

## Romatizmal Kalp Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliği

### Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width In Rheumatic Heart Disease

Elif ÇELİK<sup>1</sup>, Serkan Fazlı ÇELİK<sup>2</sup>

1. Adnan Menderes University Medicine School, Departments of 1 Pediatrics, Aydın, Türkiye

2. Adnan Menderes University Medicine School, Departments of Pediatric Cardiology, Aydın, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Romatizmal kalp hastalığı (RKH), kardiyovasküler hastalıkların gelişmekte olan ülkelerde endemik seyreden önemli ve önlenebilir bir nedendir. Bu çalışmanın amacı RKH'da ortalama trombosit hacmini (MPV) ve trombosit dağılım genişliğini (PDW) araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışma Kayseri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nde, Şubat 2000-Şubat 2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yedi yıllık süreçte izlenen 135 RKH'li çocuk hasta ile yaş ve cinsiyetleri benzer 40 sağlıklı çocuğu içermektedir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 135 olgunun yaş ortalaması 12,43±3,11 yıl, 70'i erkek (%51,8), 65'i kız (%48,2) idi. Kontrol grubunun yaşları ortalaması 12,96±2,55 yıl, 21'i erkek (%52,5), 19'u kız (%47,5) olmak üzere 40 idi. Hastaların MPV değerleri RKH'li grupta anlamlı derecede düşüktü (9,43±1,31 ve 10,21±1,25; p:0,003). Tersine PDW seviyeleri RKH'li grupta anlamlı derecede yüksekti (15,70 (15,40-16,00) ve 12,25(10,40-14,30); p: 0,001). MPV/PDW oranı RKH'li grupta anlamlı derecede düşük saptandı (0,61(0,55-0,71) ve 0,87(0,79-0,93); p: 0,001).

**Sonuç:** RKH sürecinde kontrol grubuyla kıyaslandığında MPV düşüklüğü ve PDW yüksekliği mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** ortalama trombosit hacmi; trombosit dağılım genişliği; romatizmal kalp hastalığı; çocuk

#### ABSTRACT

**Objective:** Rheumatoid heart disease (RHD) is an important and preventable cause of cardiovascular disease in developing countries. The aim of this study was to investigate the mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in RHD.

**Material and Methods:** This study was carried out in Kayseri Health Sciences University, Department of Pediatric Cardiology, with 135 children with RHD who were retrospectively observed between February 2000 and February 2017 for seven years and 40 healthy children with similar age and sex.

**Results:** The mean age of the 135 patients enrolled in the study was 12,43 ± 3,11 years, 70 were males (51,8%) and 65 were females (48,2%). The mean age of the control group was 12,96 ± 2,55 years, 21,21 male (52,5%) and 19 female (47,5%). MPV values of the patients were significantly lower in the RHD group (9,43 ± 1,31 and 10,21 ± 1,25, p: 0,003).

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Serkan Fazlı ÇELİK

**Yazışma Adresi:** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Aydın, Türkiye

**E-posta:** docser2003@yahoo.com

**Tel:** +90 (352) 336 88 84

**Makale Geliş Tarihi:** 18.04.2017

**Makale Kabul Tarihi:** 25.04.2017

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.306583

Conversely, the PDW levels were significantly higher in the RHD group (15,70 (15,40-16,00) and 12,25 (10,40-14,30), p: 0,001). When MPV / PDW ratio was examined, it was found to be significantly lower in the RHD group (0,61 (0,55-0,71) and 0,87 (0,79-0,93), p: 0,001).

**Conclusion:** MPV values were lower and PDW values were higher when compared to controls in RHD process.

**Keywords:** mean platelet volume; platelet distribution width; rheumatic heart disease; child

#### GİRİŞ

Romatizmal kalp hastalığı (RHD), tek bir şiddetli atak veya tekrarlayan birden fazla akut romatizmal ateş (ARA) atağı nedeniyle ortaya çıkan uzun dönem kardiyak hasar anlamına gelir. Özellikle dünya çapında yoksul ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ekokardiyografik olarak RHD tanısı için kanıt dayalı ilk kriter sistemini geliştirmek için 2011 yılında Dünya Kalp Federasyonu tarafından bir uzman çalışma grubu tarafından oluşturulan kriterler, bireyleri RKH olmayan, borderline RKH veya RKH olan olarak kategorize etmek için kapakçıklarının morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine göre taramayı önermiştir (1).

Fakat Ekokardiyografi ile tarama "borderline RKH" li grupta yeni tanı problemlerine neden olmuştur. Bununla birlikte, Avustralya'dan (2,5-5 yıl takip eden) yapılan tek bir çalışmada, borderline RKH'li çocukların yaş ve cinsiyete uygun eşlerine (2) kıyasla ARA ve kapak hastalığının progresyonunda belirgin şekilde daha fazla risk taşıdıklarını gösterilmiştir. Bu sebepten dolayı RKH tanısında kolay, ucuz ve herkesce yorumlanabilecek ek testlere ihtiyaç doğmuştur. Çeşitli klinik araştırmalarda, trombositlerin enflamatuar yanıtın önemli bir bileşeni olduğunu kanıtlanmıştır. Kemokinler, sitokinler ve diğer enflamasyonlu araçlar aktif trombositler tarafından salgılanır (3). Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit büyüklüğünü ve kemik iliğindeki trombosit üretim hızını yansıtan ve trombosit aktivasyonunun ve inflamasyon şiddeti gösteren bir belirteçtir (4). Trombosit dağılım genişliği (PDW) ise trombosit boyutlarında ki farklılıkları gösterir (5). MPV değerleri daha önce Ailesel Akdeniz humması, romatoid artrit (RA), astım, hipertansiyon, diabetes mellitus, miyokard enfarktüsü, sekonder pulmoner hipertansiyon ve akut romatizmal ateş (6, 7) gibi enflamatuar patogeneze ile çeşitli hastalıklarda çalışılmıştır.

Bu çalışmada, amaç romatizmal kalp hastalıklı çocuklarda tam kan sayımı değerlerini kullanarak profilaksi tedavisine rağmen inflamatuvar sürecin hala devam edip etmediğini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır. Ayrıca mevcut veriler borderline RKH'lı hastaların tanısında yardımcı olacağına inanılmaktadır. Bilgimize göre, MPV ve PDW ve MPV/PDW oranını romatizmal karditli çocuklarda daha önce çalışılmamıştır.

## BULGULAR

### Çalışma ve kontrol grubu

Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastanesinde Pediatrik Kardiyoloji Bölümü'nde, Şubat 2000-Şubat 2017 tarihleri arasında yedi yıllık süreçte izlenen yaşları 5-18 yaş arasında 180 hastadan belirlenen kriterlere uyan yaş ortalaması 12,43±3,11 yıl arasında değişen 70'i erkek (%51,8) 135 romatizmal kalp hastalığı olan çocuk hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan 21'i erkek (%52,5) ve yaş aralığı (12,96±2,55) benzer çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm nedeniyle başvurmış önceki iki hafta içinde trombosit sayısı ve pıhtılaşma faktörlerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış 40 sağlıklı çocuktan seçildi. Hasta verilerinden, akut karditten en az bir yıl geçmiş olması, klinik takiplerinin düzenli olması, penisilin profilaksisini düzenli alması, ek bir hastalık veya buna bağlı herhangi bir ilaç tedavisi almamaları olarak belirlenmiştir.

Hastaneye kabul aşamasındaki kan örnekleri, antekübital venden, steril bir şırınga ve iğne ile damar tıkanıklığı ve staz olmadan bağlı sabah 8.00 -10.00 saatleri arasında alındı. Dipotasyum etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerde toplanan kan örnekleri 60 dakika içinde otomatik kan hücresi sayacında (Sysmex, XT-2000i) tam kan sayımı (CBC) çalışıldı. Aynı şekilde sedimantasyon (ESR) Westergren yöntemi ile belirlendi. Anti streptolizino (ASO) (Rapitex ASL) ve karbon reaktif protein (CRP) titreleri, standart analizör reaktifler kullanarak Beckman-Coulter DXC 800 sistemi ile kurumumuzun laboratuvarında analiz edildi. Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Parametrik niceliksel Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Parametrik olmayan niceliksel veriler medyan olarak ifade edildi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney medyanların karşılaştırılması için kullanıldı. PDW,MPV/PDW ve NEU/LYM değerlerinin normal dağılıma uymadığı saptandı. Korelasyon nicel değişkenler arasında Pearson, korelasyon testi (parametrik veriler için) ve Spearman, korelasyon testi (parametrik olmayan) kullanıldı. Her iki grupta MCV değerlerinin ve MPV değerlerinin normal dağılıma uyduğu saptandı. Nitel veriler frekans olarak ifade edildi ve yüzde olarak verildi. P değerinin 0.05 nin altında olması anlamlı olarak kabul edildi. Veri yönetimi ve analizi için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

## Sonuçlar

Tanısı RKH olan toplam 135 hasta (70 erkek, 65 kız) ve 40 cinsiyet (21 erkek, 19 kız) ve yaşa uygun sağlıklı kontrol denekleri çalışmaya alındı. Hasta grubunun ortalama yaşı 12,43±3,11 yıl, kontrol grubunun 12,96±2,55 yıl idi. Hastaların hemoglobinin (Hg),WBC, PLT/LYM, PLT, PDW, Nötrofil ve Lenfosit oranı (NLO), ESR, CRP, ASO ve trombosit sayısı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). MPV seviyeleri RKH'lı grupta anlamlı derecede düşüktü (p: 0,003). Tersine PDW seviyeleri RKH'lı grupta anlamlı derecede yüksekti (p: 0,001). MPV/PDW oranına bakıldığında ise RKH'lı grupta anlamlı derecede düşük saptandı (p: 0,001). Hastaların ve kontrollerin demografik ve temel klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla, MPV değerlerinin ARA da daha önce değerlendirildiği iki çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki Sert ve ark. (7) tarafından sadece ARA'lı çocuklarda yapılan çalışmadır. Bu çalışmada MPV değerlerinin akut dönem sonrası anlamlı derecede arttığı iddia edilmiştir. Diğer Özdemir ve ark. (8) ARA sırasında ve sonrasında MPV ve PDW nin değerlerinde anlamlı değişiklik saptadıklarını belirttikleri çalışmadır. Her iki çalışmada tedavi ne kadar sonrasına ait değerlerin kullanıldığı belirtilmemiştir.

Çalışmamız RKH çocukların uzun dönemli takipleri sırasında MPV ve PDW ek olarak MPV/PDW oranının incelendiği ilk çalışmadır. Akut dönem ve sonrasında haftalarca kullanılan aspirin veya steroidler gibi sitokin, trombosit kütle ve fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçlardan çalışma grubumuz da en az bir yıldır kullanan olmamıştır. Özdemir ve ark.(8) tersine çalışmamızda RKH'lı çocukların uzun dönem takiplerinde kontrollere göre MPV seviyelerinin anlamlı derecede düşük, PDW değerlerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Bizim hipotezimize göre RKH, inflamasyonun ARA dönemi kadar olmasa da devam ettiği bir süreçtir. Bu kronik inflamasyon da MPV değerlerinde küçülmeye kendini göstermektedir. Gasparyan ve ark. (9) kemik iliğinde pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktiflerinin megakaryopoetize müdahale ederek platelet boyutunu bastırıldığını bunun da küçük boyutlu trombositlere neden olduğunu belirtmişlerdir. Kim ve ark. (10) tarafından gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada 1072 hasta üzerinde RA ya da osteoartrit tanısı konan hastalarda MPV değerlerinin aktif RA grubunda osteoartrit grubuna göre azaldığını ayrıca, MPV'yi tedaviden önce ve sonra 93 RA hastasında değerlerdiklerinde MPV değerlerinin tedaviden sonra arttığını saptamışlardır. Benzer şekilde MPV değerlerindeki azalma ankilozan spondilitte, romatoid artritte ve aktif hastalığa sahip inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar da kontrollerle karşılaştırıldığında gösterilmiştir (11-4). Farklı çalışmalarda ARA ve RKH patogenizde bir çok sitokinin etkili olduğu iddia edilmiştir. Örneğin ;Sert ve ark.

**Tablo 1:** Romatizmal kalp hastalıklı ve sağlıklı kontrollerin demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Kontrol N:40	RKH N:135	P
Yaş ( yıl )	12,96±2,55	12,43±3,11	0,38
Cinsiyet (E: Erkek, K:Kız)	21E/19K	70E/65K	0,44
WBC (count/mm <sup>3</sup> )	7,02±1,86	7,84±2,49	0,93
Hemoglobin (mean ± SD)	13,60±1,09	13, 53±1,2	0,79
ESR (mm/hour)	3,83±2,57	3,2920±5,25268	0,58
CRP (mg/l)	3,34±0,54	3,23±2,26	0,54
ASO (U/ml)	244,91±239,62	263,57±201,64	046
Trombosit Sayısı (count/mm <sup>3</sup> )	291,30±67,809	296,89±95,07	0,76
MPV (fl)	10,21±1,25	9,43±1,31	<b>0,003</b>
PDW (%) (mean ± SD) <sup>a</sup>	12,25 (10,40-14,30)	15,70 (15,40-16,00)	<b>0,001</b>
MPV/PDW <sup>a</sup>	0,87 (0,79-0,93)	0,61 (0,55-0,71)	<b>0,001</b>
Nötrofil ( count/mm <sup>3</sup> )	3,64±1,20	4,37±2,29	0,92
Lenfosit ( count/mm <sup>3</sup> )	2,6407±0,84928	2,7237±0,86295	0,63
NLO (Nötrofil/Lenfosit oranı) <sup>a</sup>	1,35 (1,02-1,94)	1,53 (1,06-2,11)	0,433

**ASO:** anti-streptolysin-O, **CRP:** C-reaktif protein, **ESR:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi, **PDW:** Trombosit Dağılımı, **WBC:** Beyaz kan hücresi.

Parametrik değerler, ortalamalar  $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.

<sup>a</sup> Normal dağılımı olayan değerler, parantez içinde verilen aralıklarla medyan olarak gösterildi. Anlamlılık  $p < 0.05$  ile belirlenmiş ve kalın karakterlerle gösterilmiştir.

(7) ARA sırasındaki düşük MPV değerlerini IL-6 etkisine bağlamışlardır. Clarke ve ark. (14) tarafında malignensili hastalara IL-6'nın verilmesinin, trombosit sayısı ve MPV değerlerinde bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Settin ve ark. (15) kronik romatizmal kalp hastalıklı 50 çocukta gen poliformizine baktıklarında homozigot *tnf- $\alpha$*  genotipini anlamlı yüksek saptamışlardır. Gasparyan ve ark. (16) RA'lı hastalarda Anti-TNF- $\alpha$ 'nın kısa vadeli etkileri araştırdıklarında MPV'de anlamlı bir artış ( $7.7 \pm 0.9$ ,  $7.8 \pm 1.1$  ve  $8.4 \pm 1.1$  fl, sırasıyla başlangıç, 2. hafta ve 12. hafta) ile karşılaşmışlardır. Yegin ve ark. (17) yüksek interlökin (IL) -1 düzeyleri ile ESR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu iddia etmiş, Hafez ve ark. (18) IL-1a ve IL-6'nın, kardit ve artritte bir kriter olarak kullanılabileceğini ve antisitokin tedavisi olarak Anti-IL-1a veya anti-IL-6 nin romatoid karditte valvüler hasarın önlenmesi ve azaltılması için tavsiye etmişlerdir. Farklı çalışmalardan çıkan mevcut sonuçlar temelde inflamasyonun varlığını göstermekle beraber MPV ve PDW değerlerinin devam eden bu inflamasyonun bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Farklı ve maliyetli olan bir çok laboratuvar testinin tersine, rutin tam kan sayımı analizinde bulunan MPV ve PDW basit ve kullanışlı parametrelerdir. Bununla birlikte, klinikçilerin bu parametreleri genellikle dikkat etmezler. Bu parametrelere inflamasyonun göstergesi açısından daha dikkatli değerlendirilmesi önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Reményi B., Wilson N., Steer A., Ferreira B., Kado J., Kumar K., et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(5):297–309.
2. Rémond M., Atkinson D., White A., Brown A., Carapetis J., Reményi B., et al. Are minor echocardiographic changes associated with an increased risk of acute rheumatic fever or progression to rheumatic heart disease? *International Journal of Cardiology*. 2015;198:117–122.
3. Bath PM, Butterworth RJ (1996) Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7(2):157–161

4. Pitchford SC, Page CP (2006) Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. *Clin Exp Allergy* 36(4):399–401
5. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C et al. (2001) Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 22(3):451–458
6. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD (2011) Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 17(1):47–58
7. Sert A, Aypar E, Odabas D (2012) Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets*.
8. Rahmi Ozdemir, Cem Karadeniz, Onder Doksoz et al. Are Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Useful Parameters in Children With Acute Rheumatic Carditis. *Pediatr Cardiol* DOI 10.1007/s00246-013-0738-9
9. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47–58.
10. Kim DA, Kim TY. Controversies over the interpretation of changes of mean platelet volume in rheumatoid arthritis. *Platelets* 2011;22:77–78.
11. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776–781.
12. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:45–50.
13. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291–294
14. Clarke D, Johnson PW, Banks RE, Storr M, Kinsey SE, Johnson R, Morgan G, Gordon MY, Illingworth JM, Perren TJ, et al. Effects of interleukin 6 administration on platelets and haemopoietic progenitor cells in peripheral blood. *Cytokine* 1996;8:717–723.
15. Settin A, Abdel-Hady H, El-baz R, Saber I. Gene polymorphisms of TNF- $\alpha$  ( 308), IL-10 ( 1082), and IL-1Ra (VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol* 2007;28:363–371.
16. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: The effect of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatol Int* 2010;30:1125–1129.
17. Yegin O, Coskun M, Ertug H (1997) Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr* 156(1):25–29
18. Hafez M, El-Morsy Z, El-Shennawy F, Hawas S, Sheishaa A, Al-Marsafawy H et al (2001) Cytokine gene expression in rheumatic fever. *Egypt J Immunol* 8:61–76.