

# FİBROMİYALJİ TANISINDA İNFLAMATUAR BİR BELİRTEÇ: PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ

## Platelet Distribution Width As A Novel Inflammatory Marker For Fibromyalgia

Emre ATA<sup>1</sup> (0000-0002-8923-4158), Tolga DÜZENLİ<sup>2</sup> (0000-0002-6279-1018)

### ÖZET

**Amaç:** Fibromiyalji sendromu (FMS), çoklu hassas noktalarda kronik yaygın ağrı ile karakterize, yorgunluk, uykusuzluk, kognitif disfonksiyonlarda bozukluk vb. sistemik semptomlarla bir arada seyreden bir sendromdur. Bu çalışmanın amacı, FMS tanılı hastalar ile kontrol grubu arasındaki platelet dağılım genişliği (PDW), kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) hematolojik parametrelerini araştırmak ve hastalık etyopatogenezine katkı sağlamaktır. **Gereç ve Yöntem:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine ayakta başvuran ve 'American College of Rheumatology' (ACR) kriterlerine göre FMS tanısı konan 200 hasta ve 65 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Muayeneleri kapsamında ayrıntılı anamnez alımı, detaylı fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelendi. İstatistiksel olarak karşılaştırma ve analizleri yapıldı.

**Bulgular:** FMS grubunda PDW  $17,1 \pm 1,9$ , RDW  $12,5 \pm 1,4$ ; MPV  $8,3 \pm 1,2$  fentolitre (fl); NLR  $1,81 \pm 0,67$ ; PLR  $114,1 \pm 32,4$  idi. Kontrol grubunun ise PDW değeri  $17,6 \pm 2,1$  ( $p=0,034$ ); RDW  $12,3 \pm 1,2$ ; MPV  $8,5 \pm 1,4$ ; NLR  $1,84 \pm 1,11$ ; PLR  $111,9 \pm 38,6$  idi. Yapılan karşılaştırmalarda RDW, MPV, NLR, PLR de her iki grup arasında fark saptanmazken; FMS tanılı hastalarda PDW, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** PDW'nin, FMS patogenezinde muhtemel inflamatuvar aktivitenin hematolojik parametrelerdeki göstergesi olarak ve FMS nin erken tanısında bir belirteç olarak rolü olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Fibromiyalji sendromu; Hematolojik parametreler; Platelet dağılım genişliği.*

### ABSTRACT

**Objective:** Fibromyalgia syndrome (FMS) is a benign condition that is characterized by is chronic widespread pain at multiple tender points, systemic symptoms such as fatigue, cognitive dysfunction and insomnia. The aim of this study was to investigate the relationship between FMS and platelet distribution width (PDW), red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelets to lymphocyte ratio (PLR) and other haematological parameters.

**Material and Methods:** The patient group consisted of 200 FMS patients who had met the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for FMS, and the control group consisted of 65 healthy volunteers. Carefully obtained history, detailed physical examination, hematologic and biochemical tests were performed. The groups were investigated by comparison and correlation analyzes.

**Results:** In the FMS group PDW was  $17,1 \pm 1,9$ ; RDW was  $12,5 \pm 1,4$ ; MPV was  $8,3 \pm 1,2$  fl; NLR was  $1,81 \pm 0,67$  and PLR was  $114,1 \pm 32,4$ . For the control group, the results were as; PDW  $17,6 \pm 2,1$ ; RDW  $12,3 \pm 1,2$ ; MPV  $8,5 \pm 1,4$ ; NLR  $1,84 \pm 1,11$  and PLR  $111,9 \pm 38,6$ . There was no difference between the two groups for RDW, MPV, NLR and PLR. PDW was statistically significantly lower in FMS group than controls ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** PDW may play a role as an early inflammatory marker for the pathogenesis and diagnosis of FMS.

**Keywords:** *Fibromyalgia syndrome; Haematological parameters; Platelet distribution width.*

<sup>1</sup>Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup>Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları/ Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Emre ATA, Uzm. Dr.  
Tolga DÜZENLİ, Uzm. Dr.

### İletişim:

Tolga DÜZENLİ, MD  
Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları/ Gastroenteroloji Kliniği, Tıbbiye Caddesi  
Uskudar, 34688, İstanbul, Turkey.  
Tel: +90 216 542 2000  
e-mail:  
tolgaduzenli@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 13.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 08.07.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.539569

Bozok Tıp Derg 2019;9(4):73-7  
Bozok Med J 2019;9(4):73-7

## Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS), çoklu hassas noktalarda kronik yaygın ağrı ile karakterize, eklem sertliği ve iştahsızlık, uykusuzluk, kognitif disfonksiyonlarda bozukluk vb. sistemik semptomlarla bir arada seyreden bir sendromdur (1). Toplumdaki prevalansının %2 civarı olduğu belirtilmektedir (2). Hastalığın etyolojisi ve patogenezi halihazırda tam anlaşılabilmiş değildir. Santral ve otonom sinir sistemlerinin düzensizlikleri, sitokinler, nörotransmitterler, hormonlar, immün sistem başlıca öne çıkan faktörlerdir (3).

Hematolojik parametrelerden plateletler primer hemostazda görev alarak ateroskleroz ve arterial trombozların gelişiminde önemli rol oynarlar (4). Ortalama platelet hacmi (MPV) ise platelet aktivitesini gösterir ve plateletler büyüdükçe kardiyovasküler olay riskinde artış meydana gelir (5). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranındaki (PLR) yüksekliklerin de, aterosklerozun ve kardiyak olayların artışına neden olduğu ileri sürülmektedir (6,7). Kırmızı küre dağılım genişliğinin (RDW) miyokard enfarktüs, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı vb. hastalıklarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Platelet dağılım genişliği (PDW) ise, plateletlerin boyutlarındaki değişikliklerin genişlik miktarını yansıtan bir parametredir. PDW platelet aktivasyonu ile artar. MPV'ye göre platelet aktivasyonunu göstermede daha spesifik olduğu belirtilmektedir (8). MPV sonuçlarına etki edebilen tekli platelet şişmeleri ve distansiyonlarının yerine PDW de, hem enzimatik hem de metabolik olarak platelet aktivasyonu ortaya konabilmektedir.

Bu kapsamda çalışmamızın amacı, FMS tanılı hastalar ile kontrol grubu arasındaki PDW, MPV, NLR, PLR, RDW hematolojik parametrelerini araştırmak ve hastalık etyopatogenezi bu ilişkiler yoluyla katkı sağlamaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hasta seçimi ve verilerin toplanması

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve 'American College of Rheumatology' (ACR) kriterlerine göre FMS tanısı konan 200 hasta

ve hiçbir hastalığı bulunmayan, sağlıklı 65 birey çalışmaya dahil edildi (9). Muayeneleri kapsamında ayrıntılı anamnez alımı, detaylı fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Kan alımları, biyokimya bölümünde ön kol brakial venden alınmak sureti ile gerçekleştirildi. Hemogram testleri EDTA'lı tüplerde standart olarak 45-60 dakika içerisinde çalışıldı. Hemogram parametreleri bilgisayar sisteminden alınarak kaydedildi. Sigara kullanımı, alkol kullanımı öyküsü olanlar, beden kütle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup> olanlar, yapılan laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir hastalığı işaret eden patolojik sonuçları olanlar, bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Platelet dağılım genişliği (PDW), kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve diğer hematolojik parametreleri hastane bilgisayar sistemi üzerinden alınarak kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS v15 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları görsel (histogram, varyasyon katkayısı, 'plot' nokta grafikleri, basıklık/sivrilik ve simetriklik indeksleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov) metodlarla değerlendirildi. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmaları için, normal dağılım gösterenler için student t testi, normal dağılmayanlar için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

FMS tanılı 200 hasta ve kontrol grubu olarak 65 birey çalışmamızda incelendi. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. FMS grubunda PDW % 17,1 ± 1,9, RDW % 12,5 ± 1,4; MPV 8,3 ± 1,2 fL; NLR 1,81±0,67; PLR 114,1±32,4 idi. Kontrol grubunun ise PDW değeri % 17,6 ± 2,1 (p=0,034); RDW % 12,3 ± 1,2; MPV 8,5 ± 1,4 fL; NLR 1,84±1,11; PLR 111,9±38,6 idi. Yapılan karşılaştırmalarda RDW, MPV, NLR, PLR de her iki grup arasında fark saptanmazken; FMS tanılı hastalarda PDW, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0,05) (Figür 1).

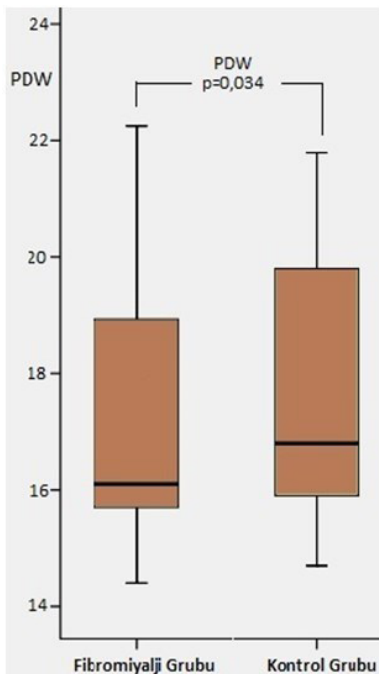
**Tablo 1.** Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.

Özellik	Fibromiyalji (n=200)	Kontrol (n=65)	p değeri
Yaş	45,0 ± 8,9	44,4 ± 9,2	0,645
Cinsiyet (% kadın)	%93 (n=186)	%89 (n=58)	0,174
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 2,1	25,9 ± 1,9	0,416
WBC, 103/mm <sup>3</sup>	6,9 ± 1,4	6,9 ± 1,9	0,859
Hgb, g/dl	13,1 ± 1,1	13,3 ± 1,1	0,191
Hct, %	38,7 ± 3,1	39,2 ± 3,2	0,256
MCV, fl	85,7 ± 5,6	85,8 ± 5,4	0,886
RDW	12,5 ± 1,4	12,3 ± 1,2	0,547
Plt, 103/mm <sup>3</sup>	255,8 ± 59,7	249,3 ± 58,0	0,443
MPV, fl	8,3 ± 1,2	8,5 ± 1,4	0,323
PDW	17,1 ± 1,9	17,6 ± 2,1	0,034*
Nötrofil, 103/mm <sup>3</sup>	4,0 ± 1,1	3,9 ± 1,2	0,771
Lenfosit, 103/mm <sup>3</sup>	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	0,814
NLR	1,81±0,67	1,84±1,11	0,739
PLR	114,1±32,4	111,9±38,6	0,657

\*p değeri <0,05 saptanan parametreler.

BMI body mass index, WBC beyaz küre sayısı, Hgb hemoglobin, Hct hematokrit, MCV ortalama eritrosit hacmi, RDW kırmızı küre dağılım genişliği, Plt platelet, MPV ortalama platelet hacmi, PDW platelet dağılım genişliği, NLR nötrofil/lenfosit oranı, PLR platelet/lenfosit oranı, g/dl gram/desilitre, fl femtolitre.

**Figür 1.** Fibromiyalji tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında farklılık gösteren parametreler. PDW, platelet dağılım hacmi.



## TARTIŞMA

Çalışmamızda FMS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre PDW nin düşük olduğunu saptadık. Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Fibromiyalji inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmamaktadır. Bununla birlikte, FMS tanılı hastalarda sık görülebilen irritabl barsak hastalığı, uyku bozuklukları, uzamış sabah tutukluğu gibi inflamasyon zemininde gelişebilen belirtilerin mekanizmaları halihazırda tespit edilebilmiş değildir. FMS’de hastalığın ciddiyetini ya da aktivitesini gösteren bir belirteç de rutin kullanımda bulunmamaktadır. Fakat yakın tarihli bazı çalışmalarda, inflamasyonda yükselebilen sitokin ve nörotransmitterlerden birçoğunun FMS’li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (3). IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ ’ nın FMS patogenezinde yer aldığı ifade edilmektedir (10). IL-6 ve IL-8’ in salınımına yol açtığı substans P; hiperaljezi, iştahsızlık ve stres cevaplarının sebebi olabilir (11). Bu belirteçler FMS’de öngördürücü olabilmekle beraber, rutin kullanımda değildirler. Dolayısı ile hastalık tanı ve prognozu için basit, kullanılabilir ve kolay ulaşılabilir belirteçlere ihtiyaç devam etmektedir.

Bu kapsamda platelet belirteçleri, inflamatuvar hastalıklarda yoğun olarak çalışılmaktadır. Bunlar arasında ise PDW ve MPV öne çıkmaktadır. Işık M ve ark. (12) romatoid artritli hastalarda PDW’ nin negatif akut faz reaktanı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. MPV’ nin de inflamatuvar hastalıklarda yükselebildiği ifade edilmekle beraber, bizim çalışmamızda anlamlı bir fark gözlemedik (13). Bunda PDW’ nin MPV’ ye göre daha duyarlı ve özgül olması rol oynayabilir (8). Bunun dışında MPV’ nin hastalıkların aktivitesini de yansıttığı öne sürülmektedir (13). Keza bizim çalışmamızda hastalık aktivitesi ile ilgili bir değerlendirme mevcut değil idi, bu nedenle de fark saptamamız olabiliriz. Bu kapsamda prospektif, düzenli kontrollerin ve aktivite hesaplamalarının yer alacağı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Haliloğlu S ve ark. (14) çalışmasında ise MPV, FMS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmakla beraber PDW bu çalışmada araştırılmamıştır.

Çalışmamızda fark saptamadığımız başta MPV,

RDW, NLR ve PLR olmak üzere diğer hematolojik parametrelerin de inflamasyon, ateroskleroz ve kardiyak olaylarla ilişkileri yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu kapsamda; plateletlerin primer hemostazda görev alarak ateroskleroz ve arterial trombozların gelişiminde önemli rolleri olduğu ifade edilmektedir (4). Ortalama platelet hacmi (MPV) ise platelet aktivitesini gösteren bir belirteçtir. Plateletler büyüdükçe içerdiği granüller artar, kollajenle agregasyonu hızlanır, tromboksan A2 seviyesi yükselir, glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptör ekspresyonu artar. Böylece kardiyovasküler olay riskinde de artış meydana gelir (5,6). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranındaki (PLR) yüksekliklerin de, bir inflamasyon belirteci olarak aterosklerozun ve kardiyak olayların artışına neden olduğu ileri sürülmektedir (6,7). RDW' nin de kardiyak ve trombotik olaylarda hem tanıl ve hem prognostik önemi olabileceği ifade edilmektedir (15). Fakat RDW, MPV, NLR, PLR' yi etkileyebilecek çok sayıda faktör de bulunmaktadır (15-19). Neticemiz bu faktörlere bağlı olabilir, dikkatli anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile bu faktörlerin birçoğunun elimine edildiği göz önüne alındığında mevcut parametrelerin FMS fizyopatolojisinde ön planda yer almayabileceği de düşünülebilir (16-19). Literatürdeki diğer çalışmalarla örtüşen PDW deki anlamlı düşüklük bulgumuzun, FMS patogenezinde rolü olabileceği akla gelmektedir, fakat bunu ortaya koyabilmek için metabolik yolaklar ve sinyal transdüksiyon mekanizmaları üzerine yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan ilki, çalışmamızın retrospektif kesitsel bir çalışma oluşudur. FMS ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkileri ve hastalıklar üzerindeki patolojik mekanizmalarını anlayabilmek üzere, prospektif kontrollü ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yine bu çalışmalarda; nötrofil ve platelet aktivitesini gösteren (P-selektin, L-selektin vb.) parametrelerin de çalışılması, mekanizmaların ortaya konmasında yol gösterici olabilir. Diğer bir kısıtlılığımız ise, çalışma grubumuzun retrospektif dizaynı nedeni ile hastalık aktivitesi, ağrı şiddeti, hayat kalitesi vb. parametreleri araştırmayışımızdır. Çalışmadan çıkarılma faktörlerindeki hassasiyetimiz ve iyi tutulan kayıtlar ile de çalışmamızın değerinin arttığını değerlendirmekteyiz.

## SONUÇ

FMS artan insidansı ve kompleks fizyopatogenezi ile önemini arttırarak korumaktadır. FMS patogenezi ve inflamatuvar aktivitesinin tespitine, hematolojik parametrelerdeki saptamış olduğumuz bu sonuçlar katkı sağlayabilir. Bu mekanizmaları anlayabilmek üzere, metabolik yolaklar üzerine yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA. 2014 Apr 16;311(15):1547-55.
2. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticciotto A, Gerardi MC, et al. One year in review 2017: fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):6-12.
3. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. Rheum Dis Clin North Am. 2009 May;35(2):421-35.
4. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007; 357:2482-2494.
5. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2015 Nov 25;114(6):1299-1309.
6. Chia S, Nagurny JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; 103(3):333-337.
7. Bian C, Wu Y, Shi Y, Xu G, Wang J, Xiang M, et al. Predictive value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease. Heart Vessels 2010; 25(6):469-473.
8. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010 Jan;14(1):28-32.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990 Feb;33(2):160-72.
10. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. Rheumatol Int. 2013 May;33(5):1259-64.
11. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. Immunol Lett. 2014 Oct;161(2):200-3
12. Işık M, Şahin H, Hüseyin E. New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol. 2014 Dec;1(4):144-146.
13. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet

volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;21(2):122-5.

**14.** Haliloğlu S, Carlioglu A, Sahiner E, Karaaslan Y, Kosar A. Mean platelet volume in patients with fibromyalgia. *Z Rheumatol*. 2014 Oct;73(8):742-5.

**15.** Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Dec 17;50(4):635-641.

**16.** Al-Nimer MSM, Mohammad TAM, Alsakeni RA. Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices. *J Res Med Sci*. 2018 Aug 23;23:71..

**17.** Aktürk S, Büyükavcı R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1885-1889..

**18.** Al-Nimer MSM, Mohammad TAM. Correlation of hematological indices and ratios derived from them with FIQR scores in fibromyalgia. *Pak J Med Sci*. 2018 Sep-Oct;34(5):1219-1224.

**19.** Ataoglu S, Ankarali H, Samanci R, Ozsahin M, Admis O. The relationship between serum leptin level and disease activity and inflammatory markers in fibromyalgia patients. *North Clin Istanbul*. 2018 Apr 16;5(2):102-108.