

Trombositopenili hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğunun klinik öneminin araştırılması

Investigating the clinical significance of platelet function disorder in patients with thrombocytopenia

Mehmet Can Uğur,¹ Fatma Demet İnce,² Hayrullah Durak,² Burak Toprak,²
Burcu Bayrak,³ Cengiz Ceylan,¹ Harun Akar¹

¹İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada kliniğimize yatan, farklı etyolojilerde trombositopenisi olan ve kanama diyatezi için kollajen/adenozin difosfat (ADP) ve kollajen/epinefrin kapanma zamanı (KZ) testi uygulanmış olan hastaların klinik bulguları ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Ocak 2015 - Kasım 2015 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılan 42 hastanın (19 erkek, 23 kadın; ort. yaş 67.8±1.6 yıl; dağılım 30-98 yıl) verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların trombosit sayısı ile demografik ve laboratuvar verileri arasında anlamlı ilişki yoktu. Kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin KZ değerleri trombosit sayısı ile ters orantılıydı. Hastalar kanama bulgusu ve tanılarına göre gruplandırıldığında da demografik verileri, laboratuvar testleri ve Platelet Function Analyzer (PFA)-200 KZ değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak hipoalbuminemi ve kollajen/ADP KZ değerlerinin 270 saniyenin üstünde olması mortalite ile ilişkili idi. Hastaların PFA-200 KZ değeri ile hipoalbuminemi ve diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Trombositopeni varlığında, kollajen/ADP KZ değeri 270 saniyenin üzerinde ise trombosit sayısına bakılmaksızın trombosit işlevlerinin restorasyonu önemli olacaktır. PFA-200 KZ değerleri ve hipoalbumineminin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak KZ ile albumin değeri arasında istatistiksel anlamlılık olmaması, PFA-200 KZ değerinin iyi bir akut faz reaktanı olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Kollajen/adenozin difosfat; kollajen/epinefrin; trombositopeni.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to compare the clinical findings and laboratory values of patients hospitalized in our clinic with thrombocytopenia of different etiologies and who were performed closure time (CT) tests of collagen/adenosine diphosphate (ADP) and collagen/epinephrine for bleeding diathesis.

Patients and methods: Data of 42 patients (19 males, 23 females; mean age 67.8±1.6 years; range 30 to 98 years) who were hospitalized in our clinic between January 2015 and November 2015 were retrospectively analyzed.

Results: There was no significant relationship between patients' platelet count and demographic and laboratory data. Collagen/ADP and collagen/epinephrine CT values were inversely proportional to the number of platelets. There was no significant relationship between demographic data, laboratory tests and the Platelet Function Analyzer (PFA)-200 CT values when patients were grouped according to bleeding finding and diagnosis. However, hypoalbuminemia and collagen/ADP CT values above 270 seconds were associated with mortality. There was no significant relationship between patients' PFA-200 CT value and hypoalbuminemia and other laboratory findings.

Conclusion: Restoration of platelet functions will be important regardless of the number of platelets when the collagen/ADP CT value is above 270 seconds in the presence of thrombocytopenia. PFA-200 CT values and hypoalbuminemia were found to be associated with mortality. However, the lack of statistical significance between CT and albumin levels suggests that PFA-200 CT value may not be used as a good acute phase reactant.

Keywords: Collagen/adenosine diphosphate; collagen/epinephrine; thrombocytopenia.

Geliş tarihi: 08 Aralık 2015 **Kabul tarihi:** 01 Ocak 2016

İletişim adresi: Dr. Mehmet Can Uğur, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 35120 Tepecik, İzmir, Türkiye.

Tel: 0505 - 886 11 26 e-posta: med.can@hotmail.com

Trombositler, primer hemostazda görev alan temel elemanlardır. Trombosit sayısının 150.000/uL'nin altına düşmesi trombositopeni olarak tanımlanır. Trombositopeni varlığında trombosit fonksiyonlarının bozulmasıyla da kanama riskinde artış olur.^[1]

Platelet Function Analyzer (PFA)-100 (Dade Behring, Marburg, Germany), trombosit fonksiyonlarını kantitatif olarak *in vitro* ve hızlı bir şekilde ölçebilen bir cihazdır.^[2] PFA-200 ise PFA-100'ün yeni bir versiyonudur.^[3] PFA-200 cihazı, kollajen/epinefrin veya kollajen/adenozin difosfat (ADP) ile kaplanmış ince bir membran içerir. Bu membran içinden kan akımı geçirildiğinde trombositlerde adezyon aktivasyon ve agregasyon meydana gelmesiyle bir tıkaç oluşur. Bu tıkaçın membranı kapatma süresi "closure time (CT)" olarak adlandırılır.^[4,5]

Literatürde trombositopeni varlığında trombosit fonksiyon bozukluğunun, trombosit sayısı, prognoz, kanama bulguları ve laboratuvar ilişkisini karşılaştıran yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda kliniğimize yatan, farklı etiolojilerde trombositopenisi olan ve kanama diyatezi için trombosit fonksiyon (PFA-200 kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin CT) testi çalışılmış olan hastaların retrospektif olarak klinik bulgu ve laboratuvar değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2015 - Kasım 2015 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde servise yatırılarak izlenen hastalardan trombositopenisi olan ve kanama diyatezi açısından PFA-200 trombosit fonksiyon testi çalışılmış olan 42 hasta (19 erkek, 23 kadın; ort. yaş 67.8±1.6 yıl; dağılım 30-98 yıl) retrospektif olarak tarandı. Hastalar trombosit sayılarına göre 10.000-25.000/uL (1. grup), 25.000-50.000/uL (2. grup), 50.000-100.000/uL (3. grup) olmak

üzere üç gruba, patogeneze göre trombosit destrüksiyonu ve kemik iliği süpresyonu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Karaciğer fonksiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu, antikoagülan, antiagregan ve kanama diyatezine neden olabilecek başka ilaç kullanımı, trombosit transfüzyonu öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma protokolü hastanenin Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş hasta onamı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

Hastaların demografik verileri, kanama bulgusu varlığı, hemogram (LH 780, Beckman Coulter Inc., Ireland) ve biyokimyasal parametrelerinden (AU5800, Beckman Coulter Inc., USA) kalsiyum, fosfor, albumin, ürik asit, tiroid stimüle edici hormon (TSH), B12 vitamini ve folik asit test sonuçları elde edildi. Trombosit fonksiyon testleri, kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin kitleri kullanılarak PFA-200 (INNOVANCE PFA-200 System, Siemens Healthcare Global, Marburg, Germany), cihazı ile çalışılan ve sonuçları CT birimi olarak verilen hasta verileri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler trombosit sayılarına, patogeneze ve mortalite varlığına göre karşılaştırıldı. Elde edilen veriler SPSS 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanılarak Student t-test yöntemiyle değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalar trombosit sayısına göre gruplandırıldığında 1. grupta bir hasta, 2. grupta 14 hasta, 3. grupta ise 26 hasta yer aldı. Takip sırasında 1. grupta bir, 2. grupta iki ve 3. grupta dört olmak üzere toplam yedi hastada kanama bulgusu saptandı (Tablo 1). Gruplar kanama bulgusu, demografik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin CT

Tablo 1. Hastaların trombosit sayısına göre gruplandırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	
Hasta sayısı	1		14		26		
Kanamalı hasta	1		2		4		
Adenozin difosfat (sn)		298.0±0		272.3±56.2		202.8±79.1	0.020
Epinefrin (sn)		299.5±0		247.1±48.1		210.2±78.4	0.026

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

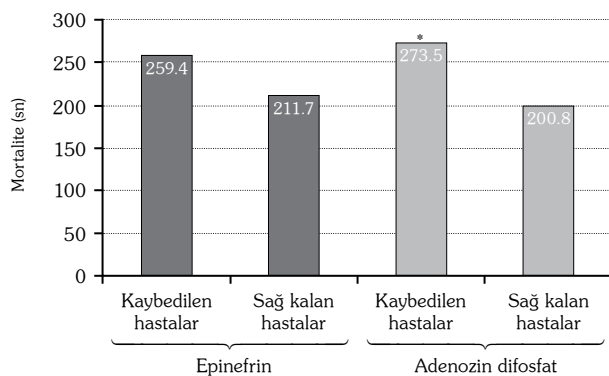
değerinin trombosit sayısı ile ters orantılı olarak uzadığı görüldü.

Kanama bulgusu varlığı ile trombosit sayısı, kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin CT değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi. Demografik ve diğer laboratuvar bulgularıyla da anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalar tanılarına göre gruplandırıldığında 19 hastada solid organ malignitesi, dokuz hastada hematolojik malignite ve 14 hastada immün yıkım nedeniyle trombositopeni olduğu görüldü. Solid organ maligniteli hastalardan altısında, hematolojik maligniteli hastaların ise birinde kanama bulgusu varken immün trombositopenili hastalarda kanama bulgusu yoktu.

Hastalar trombositopeninin meydana geldiği patogeneze göre gruplandırıldığında 28'inde kemik iliğinde supresyona, 14'ünde ise destrüksiyona bağlı trombositopeniye rastlandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında, kanama bulgusu olan yedi hastanın tamamı kemik iliği supresyonuna bağlı trombositopeni olan gruptaydı. Kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin CT değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Hastaların diğer demografik ve laboratuvar bulguları arasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Kaybedilen 12 hastanın 11'i kemik iliği supresyonu nedeni ile kaybedilmişti ve beşinde kanama bulgusu vardı, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.006$). Trombosit sayısı ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Kaybedilen hastalarda kollajen/ADP CT değeri, sağ kalanlara göre daha fazla uzamıştı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 1). Kollajen/epinefrin CT değerinde ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Laboratuvar veri-



Şekil 1. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların ortalama bilgisayarlı tomografi değerleri açısından karşılaştırılması. * $p=0.007$.

lerinden albumin değeri ölüm ile anlamlı bulundu ($p=0.004$) (Şekil 2).

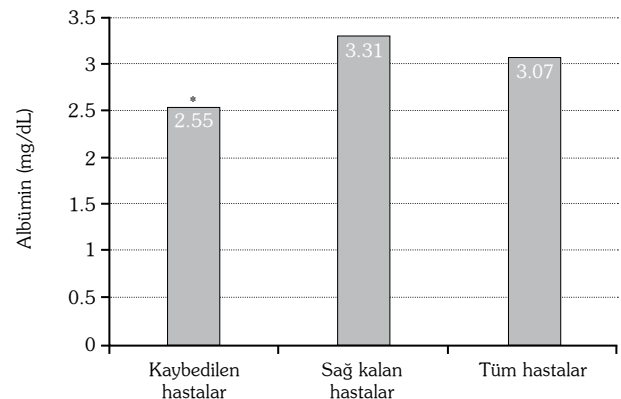
TARTIŞMA

Trombositler, vasküler hasarların onarımı, tümör metastazı, konak savunması, enflamasyon, ateroskleroz gibi çok çeşitli süreçlerin meydana gelmesinde rol oynarlar.^[6-8] Biz de çalışmamızda trombositlerin sayısındaki azalma ile birlikte meydana gelen fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu hemostatik sorunların sonuçlarını değerlendirdik.

PFA-200 trombosit fonksiyon analiz cihazı ile çalışılan kollajen/epinefrin ve kollajen/ADP CT, günümüzde kanama zamanı testine alternatif, hızlı, kolay ve duyarlı trombosit fonksiyon testleridir.^[9] Von Willebrand hastalığı (vWH),^[10] Glanzman trombastenisi,^[11] Bernard Soulier sendromu^[12] gibi trombosit doğuştan veya akkiz trombosit hastalıklarının tanısında sıkça başvurulmaktadır. Ayrıca antitrombosit tedavide kullanılan asetil salisilik asit, klopidogrel, tiglopidin gibi ilaçların etkinliklerinin etkilerini değerlendirmede de kullanılmaktadır.^[13]

Trombosit sayısının 100.000/uL ve hematokrit %25'in altında ise CT uzar.^[14] Çalışmaya alınan hastaların tamamında hematokrit %25'in üstünde idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kanama diyatezine neden olabilecek başka ilaç kullanımı, trombosit transfüzyonu öyküsü olması gibi trombosit fonksiyonlarını etkileyecek durumlar bulunmamaktaydı.

Genel olarak, trombosit sayısındaki azalma ile CT değerinde zıt bir ilişki olduğu bilinmektedir.^[15] Bizim çalışmamızda trombosit



Şekil 2. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların ortalama albumin değerleri açısından karşılaştırılması. * $p=0.004$.

sayısına göre oluşturulan gruplarda benzer sonuçlar elde edildi. Bununla birlikte, kanama bulgusunun varlığı, hastaların tanılarına ve trombositopeninin olduğu patogeneze göre karşılaştırıldığında grupların kollajen/ADP ve kollajen/epinefrin CT değerlerinde anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda trombosit sayısından bağımsız olarak kollajen/ADP CT değerinin 273 saniyenin üzerinde mortalite ile anlamlı ilişkisinin saptanması dikkat çekiciydi çalışmamızda ayrıca mortalite, kanama bulgusu ve hipoalbuminemi ile de ilişkili bulundu.

Ziegler ve ark.,^[16] periferik arteriyel oklüzyon hastalığı olan ve asetil salisilik asit kullanan hastalarda sistemik enflamasyon ile PFA-100 ilişkisini incelemişler; CRP artışı olan ve olmayan hastalarda kollajen/epinefrin CT değerleri açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Ziegler ve ark.,^[16] PFA-100 sisteminin klinik kullanımını sırasında; sistemik enflamasyonun, kollajen/epinefrin CT değerinde majör etkisi olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Sestito ve ark.,^[17] kararlı ve kararsız anjina pektorisi olgularda PFA-100 CT ve CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda bir negatif akut faz reaktanı olan albumin değerinin mortalite ile ilişkili olmasına rağmen, Ziegler ve ark.^[16] ile Sestito ark.nın^[17] çalışmalarını destekler şekilde, PFA-200 CT değerleri ile albümin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptandığı gibi, hastanede yatan hastalarda trombositopeni varlığında PFA-200 ile trombosit fonksiyon testinin çalışılması ve kollajen/ADP CT değerinin 273 saniyenin üzerinde görülmesi durumunda trombosit sayısına bakılmaksızın trombosit işlevlerinin restorasyonunun önemli olacağı kanaatindeyiz. PFA-200 CT değeri ve hipoalbuminemi mortalite ile ilişkili saptamakla birlikte; CT ile albumin değeri arasında istatistiksel anlamlılık olmaması, PFA-200 testinin iyi bir akut faz reaktanı olamayacağını düşündürmektedir. PFA-200'ün mortalite ve sistemik enflamasyonla ilişkisinin değerlendirilmesi için daha fazla hasta sayıları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006;4:312-9.
2. Kundu SK, Sio R, Mitu A, Ostgaard R. Evaluation of platelet function by PFA-100. *Clinical Chemistry* 1994;40:1827-28.
3. Favaloro EJ, Bonar R. External quality assessment/proficiency testing and internal quality control for the PFA-100 and PFA-200: an update. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:239-53.
4. Francis JL. Platelet function analyzer (PFA-100). In: Michelson AD, editor. *Platelets*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 325-35.
5. Harrison P. The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 2005;130:3-10.
6. George JN. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531-9.
7. Katz JN, Kolappa KP, Becker RC. Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness. *Chest* 2011;139:658-68.
8. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med* 2014;276:618-32.
9. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:106-12.
10. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998;91:1325-31.
11. Posan E, McBane RD, Grill DE, Motsko CL, Nichols WL. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost* 2003;90:483-90.
12. Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, et al. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol* 2002;24:225-32.
13. Kottke-Marchant K, Powers JB, Brooks L, Kundu S, Christie DJ. The effect of antiplatelet drugs, heparin, and preanalytical variables on platelet function detected by the platelet function analyzer (PFA-100). *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:122-30.
14. Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, et al. Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul*

- Fibrinolysis 1999;10:25-31.
15. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Ostgaard RA. Characterization of an in vitro platelet function analyzer-PFA-100. Clin Appl Thromb Hemost 1996;2:241-9.
 16. Ziegler S, Alt E, Brunner M, Speiser W, Minar E. Influence of systemic inflammation on the interpretation of response to antiplatelet therapy, monitored by PFA-100. Semin Thromb Hemost 2005;31:416-9.
 17. Sestito A, Sgueglia GA, Spinelli A, Navarese EP, Infusino F, Crea F, et al. Increased platelet reactivity in unstable angina patients is not related to C-reactive protein levels. Platelets 2006;17:336-9.