

# Ailesel Akdeniz Ateşi ve İrritabl Barsak Sendromunun Ayrırcı Tanısında Ortalama Platelet Hacminin Rolü

## Mean Platelet Volume for The Differential Diagnosis of Familial Mediterranean Fever and Irritabl Bowel Disease

Firdevs Topal<sup>1</sup>, Fatih Esad Topal<sup>2</sup>, Sabiye Akbulut<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Çankırı Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Çankırı, Türkiye

<sup>2</sup> Çankırı Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Çankırı, Türkiye

<sup>3</sup> Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Ailesel akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve başlıca plevra, periton ve sinovyanın etkilendiği poliserozit atakları ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır. İrritabl barsak sendromu (İBS) ise gastroenteroloji pratiğinde oldukça sık rastlanan fonksiyonel bir rahatsızlık olup tekrarlayan karın ağrıları ve dışkı alışkanlıklarında değişiklikler ile seyredir. Her iki hastalık toplumumuzda sık görülmekte ve tanılarında güçlükler yaşanmaktadır. Son yayınlarda inflamatuvar hastalıklarda gösterdiği değişiklik ile gündemde olan ortalama platelet hacmi (OPH) nin bu iki hastalığın ayrırcı tanısında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Çankırı Devlet Hastanesi Gastroenteroloji departmanına başvuran 39 AAA, 28 İBS hastası dahil edildi. Tüm AAA hastaları Kolşisin tedavisi almaktaydı. Tüm katılımcıların tam kan sayımı standart metodlar ile hastanemiz merkez laboratuvarında yapıldı. Hemogloblin, beyaz küre, platelet sayıları ve ortalama platelet hacmi ölçüldü.

**Sonuç:** Ortaça OPH değerleri AAA hastalarında 8.3 (6.7-13.1) fl, İBS hastalarında 8.6 (7.0-14.9) fl saptanmış; ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p:0.093).

**Yorum:** OPH, Ailesel Akdeniz Anemisi ve İrritabl Barsak Sendromu ayrırcı tanısında bugün ki veriler doğrultusunda kullanılamaz; ancak bu konuda daha geniş çaplı araştırmalara ışık tutması yönünden düşündürücüdür.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi, İrritabl Barsak Sendromu, Ortalama Platelet Hacmi.

**Başvuru Tarihi:** 21.08.2011 **Kabul Tarihi:** 02.01.2012

### Abstract

**Objective:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an hereditary, auto-immune, inflammatory disease characterized by recurrent attacks of fever and sterile polyserositis. Irritable bowel syndrome (IBS) where patients suffer from recurrent abdominal pain and change in the stool form is a functional disorder of the gastrointestinal tract. Differential diagnosis is important in both of these diseases which are common in our country. We aimed to search if mean platelet volume (MPV) which is reported to change in many inflammatory diseases can be used to differentiate these two conditions.

**Materials and methods:** Thirtynine FMF, 28 IBS patients who admitted to the Gastroenterology Department of Çankırı State Hospital were enrolled to the study. Complete blood count were performed using Standard techniques in the core laboratory of our hospital. Hemoglobin, white blood cell and platelet count were measured in addition to mean platelet volume.

**Results:** Median MPV values were 8.3 (6.7-13.1) fl in FMF patients and 8.6 (7.0-14.9) fl in IBS patients (p:0.093).

**Conclusion:** MPV cannot be used to differentiate IBS from FMF with the current results; however, our results are hypothesis generating and can be tested in larger trials.

**Keywords:** Familial mediterranean fever, inflammatory bowel disease, mean platelet volume.

**Application:** 21.08.2011 **Accepted:** 02.01.2012

## Giriş

Ailesel akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve başlıca plevra, periton ve sinovyanın etkilendiği poliserozit atakları ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır<sup>1</sup>. Arabistan, İsrail, Ermenistan ve Türkiye gibi Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülmekte olup, Türk AAA çalışma grubu tarafından Türklereki sıklığı 1/1000 olarak rapor edilmiştir<sup>2</sup>. Onaltıncı kromozom üzerinde yer alan MEFV geninde oluşan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır<sup>3</sup>. Atakların olmadığı dönemde de subklinik olarak inflamasyon devam etmektedir<sup>4</sup>.

İrritable barsak sendromu (İBS) ise gastroenteroloji pratiğinde oldukça sık rastlanan fonksiyonel bir rahatsızlıktır. Amerika birleşik devletlerinde %22 lere varan, Asya ülkelerinde ise %5-10 arasında değişen sıklıklar rapor edilmiştir<sup>5</sup>. Tekrarlayan karın ağrıları ve dışkı alışkanlıklarında değişiklikler ile giden bir klinik tablo olup, tanı konması noktasında sıkıntılar yaşanmaktadır. Patogenez ve patofizyoloji net olarak aydınlatılabilmemiş olmadığından pek çok ileri tetkik yapıldıktan sonra tanı genellikle diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konulabilmektedir. Son zamanlarda Roma III kriterleri ve benzer birtakım kılavuzlar teşhiste klinisyene yardımcı olmakla birlikte İBS tanısında kullanılabilir bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır<sup>6</sup>.

Her iki rahatsızlıkta da tekrar eden karın ağrısı dönemleri olması nedeniyle özellikle ülkemiz gibi Ailesel Akdeniz Ateşi sıklığının fazla olduğu ülkelerde ayırıcı tanının yapılabilmesi doğru tedavinin bir an önce başlatılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Son dönemde, ortalama platelet hacmi (OPH) çeşitli hastalıklarda, inflamatuvar belirteç olarak ön plana çıkmaktadır. OPH düzeylerinin ülseratif kolit, akut pankreatit ve hatta aterosklerotik kalp hastalıkları ve ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkilendirildiği yayınlar bulunmaktadır<sup>7,8,9,10</sup>. Ailesel Akdeniz Ateşinde OPH düzeyleri ile ilişkili sonuçları çelişkili yayınlar bulunmaktadır<sup>11,12</sup>. AAA patogenezinde subklinik inflamasyon varlığı bilindiğinden, İBS ile ayırıcı tanısında tam kan sayımında rutin olarak raporlanan ve kolay ulaşılabilir bir kan parametresi olan OPH nin bir

belirteç olarak kullanılabilirliğini test etmek istedik.

## Materyal ve Metod

Çalışmaya Çankırı Devlet Hastanesi Gastroenteroloji departmanına başvuran otuz dokuz AAA ve 28 İBS hastası dahil edildi. Çalışma kesitsel olarak dizayn edildi ve insan deneklerle yapılan biyomedikal araştırmalar ile ilgili Helsinki bildirgesi önerilerine uygun olarak yapıldı. Lokal etik kurul tarafından onaylanmış olup tüm katılımcıların yazılı onayları alınmıştır.

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre konulmuş olup<sup>1</sup>, tüm hastalar ataksız dönemdedir. İrritable barsak sendromu tanısı ise Roma II kriterlerine göre konulmuştur. Dışlama kriterleri; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği, amiloidoz ve herhangi başka sistemik hastalık varlığıdır. Detaylı bir hikaye ve fizik muayene sonrasında, tam kan sayımı, biyokimya için alınan kanlar hastanemiz laboratuvarında standard yöntemlerle ölçüldü. Tam kan sayımı için Cell-Dyn 3700 (Abbott, USA) kit kullanıldı. MPV ölçümü için kan örnekleri sodyum sitratlı tüpte (4:1 kan/sitrat) toplanarak bir saat içinde analiz edildi<sup>13</sup>.

## İstatistiksel analiz:

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile; ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Sonuç

Tablo 1'de çalışma grubunun bazal özellikleri gösterilmektedir. Cinsiyet, hastalık süresi ve diğer hemogram

parametreleri açısından anlamlı fark çıkmazken, İBS grubunun yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Ortanca OPH değerleri AAA hastalarında 8.3 (6.7-13.1) fl, İBS hastalarında 8.6 (7.0-14.9) fl olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p:0.093).

**Table 1:** Bazal özellikler

† Student's t testi, ‡ Pearson Ki-Kare testi, ¶ Mann Whitney U testi.	FMF (n:39)	İBS (n:29)	p-değeri
Yaş [ortalama±standart sapma]			0.138 †
Cinsiyet			0.240 ‡
Kadın [n(%)]	20 (%51.3)	19 (%65.5)	
Erkek [n(%)]	19 (%48.7)	10 (%34.5)	
Hastalık Süresi [ortanca (en küçük-en büyük)]	5 (1-35)	3 (1-16)	0.254 ¶
Beyaz Küre [ortanca (en küçük-en büyük)]	7540 (3470-15000)	7350 (4660-12100)	0.877 ¶
Hemoglobin [ortalama±standart sapma]	14.7±1.7	14.4±1.7	0.470 †
PLT [ortalama±standart sapma]			0.175 †
† Student's t testi, ‡ Pearson Ki-Kare testi, ¶ Mann Whitney U testi.			

## Tartışma

Bu çalışmada AAA ve İBS grubu arasında OPH yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır.

AAA ile OPH düzeylerinin ilişkilendirildiği sınırlı yayınlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. AAA hastalarında ataksız dönemde OPH düzeylerinde artış olduğunu bildiren bazı yayınlarda olmakla birlikte<sup>11</sup>, AAA'nde OPH düzeylerinin araştırıldığı ülkemizden yayınlanmış bir raporda, OPH düzeylerinin ataksız dönemlerde kontrol grubu ile benzer düzeylerde olduğu ancak atak sırasında daha düşük olduğu belirtilmiştir<sup>12</sup>.

OPH, pek çok yayında inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendirilen bir parametredir. Literatürün incelenmesiyle görülmüştür ki, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve bu hastalıkların risk faktörlerinin bulunduğu

düşük dereceli inflamasyon varlığında OPH düzeylerinde artış saptanmakta ancak yüksek derecede inflamasyon ile seyreden Romatoid Artrit, Ülseratif Kolit, ve Ailesel Akdeniz Ateşi atak periyotlarında OPH düzeylerinde aksine düşüş olmaktadır<sup>14</sup>. Kısacık ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit hastalarında hastalığın aktif olduğu dönemde OPH düzeylerinde düşme gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Son dönemlerde gastroenterolojik hastalıklarda da OPH hastalık aktivitesini öngörebilmesi açısından yayınlara konu olmaktadır. Yüksel ve ark. OPH nin ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak rapor etmiştir<sup>7</sup>. Oldukça yakın tarihli bir yayında OPH, Çölyak hastalığında diyet önerilerine uyumun bir göstergesi olarak sunulmaktadır<sup>16</sup>.

İBS ise tüm bu bahsedilen hastalıklar ile patofizyolojik benzerlik göstermemekte ve akut gastroenterit atakları sonrasında gelişebilen postinflamatuvar-İBS hariç tutulmak kaydıyla patogeneizde inflamasyon rol almamaktadır. Çeşitli gen polimorfizmleri, psikolojik etkenler, visceral hipersensitivite patogeneizde rol oynamaktadır<sup>17</sup>. Rektal uyarılara verilen santral cevaplar ve visceral uyarılara verilen otonomik ve algısal cevaplarda bozulma olduğu ve bu bozulmanın santral noradrenerjik modülasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>18</sup>. Bu nedenle biz AAA hastalarındaki OPH nin İBS hastalarından farklı olacağı ve bu farklılığın ülkemizde yadsınamayacak sıklıkta görülen, semptomları karıştırılabilen ve tanıda gecikme yaşanan bu iki hastalığın ayırıcı tanısında faydalı olabileceği hipotezi ile yola çıktık. Amacımız gastrointestinal semptomlarla başvuran hasta grubunda karın ağrısı ve dışkılama değişikliği semptomlarının AAA gibi organik bir hastalıkla mı yoksa inflamasyonun olmadığı İBS gibi fonksiyonel bir hastalıkla mı ilişkili olduğunu ayırt etmektir. Her ne kadar anlamlı fark saptanmasa da, AAA hastalarında beklendiği üzere İBS hastalarına kıyasla daha düşük OPH değerleri izlenmiştir. Çalışma sonuçlarında etkili olmuş olabilecek önemli bir faktör, AAA hastalarımızın hepsinin Kolşisin tedavisi alıyor olmasıdır. Kolşisin tedavisi almayan hastamız olmadığından bu tedavinin OPH seviyelerini etkilemiş olabileceği akla gelmektedir. Ancak tedavi alsalarda AAA hastalarında subakut inflamasyonun devam ettiğide

bir gerçektir. Daha büyük hasta grupları ile, AAA atak dönemlerinin ve tedavi alan ve almayan hastaların ayrıca

karşılaştırıldığı çalışmalar yapılarak OPH nin ayırıcı tanıdaki rolü daha net aydınlatılabilir.

### Kaynaklar

1. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-1885
2. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine(Baltimore)*2005;84:1-11
3. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever mutations. *European J of Human Genetics* 2001;9:473-83
4. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A et al, Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006;45:746-750
5. Liu J, Hou X A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 3:88-93
6. Spiller RC. Potential biomarkers. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40:121-39.
7. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvaci N, Abayli E, Altıparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277-81
8. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, Dervenis C, Kartalis G. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:22-7
9. Tavil Y, Sen N, Yazici H, Turfan M, Hizal F, Cengel A, Abaci A. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *Platelets* 2010;21(5):368-372
10. Varol E, Akcay S, Icli A, Yucel H, Ozkan E, Erdogan D et al. Mean platelet volume in patients with p rehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010;45(1):67-72,
11. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with familial mediterranean fever. *Platelets* 2008;19:405-408)
12. Makay B, Turkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009;28:975-78
13. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161
14. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58
15. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4
16. Purnak T, Efe C, Yuksel O, Beyazit Y, Ozaslan E, Altıparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci* 2011;116:208-11
17. Dumitrascu DL. Making a Positive Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011;45 Proceedings from the Pan-European Conference on Irritable Bowel Syndrome December 10, 2010 Vienna, Austria:S82-S85.
18. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L, Mayer EA. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psysochosom med* 2001;63:365-375