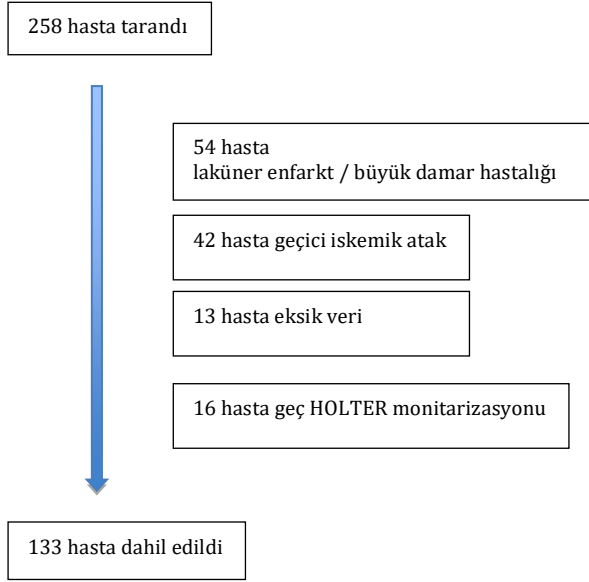
Kriptojenik inme tanısı şu kriterlere göre konuldu:

- 1- BT veya MR tarafından saptanan laküner olmayan inme, CT ve MR difüzyondaki görüntü boyutları sırasıyla < 1.5 cm ve ≤ 2 cm
- 2- İskemik alanı sulayan arterlerde ≥%50 stenoza yol açan ekstrakraniyal ya da intrakraniyal ateroskleroz yokluğu
- 3- Kardiyoembolik kaynak için majör risk olmaması (persistan veya paroksizmal atrial fibrilasyon, hasta sinüs sendromu/atrial asistoli, intrakardiak trombus, prostetik kalp kapağı, atrial miksuma veya diğer kardiak kaynaklar, mitral stenoz, 4 hafta içerisinde geçirilmiş MI, <%30 ejeksiyon fraksiyonu, valvuler vejetasyon veya enfektif endokardit varlığı)
- 4- Arterit, diseksiyon veya migren gibi hastalıkların tanımlanmaması

Bu çalışma, Göksu E.Ö ve ark. çalışmasının subgrup analizi olarak yapılmıştır (13).

BULGULAR

Toplam 258 hasta tarandı. Çalışmaya 133 hasta dahil edildi. 54 hasta laküner enfarkt ya da büyük damar hastalığı, 42 hasta geçici iskemik atak, 13 hasta yetersiz bilgi, 16 hasta 3 ay sonrasında yapılan Holter monitörizasyon nedeniyle toplam 125 hasta dışlandı (Figür I).



Figür I. Hastaların dışlanma kriterleri.

Otuz hastada (%22,6) AF saptandı. Ortalama yaş $63,16 \pm 1,15$ idi. Hastaların %54,9'u erkek, %45,1'i kadındı. %62,4'ünde hipertansiyon, %38,3'ünde diabetes mellitus, %36,8'inde hiperlipidemi, %16,5'unda koroner arter hastalığı, %24,8'inde geçirilmiş serebrovasküler hastalık, %0,8'inde periferik arter hastalığı, %15,8'inde sigara kullanımı öyküsü saptandı (Tablo I). AF saptanan hastalarda OPH'de anlamlı bir artış saptanmadı ($p:0,462$). PLT ($p:0,908$), PCT ($p:0,360$), PDW ($p:0,245$) değerleri arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. MPV için ROC analizine göre eğri altında kalan %55 idi.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

	N (%)
Erkek	73 (%54,9)
Kadın	60 (%45,1)
Hipertansiyon	83 (%62,4)
Diyabetes mellitus	51 (%38,3)
Hiperlipidemi	49 (%36,8)
Koroner arter hastalığı	22 (%16,5)
Geçirilmiş SVO	33 (%24,8)
Sigara kullanımı	21 (%15,8)
Periferik arter hastalığı	1 (%0,8)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, başlangıçta kriptojenik akut iskemik inme olarak düşünülen ve takiplerinde PAF atağı saptanan iskemik inmeli hastalarda trombosit aktivasyonunun göstergesi olan OPH değerinin PAF atağı saptanmayan hastalardan farklı olmadığı gözlenmiştir.

AF iskemik inmeler için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. Tüm inmelerin %15-20'sinden sorumludur. İnme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren hastalarda yineleyen inme riskini oral antikoagülanlarla önlemek için AF'nin tespiti hayati öneme sahiptir. Paroksizmal AF'nin persistan AF'ye göre akut inme ve GİA geçiren hastalarda daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (14). Kriptojenik iskemik inmelerin potansiyel nedeninin çoğunlukla PAF olduğu düşünüldüğünde, PAF'ın erken tespiti tedavi planlanması açısından çok önemlidir.

İnme hastalarında OPH ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada, inme subtiplerindeki OPH değerleri karşılaştırılmış, kortikal ve beyin sapı enfarktları olan hastalarda trombosit hacminin arttığı gösterilmiş olup laküner inmelerde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (15).

Bu çalışmaların bazılarında göre, inme hastalarında yüksek OPH değerlerinin prognoz ile ilişkili olduğu saptanmış. O'Malley ve ark. iskemik inmenin tüm alt tiplerinde OPH'nin yüksek değerlerini farketmişler (16). PROGRESS çalışması, OPH'nin ikinci inme riskini öngörebildiğini göstermiştir (17). Greisenegger ve ark., artmış OPH'nin diğer klinik parametrelerden bağımsız olarak akut iskemik serebrovasküler olaylar için daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (18).

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda OPH'deki artış birçok çalışmada gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, daha önce inme veya GİA geçiren AF'li hastalarda OPH değerlerinde, geçirmeyen gruba göre daha yüksek değerler saptanmıştır. Bu nedenle artmış OPH değerlerinin inme riskinde artışın bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (19). Topuz M ve ark.'nın 2016 da yaptıkları bir çalışmada PAF atağı saptanan iskemik inmeli hastalarla, PAF atağı olup iskemik inmesi olmayan hastalar karşılaştırılmış; akut iskemik inmeli hastalarda PAF atağı esnasında CRP, sedimantasyon değerleri ve OPH değerinin benzer PAF atağı süresine sahip hastalar ile farklı olmadığı saptanmıştır (20).

Turfan ve ark. yaptıkları çalışmada AF'u olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bir OPH değeri bulmuşlardır (8). Colkesen ve ark., PAF olan hastalarda OPH'nin normal gruba göre daha yüksek olduğunu ve bunun artmış platelet aktivitesinin bir ifadesi olabileceğini bulmuşlardır (11).

Choudhury ve arkadaşları, kalıcı AF'lu hastaların, PAF'u olanlara kıyasla daha yüksek OPH seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir (21).

Ayrıca, OPH yüksekliğinin primer perkütan girişimle tedavi edilen akut MI hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmış olup (22), non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda, dipper hipertansiyon veya normatansiflere göre daha yüksek OPH seviyeleri görülmüştür (23). 2016'da yapılan başka bir çalışmada da, OPH yüksekliğinin Tip II Diabetes Mellitus'u olan hastalarda kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Çalışmamızın ana sınırlaması tek merkezli retrospektif ve küçük bir örnekleme sahip olmasıdır. Bu çalışmamızda kriptojenik akut iskemik inme sırasında OPH ve PAF arasında bir ilişki olmadığını gösterdiğimiz halde bulgularımızı desteklemek için daha kısa sürede PAF ataklarının tespit edilmesi ve kontrol grubunun da dahil olduğu daha büyük hasta popülasyonlu ek çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak; tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında OPH'nin birçok inflamasyonla seyreden hastalıkta arttığı gösterilmiştir. Her ne kadar daha önceki çalışmalar; PAF'u olan hastalarda artmış OPH'nin inme riskini arttırdığını göstermiş olsa da, biz çalışmamızda inme geçiren ve başlangıçta sebebi belirlenemeyen, ancak takiplerinde holter monitörizasyon ile PAF saptanan hastalarda, OPH değerleri ile PAF arasında korelasyon olmadığını tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24:35-41.
2. Zhang C, Kasner SE. Paroxysmal Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: an Overlooked Explanation? Curr Atheroscler Rep. 2015 Dec;17(12):66.
3. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. Circulation 2011; 124: 477-86.
4. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. Stroke 2012; 43: 2788-90.
5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol (2014) 13 (4):429-38.
6. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: Implications in clinical practice. Front Neurol. 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
7. Makowski M, Smorag I, Makowska J, Bissinger A, Grycewicz T, Paśnik J et al. Platelet reactivity and mean platelet volume as risk markers of thrombogenesis in atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2017 May 15;235:1-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.023. Epub 2017 Mar 9.
8. Turfan M, Erdogan E, Ertasa G, et al. Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in atrial fibrillation patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013;24:55-8.
9. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996;7:157-161
10. Kristensen SD. (1992). The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. Dan Med Bull;39(2):110-27.
11. Colkesen Y, Acil T, Abayli B, et al. Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: A marker of increased platelet activation? Blood Coagulation and Fibrinolysis 2008;19:411-4.
12. McCabe DJ, Harrison P, Mackie IJ, et al. Platelet degranulation and monocyte-platelet complex formation are increased in the acute and convalescent phases after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Br J Haematol 2004;125:777-7
13. Göksu E.Ö, Yüksel B, Esin M, Küçükseymen E, Ünal A, Genç A, Yaman A. Kriptojenik embolik iskemik inmeli hastalarda STAF skorunun önemi. Arch Neuropsychiatry ; : -, DOI: 10.5152/npa.2017.19348
14. Rizos T, Wagner A, Jenetzky E, et al. Paroxysmal atrial fibrillation is more prevalent than persistent atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients. Cerebrovasc Dis 2011;32:276-282.
15. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. Platelets 1998;9:359-64.
16. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. Stroke 1995; 26:995-999.
17. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke 2004; 35:622-626.
18. 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; 35:1688-1691.
19. Bayar N, Arslan S, Cagirci G et al. Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in paroxysmal atrial fibrillation patients Blood Coagulation and Fibrinolysis 2015, 26:669-672.
20. Topuz M, Coşgun M, Quisi A, Şen Ö, Çölkesen Y. Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonlu Akut İskemik İnmeli Hastalarda Ortalama Platelet Hacmi. MN Kardiyoloji • Mart 2016 • Cilt 23 Sayı 18.
21. Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY. Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of 'healthy control subjects' and 'disease control subjects' in sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1957-1964.

Ortalama platelet hacmi ve paroksizmal atriyal fibrilasyon

22. Rechciński T1, Jasińska A, Foryś J, Krzemińska-Pakuła M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, Peruga JZ, Kasprzak JD. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2013;20(5):491-8. doi: 10.5603/CJ.2013.0134.
23. Surgit O1, Erturk M, Akgul O, Pusuroglu H, Korkmaz AF, Isiksacan N, Gul M, Uzun F, Ozal E, Eksik A. Assessment of mean platelet volume and soluble CD40 ligand levels in patients with non-dipper hypertension, dippers and normotensives. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(1):70-4. doi: 10.3109/10641963.2014.897725. Epub 2014 May 27.
24. Kadić D, Hasić S, Spahić E. Mean platelet volume predicts the glycemic control deterioration in diabetes mellitus type 2 patients. *Med Glas (Zenica).* 2016 Feb 1;13(1):1-7. doi: 10.17392/843-16.