

بررسی ارتباط شاخصهای پلاکتی و شدت بیماری روماتوئید آرتريت

نسرین مقیمی^۱، عزت الله رحیمی^۲، بازید قادری^۱، افشین سعیدی^۳، روناك مهاجرپور^۴

۱. استادیار گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد کردستان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲. استادیار گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد کردستان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷۱-۳۲۲۷۱۱۸

e_rahimi258@hotmail.com

۳. کارشناس پرستاری، محقق، مرکز تحقیقات گوارش و کبد کردستان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. کارشناس مامایی، دفتر اسناد تامین اجتماعی استان کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

مقدمه: با توجه به اینکه مطالعات اندکی در مورد ارتباط اندکس های پلاکتی با فعالیت بیماری روماتوئید انجام شده است و هنوز بحث در این مورد وجود دارد، لذا این مطالعه به بررسی ارتباط شاخص های پلاکتی و شدت بیماری روماتوئید بر اساس معیار DAS28 می پردازد.

مواد و روش ها: در این مطالعه با طراحی کوهورت-تاریخی تعداد ۲۵۰ نفر بیمار مبتلا به بیماری آرتريت روماتوئید (گروه مواجهه) و یک گروه ۲۵۰ نفری نیز میان همراهان بیماران به صورت در دسترس انتخاب شدند. از افراد رضایتنامه کتبی و سپس از همه آنها ۲ سی سی خون گرفته شد و به یک آزمایشگاه فرستاده شد. تمام بیماران توسط روماتولوژیست از نظر فعالیت بیماری معاینه شده و بر اساس فرمول DAS28 شدت فعالیت بیماری ارزیابی و محاسبه گردید. داده ها وارد محیط نرم افزار آماری SPSS ورژن ۱۶ گردید و با تست های آماری تی مستقل، ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون چندگانه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: میانگین هموگلوبین ($P < 0/001$)، هماتوکریت ($P < 0/001$)، MCH ($P < 0/001$) و PLCr ($P = 0/002$) در گروه بیمار کمتر از گروه شاهد بود. میانگین تعداد پلاکت ($P < 0/001$)، RDW ($P = 0/001$)، و PDW ($P = 0/03$) در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود. میانگین های MCV ($P = 0/22$) و MPV ($P = 0/21$) در بین دو گروه تفاوت معنی دار آماری نداشت. بین نمره DAS28 با هموگلوبین ($P = 0/05$) و هماتوکریت ($P = 0/02$) همبستگی منفی معنی داری مشاهده شد ولی در تحلیل چند متغیره فقط ESR با شدت بیماری مرتبط بود.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه با افزایش شدت بیماری، هموگلوبین و هماتوکریت کمتر و پلاکت بیشتر شده بود. لذا از این شاخص های خونی میتوان بعنوان یک عامل پروگنوستیک اولیه استفاده کرد. ولی ESR میتواند یک شاخص پروگنوستیک مناسبی باشد. MCV و MPV نمی توانند عوامل پروگنوستیک مناسبی برای بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید باشند.

کلمات کلیدی: آرتريت روماتوئید، پلاکت، پروگنوز.

وصول مقاله: ۹۱/۱۰/۲۰ اصلاحیه نهایی: ۹۲/۱۰/۱۷ پذیرش: ۹۲/۱۰/۲۱

مقدمه

آرتریت روماتوئید یک بیماری مزمن و چند سیستمی با علت ناشناخته است که شایعترین علت پلی آرتریت التهابی می باشد. این بیماری گاهی خود بخود به خاموشی می رود ولی در بیشتر مواقع در صورت عدم درمان مناسب و به موقع این بیماری با عوارض شدید و ناتوان کننده همراه می باشد (۱-۳). اساس درمان بیماری روماتوئید استفاده از داروهای Drugs -modifying anti-rheumatic disease (DMARDs) می باشد که میزان دوز دارو و یا تجویز چند دارو به میزان فعال بودن بیماری بستگی دارد. فعالیت بیماری منجر به ادامه روند تخریب مفاصل می شود. لذا شناخت روش‌های تعیین میزان فعالیت بیماری اهمیت زیادی دارد و میتواند برای ارزیابی‌های بالینی مفید باشد (۴-۷). یکی از معیارهای مهم بالینی که کاربرد گسترده پیدا نموده معیار Disease Activity Score (DAS28) می باشد که میزان فعالیت بیماری را بر اساس خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی تعیین می نماید (۸).

برخی شاخص‌های خونی در این بیماران تغییر پیدا میکند که میتواند نشان‌دهنده وضعیت فعالیت بیماری باشد. در مورد نقش پلاکت‌ها در بیماری روماتوئید داده‌های اندکی در دست می باشد. ولی برخی مطالعات نشان داده اند که در بیماری‌های مشابه، تعداد پلاکت‌ها، مواد مترشحه از پلاکت‌ها و شاخص‌های دیگر آن تغییر می کنند (۹-۱۱).

همچنین افزایش تعداد پلاکت‌ها در مایع سینویال در بعضی مطالعات نشان داده شده است. در بیماری روماتوئید پلاکت‌ها به تنهایی و یا همراه با سایر مارکرهای التهابی ممکن است نقش مهمی در ایجاد ترومبوس در میکروسیرکولاسیون سینویوم و در نتیجه تخریب مفصل و ایجاد عوارض بیماری داشته باشند (۱۲-۱۴). در مطالعه گاسپریان و همکاران توصیه شده است که از شاخص‌های پلاکتی می توان به عنوان یک معیار برای بررسی فعالیت بیماری استفاده کرد (۱۵) ولی این مسئله هنوز مورد بحث است (۱۶ و ۱۴).

هرچند تعداد محدودی مطالعه در مورد ارتباط تعداد پلاکت و MCV با فعالیت بیماری روماتوئید آرتیت انجام شده است ولی مطالعات دیگری که همه شاخص‌های پلاکتی را در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بررسی کنند، انجام نشده است. ارزش این شاخص‌ها در تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید و شدت آن هنوز مورد بحث است. لذا در این مطالعه سعی شد که ارتباط شاخص‌های پلاکتی و شدت بیماری روماتوئید بر اساس معیار DAS28 مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه با طراحی کوهورت-تاریخی تعداد ۲۵۰ نفر بیمار مبتلا به بیماری آرتریت روماتوئید (گروه مواجهه) که در فاصله فروردین ماه ۱۳۹۰ الی شهریور ۱۳۹۰ به کلینیک روماتولوژی بیمارستان توحید سنج مراجعہ کردند و تشخیص آرتریت روماتوئید بر اساس علائم بالینی، معاینه فیزیکی، تست‌های آزمایشگاهی و تأیید تشخیص توسط پزشک فوق تخصص و بر اساس معیارهای ACR انجام شده بود بررسی شدند. همچنین یک گروه ۲۵۰ نفری نیز میان همراهان بیماران (بدون مواجهه) به صورت در دسترس و بعد از بررسی افراد از نظر علائم بالینی توسط فوق تخصص از نظر آرتریت روماتوئید و رد آن انتخاب شدند تا گروه بیمار با آنان مقایسه گردد. این افراد سابقه هیچگونه بیماری التهابی و عفونی نداشتند.

معیارهای ورود به مطالعه، تشخیص RA بر اساس معیارهای ACR (برای گروه بیمار) و سن بالای ۱۶ سال و معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی یا کلیوی و کبدی (بر اساس شرح حال)، حاملگی، بیماری بدخیم هماتولوژیک (لوسمی، لنفوم و سرطان‌ها) و عفونت در طی سه هفته اخیر بود. از بیمارانی که معیارهای ورود را داشتند رضایتنامه کتبی گرفته شد سپس از همه آنها ۲ سی سی خون گرفته شد و به یک آزمایشگاه فرستاده شد. با دستگاه شمارشگر خودکار شمارش سلول‌های خونی و اندکس‌های پلاکتی

انجام گردید. لام خون محیطی بیماران توسط یک نفر فوق تخصص هماتولوژی دیده شد و با یافته های CBC تطابق داده شد و تمام بیماران توسط روماتولوژیست از نظر فعالیت بیماری معاینه شده و بر اساس فرمول DAS28 فعالیت بیماری ارزیابی و محاسبه گردید:

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(t28)} + 0.28 \times \sqrt{(sw28)} + 0.70 \times (\ln(ESR)) + 0.014 \times (VAS)$$

این فرمول یک فرمول بین المللی جهت ارزیابی فعالیت بیماری می باشد. در این فرمول t معادل تعداد مفاصل دردناک، sw معادل تعداد مفاصل متورم و درد بر اساس مقیاس بینایی یا VAS می باشد. در این معیار بیمار به بیشترین میزان درد تجربه شده نمره ۱۰۰ و به کمترین شدت درد (عدم وجود درد) نمره صفر داد (۱۷).

از افراد گروه کنترل نیز بعد از توضیح اهداف مطالعه و کسب رضایت آگاهانه از آنها و در صورت رضایت، ۲ سی سی خون گرفته شد و تمام داده ها در پرسشنامه های مربوطه ثبت گردید.

داده های این مطالعه پس از جمع بندی و دسته بندی و کدگذاری وارد محیط نرم افزار آماری SPSS ورژن ۱۶ گردید و سپس با کمک این نرم افزار و تست های آماری تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در نهایت متغیرهای دارای سطح معنی داری کمتر از ۰/۲۵ وارد مدل رگرسیونی شدند. برای متغیرهای پلاکت و Anti CCP لگاریتم این متغیرها محاسبه شده و در مدل قرار داده شد. متغیر CRP به علت وجود همبستگی شدید با ESR وارد مدل رگرسیونی نشد.

نتایج

در گروه بیماران ۴۸ نفر (۱۹/۲٪) مرد و ۲۰۲ نفر (۸۰/۸٪) زن بودند که این ارقام در گروه شاهد به ترتیب ۸۳ (۳۳/۲٪) و ۲۰۲ (۶۶/۸٪) بود. میانگین سن مبتلایان به آرتریت روماتوئید ۴۶/۷±۱۴/۹ و در گروه کنترل ۴۸/۴±۱۴/۹ بود (P=۰/۱۸۱). میانگین سن شروع بیماری در گروه بیمار

¹ platelet large cell ratio

² platelet distribution width

³ mean platelet volume

جدول ۱: مقایسه میانگین شاخص‌های خونی در بیماران گروه بیمار و شاهد

شاخص‌های خونی	بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید	افراد سالم	سطح معنی داری
هموگلوبین	۱۲/۹ (±۱/۴)	۱۴/۶ (±۱/۲)	< ۰/۰۰۱
هماتوکریت	۳۵/۵ (±۴/۲)	۴۳/۱ (±۳)	< ۰/۰۰۱
RDW	۱۴/۶ (±۵/۹)	۱۳/۳ (±۲)	۰/۰۰۱
MCV	۸۴/۷ (±۹/۸)	۸۵/۵ (±۳/۸)	۰/۲۲
MCH	۲۷/۸ (±۳/۹)	۲۸/۹ (±۱/۵)	< ۰/۰۰۱
Platelet	۲۶۲۲۴۸ (±۷۶۳۱۷/۸)	۲۱۴۶۰۸ (±۴۶۰۳۰/۸)	< ۰/۰۰۱
MPV	۹/۳ (±۱/۷)	۹/۵ (±۱/۱)	۰/۲۱
PDW	۱۲/۳ (±۲/۷)	۱۱/۹ (±۲)	۰/۰۳
PLcr	۲۰/۱ (±۹/۱)	۲۲/۵ (±۷/۸)	۰/۰۰۲

جدول ۲- همبستگی نمرات DAS28 با شاخص‌های خونی در بیماران مورد مطالعه

شاخص‌های خونی	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
Hemoglobin	-۰/۱۷۹	۰/۰۰۵
Hematocrit	-۰/۱۴۴	۰/۰۲
RDW	۰/۰۲	۰/۲۲
MCV	-۰/۱۲۳	۰/۷۵
MCH	-۰/۰۹۶	۰/۱۳
Platelet	۰/۱۵۵	۰/۰۱۵
MPV	-۰/۰۴۶	۰/۴۸
PDW	-۰/۱۲۴	۰/۰۵
PLcr	۰/۰۰۵	۰/۹۴
ESR	۰/۵۴۵	< ۰/۰۰۱
CRP	۰/۲۷۲	< ۰/۰۰۱
Anti CCP	۰/۰۹۵	۰/۱۶۶

جدول شماره ۳- ارتباط بین نمره DAS28 با شاخص‌های خونی، سن و جنس در بیماران مورد مطالعه

متغیر	بنای استاندارد نشده		آه t	بنای استاندارد شده	بنای استاندارد نشده	
	خطای استاندارد	بنای استاندارد شده			خطای استاندارد	بنای استاندارد شده
مقدار ثابت	۳/۴۲۵	-۰/۳۷۹	-۰/۱۱۱	۰/۹۱۲	حدود اطمینان ۹۵٪ بنا	حدداکثر
Hemoglobin	۰/۰۵۹	۰/۰۱۴	۰/۲۳۶	۰/۸۱۴	-۷/۱۳۵	۶/۳۷۶
ESR	۰/۰۰۴	۰/۰۳۵	۸/۹۳۵	< ۰/۰۰۱	-۰/۱۰۳	۰/۱۳۱
Age	۰/۰۰۵	۰/۰۰۳	۰/۶۶۷	۰/۵۰۵	۰/۰۲۸	۰/۰۴۳
SEX	۰/۱۹۱	۰/۱۶۷	۰/۸۷۶۰	۰/۳۲۸	-۰/۲۰۹	۰/۵۴۳
logPLT	۰/۵۷۳	۰/۴۹۶	۰/۸۶۶	۰/۳۸۸	-۰/۶۳۴	۱/۶۲۷
Log Anti CCP	۰/۰۹۲	۰/۱۱۵	۱/۲۴۵	۰/۲۱۵	-۰/۶۷	۰/۲۹۷
MCV	۰/۰۰۸	-۰/۰۰۴	-۰/۵۲۲	۰/۶۰۲	-۰/۰۲۰	۰/۰۱۱
PDW	۰/۰۲۶	-۰/۰۰۴	-۱/۵۲۷	۰/۱۲۸	-۰/۰۹۱	۰/۰۱۲
MCH	۰/۰۲۲	-۰/۰۰۸	-۰/۳۶۷	۰/۷۱۴	-۰/۰۵۱	۰/۰۳۵

تحلیل با رگرسیون چندگانه نشان داد که تنها عامل مرتبط با شدت بیماری، ESR میباشد.

آمعنی دار از نظر آماری

بحث

میانگین هموگلوبین، هماتوکریت، MCH و PLcr در گروه بیمار کمتر از گروه شاهد و میانگین RDW، پلاکت و PDW در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود. میانگین‌های MCV و MPV در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. با افزایش شدت بیماری، هموگلوبین و هماتوکریت کمتر و پلاکت بیشتر شده بود ولی مدل رگرسیونی نشان داد تنها عامل موثر روی شدت بیماری، ESR است و این شاخص پیش‌بینی کننده بهتری از سایر شاخص‌های خونی بود.

آرتريت روماتوئيد يکي از شايعترين بيماري‌هاي خود ايمني است که در حدود ۱ درصد افراد سفيد پوست به آن مبتلا هستند، زنان ۲ تا ۳ برابر پيش از مردان گرفتار مي شوند (۱). در اکثر مطالعات انجام شده نقش CRP، Anti CCP و ESR به عنوان شاخص‌هایی که در تشخيص و تعيين پروگنوز بيماري آرتريت روماتوئيد کمک کننده مي باشند، مطرح شده است (۳-۵). در مورد نقش پلاکت‌ها در بيماري‌هاي آرتريت روماتوئيد داده‌هاي اندکي در دست مي‌باشد، اما برخي مطالعات نشان داده اند که در اين بيماري تعداد پلاکت‌ها و مواد مترشحه از پلاکت افزايش مي‌يابد (۱۶-۱۲).

افزايش برخي از شاخص‌هاي تشخيصي از قبيل ESR و CRP در اين بيماران در گذشته ثابت شده است. ولي اخيراً تحقيقات روي شاخص‌هاي پلاکتی گسترش پيدا کرده است هرچند تعداد اين مطالعات بسيار کم است. مطالعاتي روي MPV در اين بيماران انجام شده است که در برخي از اين مطالعات شاخصي براي فعال بودن روماتيسم بوده است (۱۲). در مطالعه ما تفاوتی بين MCV در دو گروه مشاهده نشد و همچنين همبستگي معنی‌داري بين شدت بيماري و MCV نيز يافت نشد. در برخي مطالعات ذکر شده است که پلاکت‌ها در مرحله حاد بيماري افزايش مي يابند که MPV يک شاخص براي نشان دادن افزايش فعاليت پلاکت‌ها است (۱۸). بر عکس در مطالعه Yazici و

همکاران (۱۴) يک ارتباط بين DAS28 با تعداد پلاکت (همبستگي منفي) و MPV (همبستگي مثبت) مشاهده شد. در مطالعه Kisacik و همکاران (۱۲) نيز تفاوت معنی‌دار آماری در مقدار MPV در گروه آرتريت روماتوئيد با گروه کنترل مشاهده شد. در مطالعه ما تفاوتی بين دو گروه از نظر MPV مشاهده نشد و همبستگي بين MPV و DAS28 مشاهده نشد. در يک مطالعه ديگر نيز ارتباطی بين MPV و DAS28 مشاهده نشد. در يک مطالعه ديگر نيز ارتباطی تشخيصي نداشت (۱۲). درمان مي‌تواند MPV را افزايش دهد ولي تعداد پلاکت به مقدار کمتری تحت تاثير قرار ميگيرد (۱۹ و ۱۲)، لذا ممکن است يکي از دلایل عدم تفاوت اين شاخص در دو گروه اين باشد که ما از بيماران در حال درمان نمونه‌گيري کرده‌ايم و اين يکي از محدوديت‌هاي مطالعه ما بود. در کل بنظر مي‌رسد MPV مي‌تواند به عنوان يک شاخص براي پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گيرد (۱۵ و ۱۲).

در مطالعه ما هموگلوبين و هماتوکریت در گروه بیمار کمتر و تعداد پلاکت بیشتر از گروه سالم بود. همچنین شدت بيماري همبستگي مثبتی با تعداد پلاکت و همبستگي منفي با هموگلوبين و هماتوکریت نشان داد. با توجه به اينکه ترکيب جنسیتی و سنی تقريباً مشابه بود، ممکن است بيماري چنين تاثيری داشته باشد. در مطالعه Milovanovic و همکاران (۱۹) نيز هموگلوبين در بيماران روماتوئيد آرتريت کمتر و تعداد پلاکت بیشتر از گروه ديگر بوده است. در مطالعه Yildirim و همکاران (۲۰) بين DAS28 و هموگلوبين همبستگي مثبت معنی‌داري مشاهده شد. مطالعات ديگري نيز نشان داده‌اند که سطح هموگلوبين در بيماران مبتلا به آرتريت روماتوئيد پايين‌تر است (۱۲) و نتايج مشابه مطالعه ما بود. ولي در مطالعه Eftekharian و همکاران (۲۱) تعداد پلاکت تفاوت معنی‌دار آماری بين بيماران مبتلا به روماتوئيد آرتريت و افراد سالم مشاهده نشد، هرچند تعداد پلاکت در بيماران مقداری بیشتر بود. در يک مطالعه که مقدار پلاکت را در افراد مبتلا به کرون و کوليت اولسروز با

وجود نداشت. در یک مطالعه PDW در بیماران مبتلا به سندرم روده التهابی افزایشی نسبت به گروه شاهد نداشت ولی این شاخص با شدت بیماری همبستگی مثبت داشت (۱۰). لذا بنظر می‌رسد در این مورد نیاز به انجام تحقیقات بیشتری وجود دارد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه با افزایش شدت بیماری، هموگلوبین و هماتوکریت کمتر و پلاکت بیشتر شده بود. لذا از این شاخص‌های خونی می‌توان بعنوان یک عامل پروگنوستیک استفاده کرد. ولی MCV و MPV نمی‌تواند عوامل پروگنوستیک مناسبی برای بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باشند.

تشکر و قدردانی

با تشکر و قدردانی از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان و پرسنل درمانگاه مرکز پزشکی آموزشی توحید سنندج.

Reference

1. Ting G, Schneeweiss S, Scranton R, Katz J N, Weinblatt M E, Young M, Avorn J, Solomon D H. Development of a health care utilisation data-based index for rheumatoid arthritis severity: a preliminary study. *Arthritis Res Ther* 2008;10: R95.
2. Umekita K, Hidaka T, Ueno S, Takajo I, Kai Y, et al.. Leukocytapheresis (LCAP) decreases the level of platelet-derived microparticles (MPs) and increases the level of granulocytes-derived MPs: a possible connection with the effect of LCAP on rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009;19: 265-72.
3. Liu XW, Zha QL, He YT. Comparative study on characteristics of Chinese and Western medicine for treatment of rheumatoid arthritis regarding cartilage erosion related blood biochemical and immunological factors. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2007;27: 1090-3.
4. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, Navarro-Compán V, Marsal S, Barcelo M and et al . DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10: 91.
5. Onder B, Kurtaran A, Kimyon S, Selçuk B, Akyüz M. Association of anti-CCP positivity with serum ferritin and DAS-28. *Rheumatol Int* 2009;30: 223-7.

گروه شاهد مقایسه می‌کرد مشخص گردید که مقدار پلاکت در فاز حمله‌ای این بیماری‌های التهابی، به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد است به صورتی که در گروه کرون ۳۶۰۰۰۰ در میکرولیتر، در گروه کولیت اولسروز ۳۸۹۰۰۰ و در گروه شاهد ۲۵۹۰۰۰ در میکرولیتر بود (P < ۰/۰۰۱) (۲۲). ولی در یک مطالعه که روی بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریه انجام شد تعداد پلاکت‌ها در گروه بیمار ۳۰۱۰۰۰ و در گروه شاهد ۲۶۹۰۰۰ در میکرولیتر بود که تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (۱۱). بنظر میرسد پلاکت در فرآیندهای التهابی در بدن میتواند نقش داشته باشد (۲۳) و به همین دلیل ممکن است در بیماری‌های التهابی افزایش یابد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، از بیماران جدید تشخیص داده شده استفاده شود و همین یافته‌ها مجدداً ارزیابی گردد.

در مطالعه ما میانگین PLcr در گروه بیمار کمتر از گروه شاهد و میانگین PDW در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود. ضمناً مطالعاتی که بر روی این شاخص‌ها تمرکز کرده باشد، یافت نشد و مطالعات انجام شده محدود به MPV و تعداد پلاکت بود، لذا امکان مقایسه با نتایج مطالعات دیگر

6. Juberg DR, Herman RA, Thomas J, Brooks KJ, Delaney B.. Acute and repeated dose (28 day) mouse oral toxicology studies with Cry34Ab1 and Cry35Ab1 Bt proteins used in coleopteran resistant DAS-59122-7 corn. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;54: 154-63.
7. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 407-9.
8. Conaghan, PG, Hensor EM, Keenan AM, Morgan AW, Emery P; YEAR Consortium. Persistently moderate DAS-28 is not benign: loss of function occurs in early RA despite step-up DMARD therapy. *Rheumatology* 2010;49: 1894-9.
9. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Spinelli M, Cugino D, Gianfagna F, Zito F and et al. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica* 2011;96: 1180-8.
10. Ozturk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, Aydinli M and et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17: 334-41.
11. Ulasli SS, Ozyurek B A, Yilmaz E B, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122: 284-90.
12. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S and et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.
13. Wang F, Wang NS, Yan CG, Li JH, Tang LQ.. The significance of platelet activation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26: 768-71.
14. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S.. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21: 122-5.
15. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int* 2010;30:1125-9.
16. Milovanovic M, Nilsson E, Jaremo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 237-240.
17. Glasnovic M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Glasnović-Horvatić E, Soldo-Butković S, Pavela J, Mićunović N.. Anti-citrullinated antibodies, radiological joint damages and their correlations with disease activity score (DAS28). *Coll Antropol* 2007;31: 345-8.
18. Bath PM and ButterworthRJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 157-61.
19. Milovanovic M, NilssonE and JaremoP. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004;343: 237-40.
20. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu M A, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 2004;34: 423-426.

21. Eftekharian MM, ZamaniA, and ShisheianB. Platelet count and eosinophilia in peripheral blood and rheumatoid arthritis. *Journal of Environmental and Occupational Science* 2013;2: 21-26.
22. ÖZTÜRK ZA, Dag M S, Kuyumcu M E, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, Aydinli M and et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17: 334-341.
23. Boilard E, BlancoP., and NigrovicPA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8: 534-42.