



Multipl Skleroz Hastalarında Trombosit Endekslerinin ve Klinik Bulgular ile İlişkilerin Değerlendirilmesi

Alevtina Ersoy¹, Ceyda Tanoğlu¹

1 Nöroloji Anabilim Dalı, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan, Türkiye

Geliş: 09.11.2021; Revizyon: 22.01.2022; Kabul Tarihi: 26.01.2022

Öz

Giriş ve Amaç: Multipl skleroz (MS) patogeneğinde trombositlerin rolü, henüz tam olarak aydınlatılmamakta birlikte çeşitli çalışmalarda trombosit aktivitesinin artmış olduğu ileri yöntemlerle gösterilmiştir. Klinik pratikte trombosit aktivitesi ile ilgili bilgi verecek kolay ve hızlı yöntem, trombosit endekslerinin hesaplanması olabilir. Biz bu çalışmada, MS hastalarında trombosit endekslerini ve onların klinik bulgularla ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya, 126 MS hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 127 kontrol birey dahil edilmiştir. Multipl skleroz hastalarının lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit (PLT) sayıları, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), plateletkrit (PCT) ve bu değerlerin oranları kontrol grubundaki veriler ile karşılaştırılmış, MS klinik bulguları ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Multipl skleroz grubunda kontrol grubuna göre lökosit, lenfosit ve nötrofil sayısı düşük, MPV, PDW, PDW/PLT, PLT indeksi, platelet lenfosit oranı (PLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet nötrofil oranı (PNR) değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Tedavi alan MS grubunda lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri MS tedavisi almayan gruba göre anlamlı düşük, PLR ve PNR değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır. MPV, PDW, PDW/PLT, NLR ve PLT indeksi açısından tedavi alan ve almayan MS grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada MS hastalarında trombosit aktivitesinin artmış olduğu, bu aktivitenin hemogramdaki trombosit parametreleri ile tespit edilebildiği ve modifiye edici tedaviden (DMT) etkilenmediği gösterilmiştir. Ayrıca, immünomodulator tedaviye rağmen NLR değerlerinin azalmadığı tespit edilmiştir. Kronik trombosit aktivasyonun ve enflamasyonun olması antiplatelet ilaçlarının kullanımı MS için potansiyel bir tedavi yaklaşımını gerekli kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Trombosit Endeksleri, Trombosit Aktivitesi

DOI: 10.5798/dicletip.1086331

Yazışma Adresi / Correspondence: Alevtina Ersoy, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye e-mail: alevtina_ersoy@hotmail.com

Evaluation of The Platelet Indices In Patients With Multiple Sclerosis and Their Relationship With Clinical Findings

Abstract

Objective: Although the role of platelets in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) has not been clarified yet, some studies have pointed that platelet activity increased in MS patients. Measurement of platelet indices might be an easy and fast method for evaluation of platelet activity. In this study, we aimed to evaluate platelet indices in MS patients and their relationship with clinical findings.

Method: 126 MS patients and 127 age- and sex-matched controls were included. The leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet (PLT) counts, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT), and their ratios of the MS patients were compared to data in the control group, and the relationships with MS clinical findings were evaluated.

Results: While white blood cells counts were lower in the MS group compared to the control group; MPV, PDW, PDW/PLT, PLT index, platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-neutrophil ratio (PNR) values were significantly higher. Leukocyte, lymphocyte, and neutrophil levels were significantly lower, while PLR and PNR values were found to be significantly higher in the treatment group than the non-treatment group. There was no significant difference between the MS groups in terms of MPV, PDW, PDW/PLT, NLR, and PLT index.

Discussion-Conclusion: In this study, it has been shown that platelet activity is increased in MS patients, and it can be detected through platelet parameters in hemogram, and not affected by disease-modifying therapy (DMT). In addition, it was determined that NLR values did not decrease despite immunomodulator treatment. The presence of chronic platelet activation and inflammation makes the use of antiplatelet drugs a potential treatment for MS.

Keywords: Multiple Sclerosis, Platelet Indices, Platelet Activity.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan immün aracılı bir hastalıđıdır¹. Histopatolojik olarak MS, SSS'nin multifokal inflamasyon, demiyelinizasyon, astrogliozis, aksonal/nöronal hasar ve bazı durumlarda remiyelinizasyon gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmalara sahip heterojen bir nörolojik hastalık olarak kabul edilmektedir². MS'te, immün hücreler, özellikle otoreaktif T hücreleri (CD4+, CD8+), SSS'ye göç eder ve fagositik hücreleri (makrofajları) aktive eden proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak, beyaz cevherin inflamasyonuna ve ardından miyelin yıkımına yol açarlar³.

MS'in erken evresinde kan trombositlerinin enflamasyon gelişiminde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir^{4,5}. Multipl skleroz dahil nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklarda trombositler ve lökositler

arasındaki önemli etkileşimi destekleyen çok sayıda veri bulunmuştur⁵⁻⁷. Trombositler, α -granüllerde depolanan, birçok membran reseptörüne bağlanabilen, kan beyin bariyerinin (BBB) geçirgenliğini etkileyen adheziyon moleküllerine sahiptir. Ayrıca, SSS'de yeni nöroinflamatuvar lezyonları oluşturan otoreaktif T hücrelerinin infiltrasyonundan sorumludur⁸. Trombositler zengin bir proinflamatuvar ajan kaynağı olup lökositlerle reseptöre bağımlı etkileşimleri ve başta matriks metaloproteinazlar ve farklı kemokinler olmak üzere biyoaktif mediyatörlerin salınmasıyla inflamasyonu modüle edebilir. Trombositler ve lökositler arasındaki etkileşim, BBB yoluyla artan lökosit alımına ve lökosit ile trombosit granüllerinden proinflamatuvar moleküllerin artan salınımına dayanır. Multipl sklerozda lökositlerin SSS'ye göçü, geçici BBB bütünlük kaybına neden olabilir, bu da hasara ve nöronal ölüme katkıda

bulunur. Trombositler ayrıca, beyin endotelini aktive edebilen ve serebrovasküler inflamasyona yol açan, SSS'ye lökositlerin girişini sağlayan önemli bir IL-1 α kaynağıdır^{4,6,9}. İmmün hücreler ile trombositler arasındaki etkileşim, nöroimmün ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde trombositlerin rolü, MS'te tedavi için yeni hedefler sağlayabilecektir.

İnflamasyonun, trombositlerin yapısı, şekli ve dinamiklerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bahsedilen değişiklikleri tanımlayan trombosit parametreleri: trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve plateletkrittir (PCT). Ortalama trombosit hacmi ve PDW trombosit aktivasyon belirteçleri olarak kabul edilmektedir¹⁰. Trombosit dağılım genişliği, trombosit boyutunun çeşitliliği hakkında bilgi verir, bu nedenle, kemik iliğinden olgunlaşmamış daha büyük trombositlerin salınmasına neden olan trombosit aşırı üretimi durumunda PDW'de bir artış olur. Plateletkrit, trombositlerin kapladığı kan hacmini tanımlayan bir parametredir. Plateletkrit, trombosit kütlesini değişmeden tutarak hemostaz sağlayan bir tür mekanizmanın olabileceği düşünülmektedir ve $PCT = PLT \times MPV / 10.000$ formülü ile hesaplanmaktadır¹¹.

Trombositozu sıklıkla lenfopeni takip eder, bu nedenle trombosit ve lenfosit sayıları trombosit/lenfosit oranı (PLR) olarak hesaplanırsa inflamasyon durumunun değerlendirmesi daha güvenli olur¹⁰. Gerçekten de PLR, inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir inflamatuvar belirteç olarak iyi bir performans göstermiştir¹². Ek olarak, MPV/PLT oranı pulmoner embolide tek başına MPV'den daha büyük bir tanısal değere sahip olduğu ve şiddetli sepsiste mortalite için umut verici bir prognostik belirteç olarak gösterilmiştir^{13,14}.

Multipl sklerozda trombosit parametreleri ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda genellikle PLT, MPV ve PLR

değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir^{15,16}. Multipl sklerozlu hastalarda trombosit endekslerinin, trombosit aktivitesinde değişikliklerinin daha hassas bir göstergenin olabileceğini düşünüyoruz. Bilgilerimize göre, MS hastalarında trombosit endeksleri değerlendirilmemiştir. Retrospektif yapılan bu çalışmada, ilk defa MS hastalarında trombosit aktivitesinin hızlı değerlendirilebilmesi için pratikte kullanılabilecek trombosit endekslerini ve bunların klinik verilerle ilişkisini incelemeyi planladık.

YÖNTEMLER

Ocak-Ekim 2021 tarihleri arasında Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran, tanı aldıkları zaman güncel McDonald kriterleri karşılayan 148 MS hastası nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Platelet aktivitesini etkileyen kortikosteroid, antiplatelet ve antikoagülan grubu ilaçları kullanan, kronik veya akut akciğer, karaciğer, böbrek, hematolojik, kardiyolojik ve serebrovasküler, romatolojik ve onkolojik hastalıkları olanlar, gebe ve emzirenler, son bir ay içinde atak ve enfeksiyon geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Başvuru zamanında enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından enfeksiyon nedeniyle tedavi edilen 9, emziren 2, kardiyoloji uzmanı önerisi ile kronik kardiyovasküler hastalık nedeniyle asetilsalisilik asit kullanan 3, karaciğer enzimlerinin yükselmesi nedeniyle gastroenteroloji tarafından takipte olan 1, son 1 ay içinde MS atağı geçirmesi üzerine pulse IVMP uygulanan 6 ve 1 gebe olmak üzere toplam 22 MS hastası çalışmadan çıkarılmıştır. Multipl skleroz grubuna dahil olan 126 hastanın MS başlangıç yaşı, hastalık süresi, MS tipi, toplam ve yıllık atak sayısı, tedavinin alıp almadığı, kullanılan ilaç sayısı, son kullanılan ilaç, ilk atak bulguları ve EDSS skoru kaydedilmiştir. Herhangi bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan, non-spesifik şikayetler ile polikliniğe gelen kişiler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan demografik veriler (yaş, cinsiyet)

ve hemogram parametreleri (lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, MPV, PCT, PDW) kaydedilmiştir. Bu parametreleri kullanarak MPV/PLT, PDW/PLT, MPV/PCT, PDW/PCT, NLR, PLR, PNR oranları belirlenmiştir. Ayrıca PLT indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır¹⁷
17: PLT indeksi = $MPV \times PDW / PLT \times PCT$

Tüm veriler Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin veri tabanı sisteminden alınmıştır. Çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almıştır (Sayı 10/1, 27/09/2021).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistik analizi IBM SPSS v. 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile yapılmıştır. Veri dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal parametreler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Üç grup arasında karşılaştırma Kruskal Wallis H Testi, iki grup arasında ise Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde elde edilen $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit ve ilgili endeksler ile MS klinik bulguları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Örneklem büyüklüğü, GPower 3.1 (Düsseldorf Üniversitesi; Düsseldorf, Almanya) program ile tip 1 hata seviyesi ve çalışmanın gücü 0.8 olacak şekilde ayarlanmış ve her grupta en az 26 denek olacak şekilde hesaplanmıştır. Post-hoc analiz sonucunda çalışmanın gücü %99 olarak bulunmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya 79 erkek (%31,2) ve 174 (%68,8) kadın olmak üzere toplam 253 kişi katılmıştır. Tüm katılımcılar Multipl Skleroz (MS) ve kontrol olmak üzere 2 grup oluşturmuştur. Kişi sayısı, yaş ve

cinsiyet açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo I). MS grubu oluşturan hastaların klinik özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I: Multipl Skleroz ve kontrol gruplarının sayı, cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırılması.

		Grup		p
		MS	Kontrol	
Kişi sayısı (n)		126	127	
Cinsiyet	Erkek (n (%))	38 (%30,2)	41 (%32,3)	0.72
	Kadın (n (%))	88 (%69,8)	86 (%67,7)	
Yaş (yıl)		39.81 \pm 10.6	39.35 \pm 10.7	0.73

Yas: Ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

Tablo II: Multipl skleroz (MS) grubunun klinik özellikleri.

	Ortalama \pm standart sapma	Ortanca (minimum-maksimum)	
MS süresi (yıl)	10.3 \pm 7.05	9,0 (0-36)	
MS başlangıç yaşı (yıl)	29.8 \pm 8.98	29,0 (12-55)	
ARR	0.37 \pm 0.56	0 (0-2)	
Tedavi süresi (yıl)	8.53 \pm 6.46	8 (0-30)	
İlaç sayısı	2.24 \pm 1.24	2 (1-6)	
Atak sayısı	4.78 \pm 4.28	3 (0-19)	
EDSS	2.38 \pm 2.01	2,0 (0-7,5)	
		n	%
MS tipleri	RRMS	101	80,2
	SPMS	11	8,7
	PPMS	14	11,1
İlk klinik bulgu	Motor	21	16,7
	Duysal	37	29,4
	Optik nörit	25	19,8
	Beyinsapı	11	8,7
	Multisistem	24	19,0
	Ataksi	8	6,3
EDSS	≤ 3	93	73,8
	> 3	33	26,2
Atak sayısı	≤ 3	65	58,5
	> 3	46	41,5
Tedavi	Alan	84	66,7
	Almayan	42	33,3
İlaç sayısı	0	26	20,6
	1	31	24,6
	2	41	32,5
	≥ 3	28	22,3
Kullanılan son ilaç	Glatiramer asetat	14	15,9
	Interferon β	8	9,1
	Teriflunomid	19	21,6
	Dimetilfumarat	13	14,8
	Fingolimod	16	18,2
	Natalizumab	2	2,3
	Okrelizumab	15	17,0
	Azatioprin	1	1,1

ARR: yıllık atak sayısı; RRMS: relapsing-remittingmultipl skleroz; SPMS: sekonderprogresifmultipl skleroz; PPMS: primerprogresifmultipl skleroz; EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği.

Multipl skleroz grubunda lökosit, lenfosit, nötrofil değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük (sıra ile $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.016$), MPV, PDW, PDW/PLT, PLT indeksi, PLR, NLR ve PNR değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur (sırası ile $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.015$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.018$). Trombosit, PCT, MPV/PLT, MPV/PCT ve PDW/PCT açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

MS grubu tedavi alan ve almayan olmak üzere iki ayrı gruba ayırdığımızda elde edilen veriler Tablo III'te gösterilmiştir. Lökosit, lenfosit, nötrofil, MPV, PDW, PDW/PLT, PLT indeksi, PLR, NLR ve PNR değerleri açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmuş olup, PLT, PCT, MPV/PLT, MPV/PCT ve PDW/PCT açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo III: Tedavi alan ve almayan MS ile kontrol gruplarının lökosit, lenfosit, nötrofil, platelet ve ilgili endeksleri açısından karşılaştırılması.

Değer	Grup							p
	MS				Kontrol			
	Tedavi alan		Tedavi almayan		Ortalama ± ss	Ortanca (min-max)		
Ortalama ± ss	Ortanca (min-max)	Ortalama ± ss	Ortanca (min-max)	Ortalama ± ss	Ortanca (min-max)			
WBC (10x9/L)	6.09 ± 1.67	5.85 (3.10-13.20)	7.55 ± 1.78	7.20 (5.20-12.7)	7.59 ± 1.84	7.60 (2.7-12.3)	<0.001	
LYM (x10e3/uL)	1.63 ± 0.70	1.74 (0.28-3.70)	2.17 ± 0.69	2.14 (0.63-3.85)	2.35 ± 0.68	2.27 (0.54-3.99)	<0.001	
NEU (10x9/L)	3.66 ± 1.01	3.61 (1.56-7.34)	4.71 ± 1.38	4.42 (2.63-8.42)	4.44 ± 1.38	4.19 (1.71-8.00)	<0.001	
PLT (x10e3/mL)	259.6 ± 75.7	240.0 (154.0-629.0)	247.5 ± 63.8	237.0 (135.0-413.0)	251.5 ± 55.5	245.0 (145.0-424.0)	0.797	
MPV (fL)	10.7 ± 0.86	10.8 (8.3-12.9)	10.7 ± 0.87	10.7 (8.8-13.0)	10.2 ± 0.87	10.0 (6.9 - 12.5)	<0.001	
PDW (fL)	12.6 ± 2.00	12.5 (7.8-19.6)	13.0 ± 1.97	12.9 (8.8-18.6)	11.7 ± 1.77	11.5 (8.6-16.6)	<0.001	
PCT (%)	0.27 ± 0.07	0.26 (0.17-0.52)	0.27 ± 0.06	0.26 (0.15-0.39)	0.25 ± 0.05	0.25 (0.02-0.08)	0.219	
MPV/PLT	0.044 ± 0.012	0.044 (0.01-0.07)	0.047 ± 0.014	0.045 (0.02-0.08)	0.043 ± 0.012	0.041 (0.02-0.53)	0.124	
PDW/PLT	0.052 ± 0.017	0.051 (0.01-0.10)	0.057 ± 0.019	0.053 (0.02-0.11)	0.049 ± 0.016	0.046 (0.02-0.11)	0.032	
MPV/PCT	41.2 ± 9.52	42.1 (15.9-64.1)	42.8 ± 11.1	41.6 (24.4-74.7)	41.7 ± 9.52	40.4 (23.4-68.8)	0.901	
PDW/PCT	48.6 ± 13.3	47.4 (15.0-84.7)	52.1 ± 15.6	49.4 (24.9-97.3)	48.0 ± 12.8	44.8 (23.9-90.0)	0.273	
PLT indeksi	0.147 ± 0.048	0.141 (0.05-0.33)	0.155 ± 0.049	0.147 (0.07-0.30)	0.138 ± 0.168	0.116 (0.05-1.97)	<0.001	
PLR	211.0 ± 164.5	151.9 (63.2-978.1)	125.1 ± 52.1	109.8 (58.2-282.9)	114.8 ± 38.2	105.6 (50.7-307.4)	<0.001	
NLR	2.88 ± 2.0	2.11 (0.93-11.1)	2.45 ± 1.49	2.0 (1.14-9.81)	2.03 ± 0.93	1.81 (0.89-8.42)	0.005	
PNR	72.0 ± 27.7	68.7 (39.4-204.3)	56.5 ± 21.2	51.9 (24.9-116.0)	61.4 ± 21.1	57.3 (26.5-126.9)	<0.001	

WBC: beyaz kan hücresi (lökosit); LYM: lenfosit; NEU: nötrofil; PLT: trombosit; MPV: ortalama trombosit hacmi; PDW: trombosit dağılım genişliği; PCT: plateletkrit; PLR: trombosit lenfosit oranı; NLR: nötrofil lenfosit oranı; PNR: trombositnötrofil oranı; ss: standart sapma; min-max: minimum-maksimum.

İkili gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında; tedavi alan MS grubunda lökosit, lenfosit ve nötrofil değerleri tedavi almayan MS ve kontrol gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır (tüm gruplar için $p < 0.001$). Aynı değerler açısından tedavi almayan ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.791$, $p = 0.147$, $p = 0.260$).

Tedavi alan ve almayan MS gruplarında MPV, PDW ve platelet indeksi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (tüm gruplar için $p < 0.001$). Bahsi geçen değerleri açısından tedavi alan ve almayan MS grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p = 0.897$, $p = 0.198$, $p = 0.459$). Diğer taraftan, PDW/PLT değerleri açısından tedavi alan MS grubu ile tedavi almayan MS ve kontrol grupları

arasında fark saptanmazken (sırası ile $p = 0.309$, $p = 0.079$), tedavi alan MS grubunda PDW/PLT değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0.018$).

Tedavi alan MS grubunda PLR ve PNR değerleri tedavi almayan MS ve kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır (tüm gruplar için $p < 0.001$). Aynı zamanda tedavi almayan MS ile kontrol grupları arasında bu değerler açısından fark saptanmamıştır (sırası ile $p = 0.361$, $p = 0.192$). Diğer taraftan, NLR değerleri tedavi alan ve almayan MS gruplarında istatistiksel olarak benzer iken ($p = 0.553$), bu iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırası ile $p = 0.003$, $p = 0.039$).

Tedavi alan MS grubunda ilaç sayısı ile lenfosit, MPV/PLT, PDW/PLT ve PDW/PCT değerleri arasında zayıf negatif, ilaç sayısı ile PLT ve PCT değerleri arasında ise zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır (tüm veriler için $p < 0.05$). Atak sayısı, MS başlangıç yaşı, MS süresi, EDSS skoru, ARR, MS türü, tedavi süresi ile lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit ve ilgili endeksleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tedavi almayan MS grubunda atak sayısı, MS başlangıç yaşı, MS süresi, EDSS skoru, ARR, MS türü, tedavi süresi ile lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit ve ilgili endeksleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Multipl skleroz seyrinde kronik inflamasyon ve pro-oksidatif süreçlerin yüksek aktivitesi, aşırı trombosit aktivasyonunun nedeni olarak tanımlanan ana faktörlerdir. Trombositlerin primer biyolojik işlevi hemostazın sağlanmasıyla birlikte, inflamatuvar hastalıklarda da önemi bilinmektedir. Trombositlerin protrombotik ve proinflamatuvar özellikleri MS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir¹⁸.

Yapılan çalışmalarda MS'li hastalarda trombositlerin yüksek düzeyde aktive olduğu gösterilmiştir. Sekonder progresif MS'te (SP MS)

P-selektin ekspresyonu, GP IIb/IIIa aktivasyonu ve platelet mikropartikül oluşumunda artış, dolayısı ile plateletlerin kronik aktivasyonu tespit edilmiştir. Aynı şekilde, relapsing remitting MS (RR MS) tedavisiz stabil olan kişilerde trombosit aktivasyonuna işaret eden P-selektin ekspresyonu, platelet mikropartikül ve platelet ilişkili IgM değerlerinde artış bulunmuştur¹⁹. Dziedzic ve ark., trombositlerin oksidatif/nitrojen hasarının MS'nin patofizyolojisinde rol oynadığı ve SP MS hastalarının psikolojik ve fiziksel durumu ile ilişkili olduğu göstermiştir²⁰. Sekonder progresif MS'li hastalardan elde edilen izole trombositlerin, sağlıklı kontrollerden elde edilen trombositlere göre subendotelial trombojenik proteinlere (kollajen ve fibrinojen) önemli ölçüde daha güçlü yapıştığı *in vitro* olarak gösterilmiştir²¹. Patolojik çalışmalarda, protein C ve doku faktörü gibi koagülasyon kaskadının proteinleri kronik-aktif plaklarda, platelet-spesifik glikoprotein GPIIb ise kronik plaklarda saptanmıştır²².

Çalışmamızda, ataksız dönemde MS hastalarında trombosit aktivasyonuna işaret eden MPV ve MS hastalarında ilk defa çalışmamızda incelenen PDW, PDW/PLT, PLT indeksi değerlerinde artış saptanmış, ancak trombosit sayısında bir değişiklik kaydedilmemiştir. Bu sonuçlardan farklı olarak Uzar ve ark.'nın yaptığı çalışmada atak sırasında ve atak sonrası, ayrıca MS'li hastalar ile kontrol grubu arasında MPV değerleri arasında fark saptanmamıştır¹⁵. Bunun nedeni düşük örnekleme sayısı olabilir. Bizim sonuçlarımızı diğer çalışmalar da desteklemektedir. Miller ve ark. MPV değerlerinin MS grubunda yüksek ve beyaz ırkta PPMS ile ilişkili olduğu ortaya koymuştur¹⁶. Aynı şekilde, Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında en az 3 aylık ataksız döneminde MPV değerleri sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca MPV'nin hastalık şiddetli ile korele olduğu gösterilmiştir²³.

Çalışmamızın diğer bulgusu, trombosit sayısının ve yukarıda bahsedilen artmış trombosit aktivasyon endekslerinin MS tedavisinden etkilenmemesidir. Aynı şekilde, literatürdeki bilgi DMT ilaçlarının trombositleri genellikle

etkilemediği veya hafif etkilediği yönündedir. Bununla ilgili olarak fingolimod tedavisine bağlı immün trombositopenik purpura olgusu tanımlanmıştır²⁴. Ayrıca, Farrokhi ve ark. fingolimod tedavisi başladıktan 1 ay sonra trombosit sayılarının anlamlı düştüğünü saptamıştır²⁵. Başka bir çalışmada teriflunomid'in trombosit agregasyonun %20 kadar azalttığı gösterilmiştir²⁶. Ayrıca, okrelizumab'ın lenfoma hastalarında tedavi gerektirmeyen geçici grade 3 ve 4 trombositopeni yaptığı rapor edilmiştir²⁷. Buna karşın, DMT'nin tüm beyaz kan hücreleri, nötrofil ve özellikle lenfositleri etkilediği bilinmektedir²⁸. Aynı şekilde, çalışmamızda lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları MS tedavisi almayan hastalarda sağlıklı kişilerin değerlerinden farklı değildi. Ancak DMT alan MS hastalarında bu değerler anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalma sayesinde tedavi alan MS grubunda PLR ve PNR değerlerinde yükselme kaydedilmiştir. Bu yükselme, lenfosit ve nötrofil absolü değerlerinin düşmesine bağlı olduğu, tüm MS grubunda kontrollere göre trombosit sayısında bir değişikliğin olmadığı için, trombosit aktivasyonun bir göstergesi sayılamaz. Ayrıca, NLR oranının yüksek olduğu ve tedaviden etkilenmediği ortaya çıkmıştır. Diğer taraftan, bir çalışmada, NLR değerinin immünomodulator tedavi kullanan MS hastalarında hastalık aktivitesi için bir belirteç olmadığı ve NLR değerindeki artışın lenfosit sayısındaki düşmeye bağlı olduğu düşünülmüştür²⁹.

Epidemiyolojik çalışmalar, multipl sklerozda anormal trombosit aktivitesi ile doğrudan ilişkili artmış trombotik olayları doğrulamaktadır. Bazı raporlarda, MS hastalarının daha yüksek iskemik inme, venöz tromboz ve kardiyovasküler olay riskine sahip olduğu ileri sürülmüştür¹⁸. Bu bağlamda, MS'te antiplatelet ilaçlarının rolü önem kazanmaktadır. Diğer taraftan, bir hayvan çalışmasında oral uygulanan düşük doz asetilsalisilikasitin (ASA), enflamatuar infiltratları ve demiyelinizasyonu azaltarak deneysel akut ensefalomyelit semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir. Böylece, düşük doz ASA'nın in vivo olarak trombositlere bağımlı nöroenflamatuar

yanıtı iyileştirebileceğini dolayısı ile MS için potansiyel bir tedavi yaklaşımını gösterdiği ortaya konulmuştur³⁰.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, MPV, PDW, PDW/PLT, NLR ve platelet indeksi gibi hemogram verilerinden elde edilen değerler, trombosit aktivitesinin ve enflamasyonun göstergesi olabilir. Multipl sklerozda trombositlerin kronik aktivasyonu ve immünomodulator tedavisinden etkilenmemesi, MS'e yönelik bu tedaviye ek olarak ve trombotik olayların önlenmesi için antiplatelet ilaçlarının rolü gündeme getirilmelidir.

Etik Kurul Kararı: Çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almıştır (Sayı 10/1, 27/09/2021).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol 2019; 26: 27-40.
2. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 137-45.
3. Kieseier BC. Defining a role for laquinimod in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2014; 7: 195-205.
4. Wachowicz B, Morel A, Miller E, et al. The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2016; 76: 269-81.
5. Orian JM, D'Souza CS, Kocovski P, et al. Platelets in Multiple Sclerosis: Early and Central Mediators of Inflammation and Neurodegeneration and Attractive Targets for Molecular Imaging and Site-Directed Therapy. Front Immunol 2021; 12: 620963.
6. Dzedzic A, Bijak M. Interactions between platelets and leukocytes in pathogenesis of multiple sclerosis. Adv Clin Exp Med 2019; 28: 277-85.

7. Starossom SC, Veremeyko T, Yung AW, et al. Platelets Play Differential Role During the Initiation and Progression of Autoimmune Neuroinflammation. *Circ Res* 2015; 117(9): 779-92.
8. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol* 2013; 35: 254-61.
9. Habets KL, Huizinga TW, Toes RE. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 746-57.
10. Kalemci S, Akin F, Sarihan A, et al. The relationship between hematological parameters and the severity level of chronic obstructive lung disease. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 171-7.
11. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)* 2016; 26: 178-93.
12. Kumar P, Law S, Sriram KB. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1509-16.
13. Yardan T, Meric M, Kati C, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. *Medicina (Kaunas)* 2016; 52: 110-5.
14. Oh GH, Chung SP, Park YS, et al. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock* 2017; 47: 323-30.
15. Uzar E, Arıkanoğlu A, Yücel Y, et al. Investigation of Mean Platelet Volume in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk J Neurol* 2011; 17: 185-8.
16. Miller JM, Beales JT, Montierth MD, et al. The Impact of Multiple Sclerosis Disease Status and Subtype on Hematological Profile. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18.
17. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, et al. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci* 2016; 16: 356-62.
18. Saluk-Bijak J, Dziedzic A, Bijak M. Pro-Thrombotic Activity of Blood Platelets in Multiple Sclerosis. *Cells* 2019; 8.
19. Morel A, Rywaniak J, Bijak M, et al. Flow cytometric analysis reveals the high levels of platelet activation parameters in circulation of multiple sclerosis patients. *Mol Cell Biochem* 2017; 430: 69-80.
20. Dziedzic A, Morel A, Miller E, et al. Oxidative Damage of Blood Platelets Correlates with the Degree of Psychophysical Disability in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 2868014.
21. Morel A, Bijak M, Miller E, et al. Relationship between the Increased Haemostatic Properties of Blood Platelets and Oxidative Stress Level in Multiple Sclerosis Patients with the Secondary Progressive Stage. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 240918.
22. Han MH, Hwang SI, Roy DB, et al. Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets. *Nature* 2008; 451: 1076-81.
23. Çeliker M. The Importance of MPV as a Marker of Subclinical Inflammation in FMF Patients and It's Correlation with Disease Severity. *Dicle Med J* 2021; 48: 387-95.
24. Yuen HLA, Brown S, Chan N, et al. Immune thrombocytopenic purpura associated with fingolimod. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr-2017-220590.
25. Farrokhi M, Beni AA, Etemadifar M, et al. Effect of fingolimod on platelet count among multiple sclerosis patients. *Int J Prev Med* 2015; 6.
26. Nielsen CB, Nielsen C, Nybo M, et al. The in vitro effect of antirheumatic drugs on platelet function. *Platelets* 2020; 31: 248-57.
27. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U, et al. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 1870-6.
28. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, et al. Effects of disease-modifying therapy on peripheral leukocytes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2021; 268: 2379-89.
29. Bilge N, Şimşek F, Dağcı Y. Multipl Skleroz Hastalık Aktivitesinde Nötrofil-Lenfosit Oranı. *Van Med J* 2021; 28: 178-83.
30. Vogelsang A, Eichler S, Huntemann N, et al. Platelet Inhibition by Low-Dose Acetylsalicylic Acid Reduces Neuroinflammation in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22.