

MPV Değerinin Ankilozan Spondilitli Hastalarda Enflamasyon Belirteci Olarak Değerlendirilmesi

Evaluation of MPV Value as an Inflammatory Marker in Patients with Ankylosing Spondylitis

Derya Koçer* **Fatma Mutlu Sarıgüzel**** **Emel Güler***** **Çiğdem Karakükcü***
Serap Tomruk Sütbeyaz*** **Ahmet Gödekmerdan******

- * Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Kayseri, Türkiye
 ** Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye
 *** Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Kayseri, Türkiye
 **** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji-İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Başvuru Tarihi: 11 Haziran 2014

Kabul Tarihi: 24 Temmuz 2014

Bu çalışma 27-30 Nisan 2014 tarihinde, Antalya'da düzenlenen II. Uluslararası Moleküler İmmunoloji & İmmunogenetik Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS) primer olarak iskelet sistemini, periferik eklemleri ve ekstra artiküler yapıları etkileyen kronik, enflamatuar bir hastalıktır. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut faz yanıtını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan belirteçlerdir, ancak enflamasyondan dışında birçok faktörden etkilenirler. Ortalama trombosit volümü (MPV) subklinik enflamasyonu gösteren basit bir belirteçtir. Bu çalışmada AS' li hastalarda klinik aktiviteyi gösteren Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile MPV arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 37 hasta (16 aktif, 21 inaktif) dahil edildi. AS' li hastaların klinik aktivitesi BASDAI skoru kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda ESR, CRP, MPV ve rutin tam kan sayımı (TKS) parametreleri değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 25 sağlıklı birey kontrol grubu olarak kullanıldı.

Bulgular: Hastaların nötrofil ve trombosit sayıları ile MPV, ESR, CRP değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Aktif AS grubunda inaktif gruba göre anlamlı şekilde yüksek trombosit, ESH ve CRP değerleri tespit edildi ($p < 0.05$). MPV aktif grupta inaktif gruba göre anlamlı şekilde düşüktü (8.95 ± 0.90 ve 10.11 ± 0.90 , $p < 0.05$, sırasıyla).

Sonuç: Bulgularımıza göre, MPV, AS hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlıdır ve CRP ve ESH sonuçlarının değerlendirilmesinde doğrulama testi olarak yararlı olabilir.

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit; ortalama trombosit hacmi; enflamasyon

ABSTRACT

Objective: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease involving primarily the skeletal system, the peripheral joints and extra-articular structures. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are commonly used assays for measuring acute phase response, but CRP and

ESR are influenced by several factors unrelated to inflammation. Mean platelet volume (MPV) is a simple marker of subclinical inflammation. In this study, we aimed to investigate the correlation between MPV and clinical activity indices, namely Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with AS.

Materials and Methods: Thirty-seven AS patients (16 active, 21 inactive) were enrolled in the study. Disease activity was determined by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score in AS patients. ESR, CRP, MPV and other CBC parameters were evaluated. Age and gender- matched 25 healthy subjects were used as the control group.

Results: Neutrophil and platelet counts, and MPV, ESR, CRP values were significantly higher in patients with AS than the controls ($p<0.05$). Significantly higher platelet, ESR and CRP values were found in the active AS group ($p<0.05$). MPV was significantly lower in active group than inactive group (8.95 ± 0.90 vs 10.11 ± 0.90 , respectively).

Conclusion: Our results suggest that MPV may be useful in the assessment of the disease activity and as a confirmatory test for CRP and ESR results in patients with AS.

Key words: Ankylosing spondylitis; mean platelet volume; inflammation

GİRİŞ

Ankilozan Spondilit (AS) başlangıçta sakroiliak eklemleri ve daha sonra kademeli olarak omurgayı etkileyen kronik, enflamatuar bir hastalıktır. AS, % 0.1-0.9 tahmini prevalansı ile enflamatuar artritin en yaygın nedenlerinden biridir (1).

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), güvenilirliği ve maliyet etkinliğinden dolayı akut faz yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılan belirteçlerdir (2-4). Akut faz reaktanı olarak sıkça kullanılmalarına ve AS'de hastalık aktivitesini yansıtmalarına rağmen, CRP ve ESH'in enflamasyon belirteci olarak bazı dezavantajları mevcuttur. CRP ve ESH'nin enflamasyondan bağımsız olarak, yaş, cinsiyet, anemi, böbrek yetmezliği gibi bazı durumlardan etkilendiği gösterilmiştir (3, 5, 6).

Ortalama trombosit volümü (MPV) tam kan sayımı analizörlerinde, rutin tam kan sayımı (TKS) testinin bir parçası olarak çalışılmaktadır ve trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermek için kullanılan yaygın bir belirteç konumundadır (7,8). Son yıllarda MPV'nin farklı enflamatuar hastalıklarda, enflamasyon belirteci olarak da kullanılabilceği bildirilmiştir. Literatürde MPV'nin enflamatuar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (9-11).

Bu çalışmada AS'li hastalarda klinik aktiviteyi gösteren Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile MPV arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine Aralık 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında başvuran 37 AS'li hasta (23 erkek, 14 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastalar modifiye New York tanı kriterleri doğrultusunda seçildi (12). Bütün hastalarda TKS, CRP ve ESH ölçümleri yapıldı. Nöroendokrin bozukluk, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, sistemik steroid kullanımı, sigara ve alkol kullanımı ile enfeksiyonu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Yerel etik kurul onayı ile çalışmaya katılacak tüm hastalar bilgilendirilip onamları alındı.

Hastalar CRP ve ESH değerlerine göre aktif ($n=16$) ve inaktif ($n=21$) olmak üzere iki gruba ayrıldı. CRP >5 mg/L ve ESH >20 mm/s olan değerler hastalığın aktif evre göstergesi olarak kabul edildi. AS'li hastaların klinik aktivitesi BASDAI kullanılarak değerlendirildi (13). Yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 25 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi.

Hasta ve kontrol grubundan CRP için jelli düz tüplere, ESH ve TKS ölçümleri için K₃EDTA içeren 4 mL'lik tüplere (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) örnekler alındı. CRP ölçümleri nefelometrik olarak (Siemens BN II), ESH Westergren yöntemi ile (Alifax), TKS'ları ise akım sitometri tekniği (Mindray BC 6800) ile çalışıldı. MPV değerleri TKS ölçümlerinin bir parçası olarak EDTA'lı numunelerde analiz edildi. Bütün numunelerde TKS ölçümleri, örnek alınımından sonraki iki saat

içinde yapıldı. Dolayısıyla, EDTA kaynaklı MPV interferansının hasta ve kontrol grubunda en az düzeyde ve benzer olması sağlandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistiksel analiz programı ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılmasında Student's *t*-test kullanıldı. Değişkenler arasında korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ kabul edildi ve bulgular ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ile laboratuvar sonuçları Tablo I'de verilmiştir. Beklendiği üzere

CRP ve ESH seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). AS'li hastaların nötrofil ve trombosit sayıları ile MPV değerlerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo I) ($p < 0.05$).

AS'li hastalar aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Tablo II'de görüldüğü gibi, aktif hasta grubunda trombosit, ESH, CRP ve BASDAI skorları inaktif hasta grubundan anlamlı şekilde yüksek iken ($p < 0.05$), MPV değerlerinin aktif hasta grubunda inaktif hasta grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (8.95 ± 0.90 ve 10.11 ± 0.90 , sırayla) ($p < 0.001$).

Hasta grubunun klinik aktivitesini gösteren BASDAI ile ESH, CRP ve MPV arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo I. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	AS (n=37)	Kontrol (n=25)	p değeri
Yaş (yıl)	36.5 \pm 12.8	41.7 \pm 13.6	0.133
Cinsiyet (K/E)	14/23	13/12	0.277
ESH (mm/s)	8.0 (2.0-70.0)	5.0 (2.0-14.0)	0.007
CRP (mg/L)	7.7 (3.0-65.7)	3.6 (2.0-5.0)	0.002
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.4 \pm 2.2	7.4 \pm 1.7	0.069
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.5 \pm 1.8	4.5 \pm 1.4	0.027
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.2 \pm 0.6	2.1 \pm 0.6	0.874
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	294.8 \pm 70.7	246.6 \pm 57.8	0.006
MPV (fL)	9.6 \pm 1.1	8.8 \pm 0.8	0.004

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP: C Reaktif Protein
MPV: Ortalama Trombosit Volümü

Tablo II. AS'li hastaların klinik aktivitelerine göre karşılaştırılması

	Aktif AS (n=16)	İnaktif AS (n=21)	p değeri
Yaş (yıl)	39.1 \pm 13.9	34.5 \pm 11.9	0.289
Cinsiyet (K/E)	5/11	9/12	0.485
ESH (mm/s)	30.5 \pm 22.0	6.5 \pm 5.3	< 0.001
CRP (mg/dL)	28.1 \pm 16.3	4.4 \pm 2.2	< 0.001
BASDAI puanı	7.12 \pm 1.54	4.61 \pm 1.84	< 0.001
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.0 \pm 2.4	8.0 \pm 1.9	0.180
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.0 \pm 1.9	5.1 \pm 1.6	0.105
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.1 \pm 0.7	2.2 \pm 0.5	0.543
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	332.2 \pm 65.8	266.4 \pm 61.6	0.004
MPV (fL)	8.9 \pm 0.9	10.1 \pm 0.9	< 0.001

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP: C Reaktif Protein
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
MPV: Ortalama Trombosit Volümü

TARTIŞMA

Tam kan sayımı AS' nin tanı ve takibinde sıklıkla kullanılır. MPV, rutin TKS ölçümlerinin ek maliyet ve çalışma gücü gerektirmeyen bir bileşenidir. MPV empedans teknoloji sistemlerinde, dönüştürülmüş log normal trombosit volümlerinin geometrik ortalamasıdır (9, 14, 15). Çalışmamızda AS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek MPV değerleri gözlenmiştir.

AS kemik iliğinde özellikle trombosit yapım sürecini etkileyerek MPV'yi değiştirebilir. Enflamatuar hastalıkların hematopoezis üzerine çeşitli etkileri bildirilmiştir. Bu etkiler klinik olarak en çok anemi ve trombositoz şeklinde ortaya çıkar (16,17). Literatürde, anemi ve trombositoz şiddetinin bazı enflamatuar hastalıkların klinik aktivitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (17,18). Bu hematopoietik bozuklukların, özellikle de trombositozun, proenflamatuar sitokinler ve bir takım büyüme faktörleri aracılığı ile ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (16-19).

Enflamasyonun trombositler için önemli bir uyarıcı olduğu bilinmektedir. Proenflamatuar sitokinlerden, özellikle interlökin-6 (IL-6) enflamatuar artritlerin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (17-19). Bununla birlikte, artmış IL-6 seviyelerinin trombosit üretimini uyarabileceği ve kemik iliğinden büyük hacimli trombositlerin salınımına neden olabileceği ileri sürülmüştür (20). Bu nedenle, çalışmamızda AS'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunan MPV değerlerinin dolaşımda genç trombositlerin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda AS'li hastalarda klinik aktiviteyi belirlemek için CRP, ESH ve BASDAI kullanıldı. Bu belirteçler aktif hasta grubunda inaktif hastalara göre daha yüksek bulundu (Tablo II). Ayrıca aktif hasta grubunda, inaktif hastalara göre trombosit sayısının daha yüksek olduğu görülürken, MPV değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Hasta grubunun klinik aktivitesini gösteren BASDAI ile ESH, CRP ve MPV değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Bizim çalışmamızı destekler şekilde, Kısacık ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları bir ara-

tırmada tedavi almayan, yüksek BASDAI skoru ve yoğun enflamatuar yanıtı sahip AS'li hastaların MPV değerlerinin daha düşük olduğu saptanmış, ayrıca MPV ile hastaların BASDAI skorları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (21). Literatürde ileri derecede enflamatuar yanıtı sahip romatoid artritli hastalarda MPV düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiş ve bu durumun trombositlerin enflamasyon alanındaki (damar duvarı ve sinoviyal membranlar) yoğun tüketiminden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Büyük trombositler daha reaktifler; küçük trombositlere göre granül içerikleri daha yoğun olduğundan, daha fazla sitokin ve tromboksan A₂ üretirler ve enflamasyonun akut evresinde bunlara ihtiyaç artar (22). Ayrıca proenflamatuar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının aşırı üretiminin, megakaryopoezis sürecini etkileyerek, sonradan kemik iliğinden küçük hacimli trombositlerin salınmasına ve böylece trombosit büyüklüğünün azalmasına sebep olabileceği de ileri sürülmüştür (8).

Fizyolojik olarak ve birçok patolojik durumda trombosit sayısı ile MPV arasında sıklıkla gözlenen bu ters ilişki, dolaşımdaki trombosit kütlelerini sabit tutarak hemostazı sağlama eğilimini yansıtmaktadır (23). Bu zıt ilişkinin genellikle, trombosit yapımının uyarılarak dolaşımdaki trombosit sayısının arttığı; ancak büyük hacimli trombositlerin enflamasyon bölgesine göç ederek bu bölgelerde tüketildiği enflamatuar hastalıklarda görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca, defektif trombopoiezis, artmış yıkım ve dolaşımdaki trombositlerin reaktif maddelerden zengin ortamda şişmesi gibi durumlar da trombosit sayısı ile MPV arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Bir başka çalışmada ise, bu farklılığın nedeni, trombosit sayısı ile MPV'nin çoklu ve değişken faktörler tarafından ve birbirinden bağımsız olarak belirlenmesine bağlanmıştır (24).

Literatüre bakıldığında, yüksek ve düşük dereceli enflamatuar hastalıklarda, MPV değerlerinin sistemik enflamasyonun yoğunluğuna bağlı olarak değiştiği, ancak sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. MPV'nin ülseratif kolit, crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi birçok

enflamatuar hastalıkla ilişkisi incelenmiştir (9-11). Bu çalışmada, MPV ile hasta grubunun klinik aktivite belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen, AS'in değerlendirilmesinde MPV'nin yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, MPV gelişmiş ya da pahalı bir teknoloji gerektirmeyen basit bir belirteçtir ve her TKS ölçümünde MPV değerleri belirlenmektedir. MPV, AS'li hastalarda klinik aktivitenin bir bakışta değerlendirmesini sağlamada ve CRP ve ESH için bir doğrulama testi olarak yararlı olabilir. Ancak daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology, 13th edn. Vol.1. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997. p.1197-208.
- Wollheim FA. Markers of disease in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12(3): 200-4.
- Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. South Med J 2005; 98(2): 185-91.
- Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. J Clin Lab Anal 2000; 14(6): 305-13.
- Kavanaugh A. The role of the laboratory in the evaluation of rheumatic diseases. Clin Cornerstone 1999; 2(2): 11-25.
- Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. South Med J 2005; 98(7): 704-11.
- Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? Am J Clin Pathol 2002; 118(5): 787-93.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7(2): 157-61.
- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. Curr Pharm Des. 2011; 17(1): 47-58.
- Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy. Rheumatol Int. 2010; 30(8): 1125-9.
- Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. Platelets. 2010; 21(2): 122-5.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27(4): 361-368.
- Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology (Oxford). 1999; 38(9): 878-82.
- Park Y, Schoene N, and Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets, 2002; 13(5-6): 301-6.
- Bancroft, AJ, et al. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. Platelets, 2000; 11(7): 379-87.
- Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2002; 31(5): 251-9.
- Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. Haematologica 1997; 82(3): 375-81.
- Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2003(2); 23: 49-60.
- Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(3): 277-81.
- Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 2001; 98(9): 2720-2755.
- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk M.A, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008; 75(3): 291-294.
- Gasparyan AY, Sandoo A, Kalinoglou AS, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. Rheumatol Int 2010; 30(8): 1125-1129.
- Thompson CB. From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? Prog Clin Biol Res 1986; 215: 361-71.
- Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. Blood 1988; 72: 1-8.

Yazışma adresi:

Derya Koçer
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya, Kayseri, Türkiye
E-posta: ayder78@yahoo.com
