# Increased Mean Platelet Volume in Patients with Depression

## Depresyon Hastalarında Artmış Ortalama Trombosit Hacmi

Depresyon ve Ortalama Trombosit Hacmi / Depression and Mean Platelet Volume

Mehmet Hanifi Kokaçya[1], Ümit Sertan Çöpoğlu[1], Mustafa Arı[1], Musa Şahpolat[1], Kemal Türker Ulutaş[2], Yüksel Kıvrak[3]
[1]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, [2]Kadirli Devlet Hastanesi Klinik Biyokimya, Kadirli,
[3]Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

**Özet**

Amaç: Ortalama trombosit hacminin (OTH) trombosit aktivitesinin iyi bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda, majör depresif bozukluk ile kardiyovasküler hastalıkların yakın ilişkisi göz önünde bulundurularak majör depresif bozukluk hastalarında OTH seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: 65 majör depresyon hastasının OTH değerleri, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 66 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Katılımcılarda beden kitle indeksi (BKI), OTH, trombosit sayısı (TS) ölçüldü. Depresyon şiddetini ölçmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı. Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, majör depresyonlu hastaların OTH değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.003$). Majör Depresyon hastalarıyla karşılaştırıldığında, kontrol grubu trombosit sayısı arasında anlamlı fark yoktu. Tartışma: Ortalama trombosit hacminin kardiyovasküler hastalıklardakine benzer şekilde sağlıklı bireylere göre majör depresif bozuklukta anlamlı bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu tespit, depresyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki için fikir verici olabilir.

**Anahtar Kelimeler**

Majör Depresyon; Ortalama Trombosit Hacmi; Trombosit Sayısı

**Abstract**

Aim: It is well known that the mean platelet volume (MPV) is a good indicator of platelet activity and the incidence of cardiovascular diseases. Major depressive disorder may emerge in association with the cardiovascular diseases. In this study, we aimed to investigate the relationship between MPV and major depressive disorder. Material and Method: MPV values of 65 patients with major depression were compared with 66 age- and sex-matched healthy subjects. Body mass index (BMI), MPV, platelet count (PLC) of all participants were measured. Beck Depression Scale (BDS) was performed to measure severity of depression. Results: MPV values of patients who had major depression were found to be significantly higher than the control group. Comparing Major Depression with the control group, there was no significant difference in terms of platelet count. In the depression group, there was no correlation between the severity of depression and MPV. Discussion: As a result, the mean platelet volume was determined to have a significant increase in major depressive disorder compared with healthy individuals. This also may be informative about the association between pathologies related vascular structure such as vascular atherosclerosis and depression.

**Keywords**

Major Depression; Mean Platelet Volume; Platelet Count

DOI: 10.4328/JCAM.2590 Received: 30.05.2014 Accepted: 30.06.2014 Printed: 01.02.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 1): 13-5
Corresponding Author: Mehmet Hanifi Kokaçya, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 31000, Hatay ,Türkiye.
T.: +90 3262291000/2515 F.: +90 3262295654 E-Mail: mhkokacya@mku.edu.tr

**Giriş**

Trombositler, çekirdeksiz ve kemik iliğinde megakaryositler tarafından oluşturulan özelleşmiş kan hücreleridir [1]. Ortalama trombosit hacmi (OTH) olarak ölçülen trombosit büyüklüğü, trombosit agregasyonu gibi trombositlere özgü aktivitelerin iyi bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğinde akut miyokart enfarktüsü (Mİ), iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarda OTH'in arttığı gösterilmiştir [2, 3]. Son yirmi yıl süresince, çoğunlukla epidemiyolojik, sayısız çalışmalar depresyonun artan kardiyovasküler rmorbidite ve mortalite riski ile ilişkili olduğuna dair kanıt sağlamıştır [4]. Depresyon hastası bireyler yüksek Mİ riski taşırlar. Dahası, anstabil anjina ya da Mİ tanısıyla hastaneye yatırılan ve takipte depresyon bozukluğu gelişen hastalar yüksek oranda kardiyak ölüm riski taşırlar [5].

Depresyon ve iskemik kalp hastalıkları mekanizmaları arasında, artan trombosit aktivasyonu, bozulmuş endotel reaktivasyonu ve kardiyak ritim anomalileri dâhil, çoklu mekanizmalar yer almaktadır [6]. Majör depresyonda gözlenen trombosit anomalilerine neden mekanizmalar olarak: artmış 5-HT plazma konsantrasyonu ve epinefrin ile indüklenmiş trombosit fonksiyonu, artmış trombosit içi kalsiyum ile trombosit fonksiyonunda artış, 5-HT2A reseptörlerinin ya da alfa-adrenerjik reseptörlerinin upregülasyonu, 5-HT taşıyıcı reseptöründe down-regülasyon, ikinci mesajcı sinyal transdüksiyonunda değişiklik ya da değiştirilmiş trombosit içi monoamin ve katakolamin konsantrasyonları ileri sürülmüştür [7]. Ayrıca, depresyon tedavisinden sonra özellikle seçici serotonin gerialım engelleyicilerle, azalmış trombosit aktivitesini gösteren birçok makale bulunmaktadır [6].

Majör depresyonda trombosit aktivitesinin arttığının ortaya konduğu birçok çalışma yapılmıştır [8, 9]. Musselman ve ark. depresif hastaları normal popülasyonla karşılaştırdığı çalışmada depresif hastaların artmış bazal trombosit aktivasyonu gösterdiklerini bildirmişlerdir. OTH'de iskemik inme, Mİ ve diabetes mellitus gibi vasküler hastalıklarda artış olduğu bilinmektedir [10, 11]. İskemik inmeli hastalarda OTH'in prognoz için önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir [12]. Bu çalışmanın amacı, trombosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu bilinen OTH'in majör depresyon hastalarında, sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik onayı alındı. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar psikiyatri uzmanı tarafından yarı yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilerek DSM-IV'e göre ilk defa majör depresyon tanısı almış hastalar çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler arasından seçildi. Bütün katılımcıların beden kitle indeksi hesaplandı. Menstrüel kanaması olan, gebe olan, emziren, hipertansif, metabolik veya kan hastalığı olan, obez, son 2 aydır kronik bir ilaç alımı öyküsü olan, kronik kardiyak ve respratuar hastalığı olan bireyler çalışmaya alınmadı.

Hasta grubu 65 majör depresif bozukluk tanılı hasta (35kadın, 30erkek), kontrol grubu sağlıklı 66 (35kadın, 31erkek) gönüllüden oluştu. Hasta ve kontrol grubu sigara içmiyordu. Hasta ve kontrol grubunun rutin biyokimya tetkikleri ve tam kan sayımındaki diğer parametreleri normal sınırlarda idi. Çalışmanın başlangıcında katılımcıların tümünden kan örnekleri alınarak OTH ve trombosit sayısı ölçüldü. Tüm katılımcıların depresyon şiddetleri Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ) ile tespit edildi [13].

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında alındı. Venöz kan örnekleri sol kol ön yüzünden alınarak EDTA'lı tüplere konuldu. Cell-Dyn 3500 (Abbott Laboratuvarları, Abbott Park, Chicago, IL) cihazında yapılan hemogram ölçümü ile elde edilen değerlerden OTH ve trombosit sayıları kaydedildi. OTH için 7 ile 11fL arası, trombosit sayısı için mikrolitrede 150,000-400,000 trombosit arası normal olarak kabul edildi. OTH ölçümünde çalışma içi presizyon (%CV) 0,8-1,4, çalışmalar-arası presizyon (%CV) 0,58-1,74 iken; TS ölçümünde çalışma içi presizyon değeri (%CV) 3,2-4,0, total presizyon (%CV) 4,5-9,1 idi.

**İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda İstatistiksel analiz için SPSS programı (Sürüm 15, SPSS Inc, Chicago, Ilionis, ABD) kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımının değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testinden faydalanıldı. Dağılım analizinde tüm verilerin normal dağılım gösterdiği ve parametrik analize uygun olduğu tespit edildi. Normal dağılım gösteren bağımsız sürekli değişkenlerin gruplar arası anlamlılık analizi için Independent Student T-testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. P değeri için 0.05 'ten küçük değeri anlamlı kabul edildi. BDÖ ve OTH arasında korelasyon varlığının araştırılmasında Pearson korelasyon analizinden faydalanıldı.

**Bulgular**

Hasta grubunun ortalama yaşı 28.43±6.37 yıl, kontrol grubunun ise 30.62±4.85 yıl idi. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubu (8.33±0.85 fL) ile karşılaştırıldığında, majör depresyonlu hastaların OTH değerinin (10,1±0.52 fL) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulundu (p=0.003). Majör depresyon ile karşılaştırıldığında, kontrol grubu trombosit sayısı değerleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Majör depresyonlu hastaların BDÖ değeri ile kontrol grubunun BDÖ değeri arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.027). Pearson korelasyon analizinde katılımcılarda BDÖ ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tartışma**

Bu çalışmada, majör depresif bireylerde normal bireylere göre OTH'in yüksek anlamlılıkta artmış olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalarda, fiziksel olarak sağlam depresif hastalarda ve aynı zamanda post-Mİ depresif hastalarda depresif şikâyetler ve artmış trombosit aktivitesi arasında bir ilişki saptanmıştır [14]. Çalışmamızda, kardiyovasküler hastalıklarda arttığı tespit edilen OTH'in bu hastalıkla yakın birliktelik gösteren majör depresyonda da artmış olması oldukça önemli ve yeni bir bulgudur.

Artmış trombosit aktivasyonunun majör depresyon teşhisi ile birlikte yüksek kardiyak morbidite ve mortalite riskine neden olan olası bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür [15]. Majör depresyonlu hastalar çoklu trombosit parametre değişiklikleri sergilemiştir. Bunlar trombositlerdeki [3H]-imipramin bağlanma yerlerindeki serotonin taşıyıcısının azalması ve aynı zamanda kontrollere nazaran trombosit yüzeyindeki 5-HT2 reseptör bağlanma yerlerindeki artış olarak bildirilmiştir [16]. Trombosit monamin oksidaz aktivitesinin depresif hastalarda yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Kalp hastalığı olmayan depresif hastalarda P-Selektin reseptörlerinde aktivasyon ve glikoproteinIIb/IIIa'nın membran ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir [16, 17]. Bu gözlem öncesinde yapılan bir çalışmada hem depresif hem de kronik iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli derecede yükseltilmiş beta-tromboglobulin ve trombosit faktör 4 göste-

ren artmış trombosit aktivitesinin olduğu rapor edilmiştir [17]. Depresif ve zarar verici davranışa sahip bireylerde katekolamin düzeyinde artış, sempatik aktivitede artış ve kortizol salınımında artış olduğu bilinmektedir [18]. Depresyon aynı zamanda yüksek enflamatuar sitokin düzeyi, endotel disfonksiyonu, trombosit reaktivasyonunda artış ve hipertansiyonla birliktedir. Trombositlerde aynı merkezi sinir sisteminde olduğu gibi monoaminlerin özellikle de serotoninin sentezi, salınımı, geri alınımında rol oynar [19]. Trombositler ve beyindeki serotonerjik nöronların 5-HT2A reseptörü ve serotonin taşıyıcı reseptör(SERTs) aynı gen tarafından kodlanmaktadır [19, 20]. Bundan dolayı serotonin ve 5-HT2A reseptörü trombositlerin agregasyonunda temel bir role sahiptir [20]. Depresif hastalarda serotonin ilişkili trombosit reaktivasyonunda artış olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [21]. Birçok çalışmada depresyonu olan hastalarda yüksek düzeyde trombosit faktörü 4, B-trombomodulin, P-selektin bildirmişlerdir [22]. Ayrıca depresif hastalarda artmış glikoproteinIb / IIIa reseptörü ve serotonin aracılı trombosit reaktivitesi olduğu gösterilmiştir. Serotonin konsantrasyonunda değişimler ve epinefrin artışı trombositlerin aktive olmasını sağlar [19]. Bazı araştırmacılar depresyon tedavisinde kullanılan serotonin gerialımı inhibisyonu yoluyla etki gösteren antidepresanların yalnızca sinir hücrelerini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda trombosit aktivitesini de inhibe ettiklerini savunmuşlardır [12, 14].

Ataoğlu ve Canan çalışmalarında 15 majör depresif bozukluk tanılı hastanın, sekiz haftalık bir anti depresan olan essitalopram tedavisinden sonra OTH'in istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğünü ve sonuçta da bu durumun antidepresan tedavisinin kalp krizi riskini azaltabileceğini savunmuşlardır [23]. Bizim çalışmamız da, trombosit aktivitesinin önemli bir göstergesi olan OTH seviyelerinin majör depresyon hastalarında anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Kardiyovasküler risk altındaki hastalarda artmış OTH seviyelerinin, kardiyovasküler açıdan risk altında olan majör depresyonlu hastalarda da yüksek bulunması, OTH'in bu hasta grubunda kardiyovasküler riskin yüksek olduğuna işaret eden bir parametre özelliği taşıdığını düşündürmektedir. Depresyonlu hastalarda OTH değerlendirmesi kardiyovasküler risk açısından da uyarıcı olabilir.

Sonuç olarak; depresyon hastalarında sağlıklı bireylere göre OTH değerinin yüksek olduğu görüldü. Bu tespit, depresyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki için fikir verici olabilir. Ayrıca pıhtılaşma sisteminin patolojide etkin olduğu bu hastalıklarda, hastalığın seyri ve tekrarlayıcılığı açısından uygun bir antidepresan kullanımının tedaviye olan katkısı hakkında öngörü sağlayabilir. Burada OTH'deki bozulmanın mı depresyonu tetiklediği, yoksa depresyondaki nöro-humoral değişiklikler sonucu mu OTH'in değiştiği konusunda ileri çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1. Çalışmanın gruplara göre istatiksel sonuçları

| Parametreler | Hasta grubu (n=65) | Kontrol grubu (n=66) | P |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) | 28.43±6.37 | 30.62±4.85 | A.D. |
| OTH (fL) | 10.16± 0.52 | 8.33 ± 0.85 | 0.003 |
| TS (x109)/L | 237.6±33.2 | 239.9±35.5 | A.D. |
| BKİ (kg/m2) | 24.26 ±2.14 | 23.88±3.37 | A.D. |
| BDÖ | 28.97±3.75 | 13.24±3.16 | 0.002 |

Kısaltmalar: AD: Anlamlı Değil, OTH: Ortalama Trombosit Hacmi, TS: Trombosit Sayısı, BKİ: Beden Kitle İndeksi, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

*Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. Dan Med Bull 1992;39(2):110-27.
2. Erne P, WardleJ, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distrubition and their sensitivity to agonist in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. Thromb Haemostas 1988;59(2):259-63.
3. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. Platelets 1998;9(6):359-64.
4. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. Am J Psychiatry 1998;155(1):4-11.
5.Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiacmortality in relation to initial severity and 1-year changes in depression symptoms aftermyocardial infarction. Circulation 2002;105(9):1049-53.
6. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. J Am Coll Cardiol 2005;46(4):656-9.
7. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N desmethyl sertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Res 2001;43(5):453-62.
8. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. Am J Psychiatry 1996;153(10):1313–17.
9. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. J Clin Psychopharmacol 2000;20(2):137-40.
10. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. Br J Haematol 2002;117(2):399-404.
11. Tscoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. Semin Thromb Hemost 1991;17(4):433-9.
12. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. Thromb Res 2009;123(4):587-91.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4(6):561-71.
14. Kim CK, Mcgorray SP, Bartholomew BA, Marsh M, Dicken T, et al. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. Archives of Internal Medicine 2005;165(11):1239-44.
15. Schins A, Hamulyak K, Scharpe P, Lousberg R, Van Melle J, et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. Life Sci 2004;76(6):637-50.
16. Greisenegger S, Endler G, Hsieh H, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean plateletvolume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? Stroke 2004;35(7):1688-91.
17. Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. Am J Psychiatry 2000;157(6):1006-08.
18. Strike PC, Steptoe A. Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 2004;46(4):337–47.
19. Parakh K, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet function in patients with depression. South Med J 2008;101(6):612–17.
20. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. J Neurochem 1993;60(6):2319–22.
21. Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JI, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2002;89(3):331–3.
22. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. Brain Behav Immun 2006;20(2):113–9.
23. Ataoglu A, Canan F. Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment. J Clin Psychopharmacol 2009;29(4):368-71.

*How to cite this article:*
Kokaçya MH, Çöpoğlu ÜS, Arı M, Şahpolat M, Ulutaş KT, Kıvrak Y. Increased Mean Platelet Volume in Patients with Depression. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 1): 13-5.