

# İSKEMİK STROKLU HASTALARDA TROMBOSİT SAYISI, TROMBOSİT VOLÜMÜ İLE BUNLARIN SEREBRAL İNFARKT ÇAPI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

THE PLATELET COUNT AND PLATELET VOLUME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AND THEIR RELATION TO CEREBRAL INFARCT DIAMETER AND PROGNOSIS

Orhan DENİZ, M.Malik ÇELİKTAŞ, Salim DEĞİRMENÇİ, Hasan KAYA, Yılmaz YAZMAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji (OD, MMÇ, SD, YY) ve Dahiliye (HK) Anabilim Dalları, Erzurum

## Özet

Akut iskemik serebral infarktılı 40 hastada trombosit sayısı ve trombosit volümü ölçüldü. Sonuçlar, benzer yaşta ki kontrollerin sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Hasta grubunun ortalama trombosit sayısı (OTS), kontrol grubununkinden anlamlı olarak düşüktü ( $218.450 \pm 47.79 \text{ mm}^3$ ,  $286.250 \pm 26.95 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0.001$ ) ve normal değerlere 10. gün ve onu takip eden günlerde ulaştı. İnfarkt sonrası hasta grubunun ortalama trombosit volümü (OTV), kontrol grubununkinden anlamlı olarak büyüktü ( $11.29 \pm 1.29 \text{ fL}$ ,  $8.93 \pm 0.93 \text{ fL}$ ;  $p < 0.001$ ) ve normal değerlere dönüş  $27.2 \pm 11.2$  günlük klinik takip süresince gözlenmedi. OTS ve OTV arasında anlamlı negatif bir ilişki vardı ( $r: -0.55$ ;  $p < 0.001$ ). Stupor yada komalı hemiparetik yada hemiplejik hastalarda OTS, şuur bozukluğu olmayan hemiparetik yada hemiplejik hastalarınkinden anlamlı olarak daha düşük ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  sırasıyla), OTV ise daha büyüktü ( $p < 0.001$  her ikisi için). "Büyük" lezyonlu hastalar, "küçük" ve "orta" lezyonlu hastalara göre düşük OTS'na ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ , sırasıyla), büyük OTV'ne ( $p < 0.001$  her ikisi için) sahiptiler. Ayrıca, infarkt çapı ile OTS arasında negatif ( $r: -0.66$ ;  $p < 0.001$ ); OTV arasında ise pozitif bir ilişki bulundu ( $r: 0.73$ ;  $p < 0.001$ ). Çalışma süresi içinde ölen hastalar, iyi ya da kötü prognozla taburcu edilen hastalara göre daha düşük OTS'na ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$  sırasıyla) ve daha büyük OTV'ne ( $p < 0.001$  her ikisi için) sahiptiler. OTS ile Rankin sakatlık skalası skoru (Rss) arasında negatif ( $r: -0.71$ ;  $p < 0.001$ ); OTV ile Rss arasında ise pozitif bir ilişki vardı ( $r: 0.49$ ,  $p < 0.01$ ). Sonuç olarak, ortalama trombosit sayısının düşüşü ve ortalama trombosit volümünün artışı, infarkt sahasında artmış trombosit tüketimiyle ilgili görünüyor. Ölen hastalarda gözlenen düşük ortalama trombosit sayısı, trombosit değerlerinin serebral infarktın prognostik indeksi olarak düşünülebileceğini işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Trombosit sayısı, Trombosit volümü, Serebral infarkt, Prognoz*

## Summary

The platelet count and platelet volume were measured in 40 patients with acute ischemic cerebral infarction. The results were compared with those in age-matched controls. The mean platelet count (MPC) was significantly lower in the patients group than those in the control group ( $218.450 \pm 47.79 \text{ mm}^3$ ,  $286.250 \pm 26.95 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0.001$ ), reaching the normal level on the tenth day and thereafter. The mean platelet volume (MPV) after infarction was significantly greater in the patients group than those in the control group ( $11.29 \pm 1.29 \text{ fL}$ ,  $8.93 \pm 0.93 \text{ fL}$ ;  $p < 0.001$ ), and normalization was not observed during the follow-up period ( $27.2 \pm 11.2$  days). There was a negative significant correlation between MPC and MPV ( $r: -0.55$ ;  $p < 0.001$ ). MPC was significantly lower ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  respectively), while MPV was greater ( $p < 0.001$  for each), in the hemiparetic or hemiplegic patients with stupor or coma compared to the hemiparetic or hemiplegic ones without impaired consciousness. The patients with large lesions had decreased MPC ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  respectively) and increased MPV ( $p < 0.001$  for each), when compared to the patients with small or medium lesions. Additionally, a negative correlation between infarct diameter and MPC ( $r: -0.66$ ;  $p < 0.001$ ), and a positive correlation between infarct diameter and MPV ( $r: 0.73$ ;  $p < 0.001$ ) were found. The patients who died during study period had lower MPC ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$  respectively) and higher MPV ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  respectively) compared to those of patients discharged with poor or good outcome. There were a negative correlation between MPC and Rankin's disability scale score (Rds) ( $r: -0.71$ ;  $p < 0.001$ ), and a positive correlation between MPV and Rds ( $r: 0.49$ ,  $p < 0.01$ ). As a conclusion, the reduction of MPC and the increase of MPV appear to be related to an increased platelet consumption in the infarction area. The lower MPC observed in the patients who died suggests that the platelet value might be considered as a prognostic index of cerebral infarction.

**Key words:** *Platelet count, Platelet volume, Cerebral infarction, Prognosis*

**Tablo 1. Akut Dönemdeki 40 Hastanın OTS ve OTV Değerleri**

Klinik duruma göre hasta grubu	Hasta sayısı ( n: 40 )	OTS ±SD mm <sup>3</sup>	OTV ±SD fL
Hemiplejili / hemiparezili şuur bozuk ( stupor yada koma)	11	170.540 ±22.03 <sup>a,b</sup>	11.32 ±0.53 <sup>c</sup>
Hemiplejili şuur açık	9	200.880 ±11.24 <sup>b</sup>	9.55 ±0.74 <sup>d</sup>
Hemiparezili şuur açık	20	264.330 ±40.29	9.53 ±0.67

OTS: Ortalama trombosit sayısı; OTV: Ortalama trombosit volümü .fL : femto Litre

a: Hemiplejili şuur açık grupla karşılaştırıldığında p < 0.01; b: hemiparezili şuur açık grupla karşılaştırıldığında p < 0.001; c: Hemiplejili şuur açık ve hemiparezili şuur açık gruplarla karşılaştırıldığında p < 0.001; d: hemiparezili şuur açık grupla karşılaştırıldığında p > 0.05

## Giriş

Trombositler, vasküler hastalıkların patogeneğinde büyük rol oynarlar (1). Trombosit hacminde artış, akut miyokart infarktusunda (2,3), akut serebral iskemide (4,5) ve geçici iskemik atakda (6) rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ortalama trombosit volümündeki artışın miyokart infarktüsünden sonra tekrarlayan vasküler olaylar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (7). Önceki çalışmaların pek çoğu trombosit adezyon ve agregasyonunu araştırma; β-tromboglobulin ve trombosit faktör ile koagülasyon faktörlerini belirleme ile ilgiliydi (4). Ortalama trombosit volümü, trombosit dağılımı ve trombositkrit gibi diğer trombosit parametre değişiklikleri hala tam olarak çalışılmış değildir. Ayrıca strok sonrası trombosit değişiklikleri ve mortalite arasındaki ilişki de iyi bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda, iskemik stroklu hastalarda trombosit sayısı ve trombosit volümü ile hastaların klinik, tomografik bulguları ve prognozları arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına 1995 Aralık - 1996 Kasım ayları arasında başvuran ve tümü kliniğe yatırılarak takip edilen 22 - 84 yaşları arasında 21 erkek ve 19 kadın toplam 40 akut iskemik stroklu hastada ve benzer yaş dağılımına sahip 20 erkek ve 20 kadın toplam 40 sağlıklı subjede gerçekleştirildi. Strok öncesinde antiagregan, antikoagülan, fibrinolitik ajan veya steroid gibi trombosit davranışını etkileyen herhangi bir ilaç alanlar, trombosit parametrelerini etkileyen hastalıkları olduğu bilinenler ve nörolojik defisiti 24 saat içinde kaybolan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm hastalarda iskemik strok tanısı anamnez, nörolojik muayene ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) bulgularına dayanılarak konuldu. Hastaların BBT'leri fakültemiz Radyoloji kliniğinde Toshiba TC'T 6000 T, marka cihaz ile çekildi. BBT negatif sonuç verdiği zaman, 48 - 72 saat içinde ikinci çekim yapıldı. Hastalar, infarkt bölgesinin en geniş çapı ölçülerek, Pozzilli ve ark. (8) nin kriterlerine göre 3 gruba ayrıldı:

1. İnfarkt çapı, 2,5 cm ve daha küçük olan "küçük";
2. İnfarkt çapı 2,5 - 5 cm arasında olan "orta";
3. İnfarkt çapı 5 cm'nin üzerinde olan "büyük" infarktlı hastalar

Tüm hastalarda kan örnekleri ilk 72 saat içinde sabah, hastalar aç iken alındı. Ayrıca, trombosit parametrelerinin zamansal değişimini belirlemek için, antiagregan tedavi bu parametrelere etki ettiğinden dolayı sadece değişik sebeplerle antiagregan tedavi başlanamayan 8 hastada 3., 7., 10., 15., 20. ve taburcu edildikleri günlerde de kan örnekleri alındı. Her hastanın nörolojik muayenesi, ilk kan örneklerinin alınmasıyla eş zamanlı olarak yapıldı. Hastalar, şuur düzeyine ve motor zaafin derecesine göre de 3 gruba ayrıldılar:

1. Hemiparezili şuur açık;
2. Hemiplejili şuur açık;
3. Hemiplejili / hemiparezili şuur bozuk (stupor ve da koma) olan hastalar.

Hastaların 7'si strok gelişiminden sonraki 3. gün ile 20. gün arasında farklı tarihlerde ortalama 9 gün içinde öldüler. Geri kalan hastalar stroku takiben 27.2 ± 11.2 gün izlenerek taburcu edildiler. Bütün hastalar taburcu edilmeden önce tekrar nörolojik muayeneden geçirildiler ve Rankin sakatlık skalası'na göre (9) skorlandırılarak (Rss.) 2 gruba ayrıldılar:

1. İyi prognozlu: Günlük yaşamsal aktivitelerinde bağımsız veya hafif malül olanlar, yardımsız yürüyebilenler (Rss. 1-3).
2. Kötü prognozlu: Günlük yaşamsal aktivitelerinde tamamen bağımlı, malül ve yardımsız yürüyemeyenler (Rss. 4 - 5).

Trombosit sayısı, trombosit volümü ve hemotokritin (Ht) belirlenebilmesi için EDTA K3 içeren vakumlu tüplere kan örnekleri alındı. Bu parametreler, tam kan sayımı yapılarak tespit edildi (Abbott Diagnostics, Model: CD - 1700). Sonuçlar, Atatürk Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezinde bilgisayar ile Student's t testi ve lineer regresyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 2. İnfarkt Çaplarına Göre Gruplara Ayrılmış Strok Hastalarının OTS ve OTV Değerleri**

İnfarkt çapı	Hasta sayısı (n:40)	OTS $\pm$ SD mm <sup>3</sup>	OTV $\pm$ SD fL
Büyük (> 5 cm)	11	177.810 $\pm$ 23.28 <sup>ab</sup>	11.15 $\pm$ 0.83 <sup>d</sup>
Orta (2.5-5 cm)	15	216.330 $\pm$ 35.80 <sup>c</sup>	9.69 $\pm$ 0.86 <sup>c</sup>
Küçük (<2.5 cm)	14	252.640 $\pm$ 48.93	9.51 $\pm$ 0.60

OTS: Ortalama trombosit sayısı; OTV: Ortalama trombosit volümü; fL: femto Litre

a: İnfarkt çapı orta olan gruplarla karşılaştırıldığında  $p < 0.01$ ; b: infarkt çapı küçük olan grupla karşılaştırıldığında  $p < 0.001$ ; c: infarkt çapı küçük olan grupla karşılaştırıldığında  $p < 0.05$ ; d: infarkt çapı orta ve küçük olan grupla karşılaştırıldığında  $p < 0.001$ ; e: infarkt çapı küçük olan grupla karşılaştırıldığında  $p > 0.05$

### Bulgular

Stroklu hastaların ortalama trombosit sayısı (OTS) ( $218.450 \pm 47.79 \text{ mm}^3$ ), kontrol grubuna göre ( $286.250 \pm 26.95 \text{ mm}^3$ ) anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ). Ortalama trombosit volümü (OTV) ise ( $11.29 \pm 1.29 \text{ fL}$ ) kontrol grubuna göre ( $8.93 \pm 0.93 \text{ fL}$ ) anlamlı olarak yüksekti. Antiagregan tedavi almayan hastalarda trombosit sayıları 3. ve 7. günlerde hala anlamlı olarak düşüktü. Trombosit sayılarının normalleşmesi ortalama 10. günden sonra görüldü ( $289.211 \pm 92.65 \text{ mm}^3$ ). OTV'nün en yüksek değerleri 7. günde gözlemlendi.  $27 \pm 12$  günü kapsayan çalışma süresi içinde OTV'de tedrici bir azalma olmasına rağmen, normal değerlere dönüş gözlenmedi. Hasta grupları arasında Ht değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktu. Stroklu hastaların başlangıçtaki nörolojik durumlarına göre ayrılmış gruplarının OTS ve OTV değerleri tablo 1'de gösterildi. Şuuru bozuk olan hastalar, şuuru açık hemiplejili yada hemiparezili hastalara göre anlamlı olarak daha düşük OTS 'na, daha büyük OTV değerine sahiptiler ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ; ve  $p < 0.001$  sırasıyla). OTS ile OTV arasında negatif bir ilişki vardı (r: -0.55;  $p < 0.001$ ). İnfarkt çaplarına göre gruplara ayrılmış strok hastalarının OTS ve OTV değerleri tablo 2'de gösterildi.

BT'de belirlenen infarkt çapı ile OTS arasında negatif (r: -0.66;  $p < 0.001$ ); OTV arasında ise pozitif ilişki vardı (r: 0.73;  $p < 0.001$ ). Ölen ve Rss 'a göre gruplanan strok hastalarının OTS ve OTV değerleri tablo 3 'de gösterildi. OTS ile Rss arasında negatif (r: -0.71;  $p < 0.001$ ); OTV ile Rss arasında ise pozitif bir ilişki vardı (r: 0.49,  $p < 0.01$ ).

### Tartışma

Bu çalışma, serebral infarktın akut fazında trombosit sayısında anlamlı bir azalışı ve bununla birlikte trombosit volümünde anlamlı bir artışı belirledi. Bu sonuçlar daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu (4,10,11). Trombosit sayılarının normale dönüşü genellikle 10. günden sonra ortaya çıkmaya başladı. Benzer trombosit davranışları akut miyokardiyal infarktüslerden sonra da rapor edilmiştir (12). OTV, ilk 20 gün içinde bir yükselme, çalışmanın sonlarına doğru ise tedrici bir azalma göstermesine rağmen takip süresi içinde normal değerlere hiç inmedi. D'Erasmus ve ark.(4) ise OTV'nün bir aydan daha fazla süreyle yükselmiş

olarak kaldığını ve 45 günlük süreden sonra normal değerlere döndüğünü rapor ettiler. Keza, Uchiyama ve ark.(13) da serebral infarkt sonrası dolaşımdaki megatrombositlerin 1. haftadan 4. haftaya kadar artış gösterdiklerini belirlediler. Trombosit sayısında azalış ve bununla birlikte OTV'de artış, infarkt sahasında trombosit tüketiminin arttığı hipoteziyle açıklanmaya çalışılır. Nitekim, bu hipotezi destekleyen gözlemler vardır. Daha büyük trombositlerin daha aktif oldukları bilinen bir gerçektir (14). Özellikle bu trombositler, artmış trombosit kümeleşme yeteneği (15) ile artmış serotonin geri-alınımı ve salınımı (16) gösterirler. Trombosit kaybına ya da trombosit tüketiminin artışına bağlı trombositopenik hastalarda, kemik iliği yetmezliğine bağlı olanlardan daha yüksek OTV değerlerinin gözlenmesi bu artışın trombosit tüketiminden kaynaklandığını düşündürmektedir (17). Nitekim, morfolojik görünümün hipoplastik yada deprese kemik iliği göstermediği durumlarda trombosit sayısı ve OTV arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca, bir çalışmada deneysel serebral iskeminin trombosit kümeleşmesine yol açtığı; fokal iskeni meydana getirilmiş köpek modelinde yapılmış diğer bir çalışmada ise düşük serebral kan akımlı bölgelerde diffuz ve belirgin trombosit kümelerinin oluştuğu rapor edilmiştir (4). Trombosit sayılarının kısa sürede normalleşmesi (bizim çalışmamızda 10. günden itibaren) ve OTV'nün ise uzun süre yüksek kalışı uzamış trombosit aktivasyonu ile ilgili olabilir. Ancak, infarkt sahasında trombosit birikimine bağlı olarak, büyük hacimli genç trombositlerin eskilerin yerini sürekli alması da bu konuda etkili olabilir. Bu görüş, OTV'nün kısa sürede en yüksek değere yükselmesi gözlemiyle desteklenmiştir. Nitekim, D'erasmo ve ark.(4) OTV'nün en yüksek değere çıkışını 8. günde gözlediler. Bizim çalışmamızda ise bu 7. günde gerçekleşti. Diğer taraftan, bazı çalışmalarda rapor edildiği gibi (13,19) megatrombositlerin belirlenmesi, trombosit üretiminin arttığının indirekt bir göstergesidir. Bu çalışmanın sonuçları, serebral infarkt sonrası muhtemelen iskemik sahada lokal trombosit birikimi ya da tüketiminin artmasına bağlı olarak, periferik kanda trombosit sayısının azaldığını ve bunun da

**Tablo 3. Prognozlarına Göre Gruplara Ayrılmış Strok Hastalarının OTS ve OTV Değerleri**

Prognoza göre hasta grubu	Hasta sayısı (n: 40)	OTS ±SD mm <sup>3</sup>	OTV ± SD fL
Ölen	7	170.280±25.72 <sup>ab</sup>	11.45±0.44 <sup>bc</sup>
Kötü prognozlu (Rss <sub>s</sub> 4-5)	16	203.250±29.76 <sup>b</sup>	10.17±0.89
İyi prognozlu (Rss <sub>s</sub> 1-3)	17	252.580±44.78	9.31±0.54 <sup>c</sup>

OTS: Ortalama trombosit sayısı; OTV: Ortalama trombosit volümü; fL :femto Litre.

a: kötü prognozlu grupla karşılaştırıldığında p < 0.05;

b: iyi prognozlu grupla karşılaştırıldığında p < 0.001

c: kötü prognozlu grupla karşılaştırıldığında p < 0.01;

hem hastalığın ağırlığı hem infarkt çapının büyüklüğü ile ilişkili olduğunu gösterdi. Gerçekten de ölen hastalar, yaşayanlara; hemiplejili/hemiparezili şuru bozuk hastalar, hemiplejili/hemiparezili şuru açık olan hastalara; infarkt çapı büyük olan hastalar, infarkt çapı küçük olan hastalara göre daha düşük trombosit sayılarına sahiptiler. Bu sebepten dolayı, serebral infarktli hastalarda trombosit sayısının düşüşünün, ne büyüklükte infarkt geliştiğinin (küçük, orta, büyük), kötü bir prognoz ve strok ile ilişkili mortalitenin işaretçisi olabileceği kanısındayız.

#### Kaynaklar

- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. N Engl J Med. 1986; 314:488-500.
- Martin JF, Plump J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. Br Med J; 1983; 287: 456-459.
- Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J; 1983; 287:449-451.
- D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnolic E, Vecci E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebellar infarction. J Intern Med. 1990; 227:11-14.
- Toghi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. Strok. 1991; 22:17-21.
- D'Erasmus E, Acca M, Pisani D, Spagna G, Volpe M. Acute platelet changes in transient ischaemic attacks and in stroke. In: Program and Abstracts of the International Stroke meeting. May 1993; Geneva, Switzerland. Abstract.
- Martin JF, Bark PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet 1991; 338:1409-1411.
- Pozzilli C, Lenzi GL, Argentino C, Bozzao L, Rasura M, Giubilei F. Peripheral white blood count in cerebral ischemic infarction. Acta Neurol Scand 1985; 71:396-400.

- Ad Hoc Committee. Classification of cerebrovascular diseases III. Nationale institute of neurological disorders and stroke. Stroke 1990; 4:637-676
- D'Erasmus E, Aliberti G, Vecci E, Celi FS, Mazzuoli GF. Evaluation of platelet changes in completed ischemic stroke. Ital J Neurol Sci 1988; 9: 573-577.
- D'Erasmus E, Acca M, Pisani D, Volpe MS. Neurological state, infarct size and clinical outcome are related to early platelet count decrease in stroke. Gerontology 1993;39:276-279.
- Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. BR Med J 1983;287:449-451.
- Uchiyama S, Taceuchi M, Osawa M. Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. Stroke 1983; 14:511-517.
- Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. Correlation of platelet function with platelet volume. Blood 1978; 51:307-316.
- Manucci PM, Sharp MV. Platelet volume and shape in relation to aggregation and adhesion. Br J Haematol 1967; 13: 604-607.
- Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulation: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. Br J Haematol 1982; 50:509-519.
- Nelson RB, Kehl D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. Cancer 1981; 48:954-956.
- Jansson L. Relationship of mean platelet volume to platelet count in morphologic evaluation of thrombopoiesis. Scand J Haematol 1985 ;35: 363-366
- Garg SK, Amarosi EL, Karpatkin S. Use of megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. N Engl J Med 1971;284: 11-17.

#### Yazışma Adresi

Y.Doç.Dr. Orhan DENİZ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim  
Dah. 25240 Erzurum