

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 ($P = 0/005$) 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 گاسپرین 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 سنندج مراجعه 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		آماه t	بنای استاندارد شده	بنای استاندارد نشده	
	خطای استاندارد	بنا			خطای استاندارد	بنا
مقدار ثابت	۳/۴۲۵	-۰/۳۷۹	-۰/۱۱۱			
Hemoglobin	۰/۰۵۹	۰/۰۱۴	۰/۲۳۶	۰/۰۱۶	۰/۸۱۴	۰/۹۱۲
ESR	۰/۰۰۴	۰/۰۳۵	۸/۹۳۵	۰/۵۶۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۴۳
Age	۰/۰۰۵	۰/۰۰۳	۰/۶۶۷	۰/۰۴۲	۰/۵۰۵	۰/۰۱۳
SEX	۰/۱۹۱	۰/۱۶۷	۰/۸۷۶۰	۰/۰۵۵	۰/۳۲۸	۰/۵۴۳
logPLT	۰/۵۷۳	۰/۴۹۶	۰/۸۶۶	۰/۰۵۳	۰/۳۸۸	۱/۶۲۷
Log Anti CCP	۰/۰۹۲	۰/۱۱۵	۱/۲۴۵	۰/۰۷۳	۰/۲۱۵	۰/۲۹۷
MCV	۰/۰۰۸	-۰/۰۰۴	-۰/۵۲۲	-۰/۰۳۶	۰/۶۰۲	۰/۰۱۱
PDW	۰/۰۲۶	-۰/۰۰۴	-۱/۵۲۷	-۰/۰۹۳	۰/۱۲۸	۰/۰۱۲
MCH	۰/۰۲۲	-۰/۰۰۸	-۰/۳۶۷	-۰/۰۲۷	۰/۷۱۴	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 روماتويد يکي از شايعترين بيماري‌هاي خود ايمني است که در حدود ۱ درصد افراد سفید پوست به آن مبتلا هستند، زنان ۲ تا ۳ برابر بیش از مردان گرفتار می‌شوند (۱). در اکثر مطالعات انجام شده نقش CRP، Anti CCP و ESR به عنوان شاخص‌هایی که در تشخیص و تعیین پروگنوز بیماری آرتريت روماتويد کمک کننده می‌باشند، مطرح شده است (۳-۵). در مورد نقش پلاکت‌ها در بیماری‌های آرتريت روماتويد داده‌های اندکی در دست می‌باشد، اما برخی مطالعات نشان داده اند که در این بیماری تعداد پلاکت‌ها و مواد مترشحه از پلاکت افزایش می‌یابد (۱۶-۱۲).

افزایش برخی از شاخص‌های تشخیصی از قبیل ESR و CRP در این بیماران در گذشته ثابت شده است. ولی اخیراً تحقیقات روی شاخص‌های پلاکتی گسترش پیدا کرده است هرچند تعداد این مطالعات بسیار کم است. مطالعاتی روی MPV در این بیماران انجام شده است که در برخی از این مطالعات شاخصی برای فعال بودن روماتیسم بوده است (۱۲). در مطالعه ما تفاوتی بین MCV در دو گروه مشاهده نشد و همچنین همبستگی معنی‌داری بین شدت بیماری و MCV نیز یافت نشد. در برخی مطالعات ذکر شده است که پلاکت‌ها در مرحله حاد بیماری افزایش می‌یابند که MPV یک شاخص برای نشان دادن افزایش فعالیت پلاکت‌ها است (۱۸). بر عکس در مطالعه Yazici و

همکاران (۱۴) یک ارتباط بین DAS28 با تعداد پلاکت (همبستگی منفی) و MPV (همبستگی مثبت) مشاهده شد. در مطالعه Kisacik و همکاران (۱۲) نیز تفاوت معنی‌دار آماری در مقدار MPV در گروه آرتريت روماتويد با گروه کنترل مشاهده شد. در مطالعه ما تفاوتی بین دو گروه از نظر MPV مشاهده نشد و همبستگی بین MPV و DAS28 مشاهده نشد. در یک مطالعه دیگر نیز ارتباطی بین MPV و DAS28 مشاهده نشد. در یک مطالعه دیگر نیز ارتباطی تشخیصی نداشت (۱۲). درمان میتواند MPV را افزایش دهد ولی تعداد پلاکت به مقدار کمتری تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۱۹ و ۱۲)، لذا ممکن است یکی از دلایل عدم تفاوت این شاخص در دو گروه این باشد که ما از بیماران در حال درمان نمونه‌گیری کرده‌ایم و این یکی از محدودیت‌های مطالعه ما بود. در کل بنظر می‌رسد MPV می‌تواند به عنوان یک شاخص برای پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد (۱۵ و ۱۲).

در مطالعه ما هموگلوبین و هماتوکریت در گروه بیمار کمتر و تعداد پلاکت بیشتر از گروه سالم بود. همچنین شدت بیماری همبستگی مثبتی با تعداد پلاکت و همبستگی منفی با هموگلوبین و هماتوکریت نشان داد. با توجه به اینکه ترکیب جنسیتی و سنی تقریباً مشابه بود، ممکن است بیماری چنین تاثیری داشته باشد. در مطالعه Milovanovic و همکاران (۱۹) نیز هموگلوبین در بیماران روماتويد آرتريت کمتر و تعداد پلاکت بیشتر از گروه دیگر بوده است. در مطالعه Yildirim و همکاران (۲۰) بین DAS28 و هموگلوبین همبستگی مثبت معنی‌داری مشاهده شد. مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که سطح هموگلوبین در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد پایین‌تر است (۱۲) و نتایج مشابه مطالعه ما بود. ولی در مطالعه Eftekharian و همکاران (۲۱) تعداد پلاکت تفاوت معنی‌دار آماری بین بیماران مبتلا به روماتويد آرتريت و افراد سالم مشاهده نشد، هرچند تعداد پلاکت در بیماران مقداری بیشتر بود. در یک مطالعه که مقدار پلاکت را در افراد مبتلا به کرون و کولیت 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.

نتیجه‌گیری

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.

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.