

Pulmoner Sarkoidozlu Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Hastalık Aktivitesindeki Değeri

Value of Mean Platelet Volume for Disease Activity in Patients with Pulmonary Sarcoidosis

Hatice KUTBAY ÖZÇELİK¹, Mehmet BAYRAM¹, Elif KILIÇ², Muhammed Emin AKKOYUNLU¹, Murat SEZER¹, Fatmanur KARAKÖSE¹, Fatih YAKAR¹

¹Department of Chest Diseases, Bezmalem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Biochemistry, Bezmalem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada pulmoner sarkoidozlu hastalarda inflamasyon belirteci olarak ortalama trombosit hacminin (mean platelet volume: MPV) hastalık aktivasyonu ve şiddetinin tahmininde değeri olup olmadığını araştırdık.

Yöntemler: 2011-2014 yılları arasında Bezmalem Vakıf Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sarkoidoz tanısı konulan ya da daha önce tanı almış ve göğüs hastalıkları polikliniğimizde takipli olan 84 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar aktif veya remisyonda, akut veya kronik olmaları, akciğer grafilerine göre evreleri ve ekstrapulmoner tutulumlarının varlığına göre gruplandırılarak; ilk başvuru esnasındaki MPV ve anjiyotensin konvertan enzim (ACE) seviyeleri değerlendirildi ve aralarında ilişki olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Hastaların 63'ü (%75) kadındı. Yaş ortalaması 44 (38-52)dü. 52 hasta (%62) evre 1, 32 hasta (%38) evre 2'ydı. Medyan ACE düzeyi 59,6 (42,6-92), MPV düzeyi 10,1 (9,7-10,7)'di. Bronkoalveolar lavaj (BAL) 24 hastaya yapılabildi, tüm hastalarda lenfosit hakimiyeti vardı ve medyan CD4/CD8 oranı 4,8 (3,2-12,5)'di. Gruplardan bağımsız olarak ACE ile MPV arasında negatif korelasyon tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,038). Hastalar aktif veya remisyonda, akut veya kronik, evre 1 ve 2, ekstrapulmoner tutulumlarının varlığına göre gruplandırılarak MPV düzeylerine bakıldığında anlamlı farklılık elde edilemedi (p>0,05).

Sonuç: Bulgularımıza göre; MPV'nin sarkoidoz hastalığında inflamasyon veya aktivasyon belirteci olarak anlamlı olmadığı söylenebilir ve pulmoner sarkoidozda tanı ve takip indikatörü olarak kullanıma uygun görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Sarkoidoz, MPV, trombosit

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the importance of mean platelet volume (MPV) as a marker for the activation and severity of disease in patients with pulmonary sarcoidosis.

Methods: The data of 84 patients diagnosed with pulmonary sarcoidosis in our clinic between 2011 and 2014 were evaluated retrospectively. Patients were divided into groups according to the activation status (active or in remission), acute or chronic disease, stage according to chest X-ray, and extrapulmonary involvement. The correlation of the initial MPV and ACE levels was evaluated.

Results: Sixty-three of the patients were female, with an average age of 44 (38–52) years. Fifty-two of the patients (62%) were in stage 1, and 32 (38%) were in stage 2. The median ACE level was 59.6 (42.6–92), and the MPV level was 10.1 (9.7–10.7). Bronchoalveolar lavage was applied to 24 patients; all of these had predominant lymphocytes, and the median CD4/CD8 rate of the patients was 4.8 (3.2–12.5). A significant negative correlation was detected between ACE and MPV independently of the groups (p<0.038). There were no significant differences in MPV levels between patients whose activation status was active or in remission, between acute or chronic patients, between patients in stage 1 or stage 2, or between patients with or without extrapulmonary involvement (p>0.05 for all).

Conclusion: According to our data, MPV is not a significant marker for inflammation or activation of disease and is not suitable for use as a diagnostic and follow-up indicator in pulmonary sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis, MPV, platelet

Giriş

Sarkoidoz tüm organları ancak en sık akciğer ve lenfatik sistemi tutan, multisistemik granüloamatöz bir hastalıktır. Genellikle genç erişkinlerde (20–40y) görülür ve sıklıkla bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltrasyon, deri ve göz tutulumu ile karşımıza çıkar. Diğer organlar içinde ise karaciğer, dalak, kalp, sinir sistemi, böbrek, kas ve kemik tutulumu daha fazla görülür. Tanı klinik ve radyolojik bulguların yanında, tutulan organlardan alınan biyopsi materyalinde nonkazeöz

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hatice KUTBAY ÖZÇELİK; Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: hkutbay54@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2017 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 07.04.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 11.04.2016

granülasyonun gösterilmesi ve olası diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (1).

Serum anjiyotensin konverting enzim (ACE) sarkoidozun tanı ve takibinde en sık kullanılan laboratuvar parametresidir. Fakat başka hastalıklarda yükselmesi testin özgüllüğünü düşürmektedir. Bu nedenle yanında kullanılabilir interlökinler, TNF-alfa ve neopterin sitokinleri gibi diğer inflamasyon belirteçleri üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır (2-4)

Trombositler inflamatuvar belirteçlerle ilişkili protrombotik ajanların önemli bir kaynağıdır, inflamatuvar ve vasküler hastalıkların başlamasında ve prognozunda büyük rol oynarlar. MPV ise trombositlerin boyutunu yansıtmaktadır ve rutin hemogram ölçümü esnasında otomatik olarak ölçülebilir. Proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının aşırı üretimi kemik iliğinde megakaryopoez ve devamında küçük boyutlu trombositlerin oluşumunu etkileyerek trombositlerin boyutunu baskılayabilir (5). Yapılan çalışmalarda MPV'nin FME, skleroderma, romatoid artrit, ankilozan spondilit, intestinal hastalıklar, preeklampsi ve malignite gibi birçok kronik inflamatuvar hastalığın prediktif ve prognostik faktörü olduğu ve bu hastalıkların aktivasyonu ile MPV arasında anlamlı korelasyonların olduğu gösterilmiştir (6, 7).

Biz de bu çalışmada pulmoner ve ekstrapulmoner tutulumlu sarkoidozlu hastalarda ACE ile birlikte inflamasyon belirteci olarak MPV'nin hastalık aktivasyonu ve şiddetinin tahmininde değeri olup olmadığını araştırdık.

Yöntemler

Çalışma popülasyonu ve dizaynı

2011-2014 yılları arasında göğüs hastalıkları kliniğimizde pulmoner sarkoidoz tanısı almış 84 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

18 ile 60 yaş arası 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut veya kronik enfeksiyon, sistemik hipertansiyon, endokrinolojik ve hematolojik hastalığı, hepatik, renal ve romatizmal hastalığı olanlar, kanser ya da periferik vasküler hastalık hikayesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Oral kontraseptif, antikoagülan ve nonsteroid antiinflamatuvar ajan kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların sarkoidoz tanısı, klinik ve radyolojik bulguların yanında tutulan organda nonkazeifiye granülomların gösterilmesi ile konulmuştu.

Akciğer grafisine göre sarkoidozlu hastalar; normal olanlar evre 0, göğüs radyografisinde bilateral hiler lenfadenopatisi olup, parankimi normal olanlar evre 1, bilateral hiler lenfadenopati ve pulmoner infiltrasyonları olanlar evre 2, yalnız pulmoner infiltrasyonu olanlar evre3, pulmoner fibrozis bulguları olanlar evre 4 olarak sınıflandırılmaktadır (8).

Hastaların yaş, cinsiyet, klinik ve patolojik özellikleri, göğüs radyografileri ve evreleri, solunum fonksiyon testleri, serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve MPV değerleri kayıt altına alındı. Hastalar aktivasyon durumlarına (aktif ve

remisyon), akut ve kronik olmalarına, göğüs grafiğine göre evreleri ve ekstrapulmoner tutulumlarına göre gruplandırıldılar. Bronkoalveoler lavaj (BAL) 24 hastaya yapılabildiği ve CD4 ve CD8'leri bakılmıştı.

İlk başvuru esnasındaki MPV ve ACE seviyeleri değerlendirildi ve aralarındaki korelasyona bakıldı.

Tüm hastaların çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş onamları alınmış ve çalışma Lokal Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

ACE ve MPV ölçüm metodu

Kan örneklerindeki MPV tayini için The Cell-Dyn 3700 hematology analyser (Abbott Laboratories) kullanıldı. ACE düzeyleri ise ELISA ile (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Olgulara ait verilerin istatistiksel analizinde "Statistical Package for the Social Sciences for Windows 20.0" istatistik paket programı kullanıldı (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD). Kategorik parametreler Ki-kare testi ile kategorik olmayan parametreler ise Kruskal-Wallis ile değerlendirildi.

Bulgular

Tüm hastaların 63'ü (%75) kadındı. Yaş ortalaması 44 (38-52)'di. Göğüs radyografilerine göre hastaların 52'si (%62) evre 1, 32'si (%38) evre 2'ydi. Tanı; 61 hastada bronkoskopi, 14 hastada mediastinoskopi, 9 hastada ise ekstrapulmoner tutulumdan biyopsi ile konulmuştu. Ekstrapulmoner tutulan organlar deri (%10), göz (%2,3), hepatosplenomegali (%2,3), böbrek (%1,1), periferik LAP (%1,1), plevra (%1,1), nazofarenks (%1,1)'di. Median ACE düzeyi 59,6 (42,6-92), median MPV düzeyi ise 10,1 (9,7-10,7)'di. 24 hastaya bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulanmıştı, tüm hastalarda lenfosit hakimiyeti mevcuttu ve ortalama CD4/CD8 oranı 4,8 (3,2-12,5)'di. Hastaların demografik özellikleri, SFT bulguları, ACE ve MPV değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

ACE ve MPV arasında negatif korelasyon vardı (r değeri, , p<0,038) (Resim 1). Ancak; aktif ve remisyonadaki hastaların, akut ve kronik hastaların, evre 1 ile evre 2 hastaların, ekstrapulmoner tutulumu olan ve olmayan hastaların MPV seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Tartışma

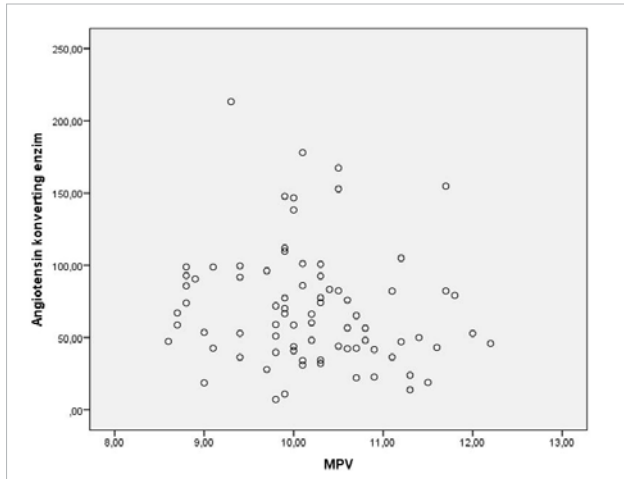
Bu çalışmada birçok kronik inflamatuvar hastalıklarda artan MPV değerlerinin sarkoidoz hastalarında hastalığın ciddiyetini ve aktivasyonunu belirlemede değeri olup olmadığını araştırdık. Sarkoidozlu olguları evrelerine, akut-kronik, aktif-remisyonunda olmalarına, ekstrapulmoner tutulum olup olmamasına göre gruplara ayırdığımızda gruplar arasında MPV açısından farklılık yoktu. Ancak gruplardan bağımsız olarak ACE ile MPV arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.

Tablo 1. Çalışma grubu (n=84)

	Evre		Aktivasyon durumu		Başlangıç durumu		Ekstrapulmoner tutulum	
	Evre 1 (n=52)	Evre 2 (n=32)	Aktif (n=48)	Remisyon (n=36)	Akut (n=55)	Kronik (n=29)	Var (n=19)	Yok (n=65)
Yaş	43 (37-51)	44,5 (40-55)	44 (38-52)	43 (46,5-54)	44 (34-53)	43 (41-51)	49 (31-54)	43 (38-51)
E/K	9/41	9/23	14/34	7/29	14/30	7/22	6/13	15/50
FEV ₁ (lt)	2.76 (2,2-3,1)	2.65 (2,2-3,0)	2.72 (2,2-3,1)	2.74 (2,0-2,9)	2.62 (2,1-3,0)	2.78 (2,3-3,1)	2.86 (2,2-3,0)	2.71 (2,2-3,0)
FVC (lt)	3.29 (2,8-3,8)	3.33 (2,5-3,6)	3.33 (2,8-3,8)	3.28 (2,5-3,62)	3.21 (2,7-3,8)	3.35 (2,6-3,8)	3.21 (2,7-3,8)	3.34 (2,6-3,8)
DLCO (%)	87(72,5-94,7)	79.5(61,2-90,5)	82 (65-95)	83 (76-89,2)	88 (74,5-95)	76 (61-89)	80 (57,5-96)	83 (72-91)
ACE (U/lt)	57.6 (42-82)	75 (43-99)	59 (46-101)	40.3 (27-48)	58.7 (43-92)	74 (39,5-8)	45 (23-82)	42.3 (25,3-88,7)
MPV (µlt)	10.1 (9,8-10,7)	10.05 (9,4-10,5)	10.1 (9,4-10,6)	10.2 (9,8-10,9)	10 (9,7-10,6)	10.3 (9,7-10,7)	10 (8,8-10,8)	10.1 (9,8-10,7)

*Veriler sayı ve ortalama (25 ve 75 yüzdeler arası) olarak verilmiştir.

ACE: anjiotensin dönüştürücü enzim; DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; E/K: erkek/kadın; FEV1: zorlu ekspiratuar hacim 1.saniye; FVC: zorlu vital kapasite; Lt: litre; MPV: ortalama trombosit hacmi; SFT: solunum fonksiyon testi



Resim 1. Serum ACE ve MPV seviyeleri arasındaki negatif korelasyon
ACE: anjiotensin konverting enzim; MPV: ortalama trombosit hacminin

Yapılan tüm çalışmalara rağmen sarkoidoz hala gizemini koruyan nedeni bilinmeyen, prognoz konusunda önceden tahmini sağlayacak belirteçlerin yetersiz olduğu bir hastalık grubudur. Serum ACE düzeyleri günümüzde hala sarkoidozlu hastaların tanı ve takibinde hem hastalığın aktivitesini hem de ciddiyetini belirlemede en fazla kullanılan rutin parametre olması bakımından değerini muhafaza etmektedir. Spesifitesinin sarkoidozda düşük olması nedeniyle tanısında ve prognoz tayininde etkili olabilecek birçok moleküler ve hücre sel indikatör (lenfosit, nötrofil, eosinofil, natural killer hücreleri, sILR2, chitotriosidase, the chemokine ligand 18 (CCL18), the anti-endothelial cell antibodies, and Kerbs von Lungren 6 antigen (KL-6) gibi) üzerinde çalışmalar yapılmış ancak altın standart bir belirteç bulunamamıştır (2-4, 9-12).

Çalışmamızda hastalarımızın 24'ünde bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılabilmişti, tüm hastaların BAL'ında lenfosit hakimiyeti vardı ve medyan CD4/CD8 oranı 4,8 (3,2-12,5)'di. CD4 ve CD8 değerleri özellikle T lenfositlerin hakimiyetinin

olduğu pek çok hastalıkta önem taşımaktadır (13-15). Mevcut çalışmamızda yeterli hasta sayısında BAL'in yapılmamış, CD4 ve CD8 düzeylerinin incelenmemiş olması nedeniyle diğer parametrelerimizle birlikte değerlendirmeye alamadık.

Trombositler bazı pulmoner hastalıkların immün özelliklerinin patogeneğinde rol oynayan hücrelerdir (16, 17). Dolaşımdaki trombositlerin şekli ise inflamasyonun yoğunluğu ile ilişkilidir. MPV dolaşımdaki trombositlerin büyüklüğünü (size) yansıtan ve trombosit fonksiyonunu tanımlamak için kullanılan bir parametredir (18). MPV bazı kronik hastalıklarda hastalığın aktivitesini gösteren ya da anti-inflamatuar tedaviye cevabın takibinde inflamatuvar marker olarak kullanılmıştır (6, 7, 19, 20).

Bansal ve ark. (21) çalışmasında kemik iliği stimülasyonu veya dolaşımdaki büyük trombositlerden küçük trombositlerin ayrılmasındaki artışa yol açan hipoksiden dolayı KOAH'lı hastalarda MPV düzeyi sağlıklılar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sarkoidozda MPV değerlerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bizde çalışmamızda serum ACE düzeyleri yanında MPV değerlerini inceledik. Çalışmamızda median MPV seviyesi 10,1 bulundu. Bu değer normal değerler arasındaydı. Median ACE seviyesi ise 59,7 bulundu, bu değer ise normal sınırların üzerindedir. Hastalar ekstrapulmoner tutulumları, evreleri, akut-kronik, aktif-remisyon olmalarına göre gruplandırıldığında ACE düzeylerinin, akut, aktif, ekstrapulmoner tutulumu olan ve evre 2 hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. MPV değerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Günlüğü ve arkadaşlarının çalışmasında da pulmoner tüberkülozu olan hastalarda MPV değerlerinde sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı (22). Bizim çalışmamızda retrospektif olduğundan kontrol grubu alınmadı ve ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalar içinde aktif olmayan veya tedavi altında hastalar bulunmaktaydı. Ayrıca amacımız MPV değerinin sarkoidoz aktivasyonunda değerini araştırmak olduğundan da bu çalışmaya sağlıklı kontrol grubu dahil edilmedi.

Çalışmamızda yalnızca MPV değerleri olarak bakıldığında gruplarımız arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen ACE düzeyleri ile birlikte değerlendirmeye alındığında iki rutin parametremiz arasında anlamlı ilişkiler olduğunu tespit ettik. MPV ile ACE arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı. Dirican ve ark. (23) yaptığı çalışmada sarkoidoz ile kontrol grubu arasında hemogram parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştı. Bizim grubumuzda bulunan evre 1 ve evre 2 hasta popülasyonunda ise MPV ile tanı testimiz ACE arasındaki anlamlı resiprokal ilişki hastalığın takibinde iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin faydalı olabileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamızın majör limitasyonları çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Bu nedenle iki rutin parametrenin daha geniş hasta grubunda daha detaylı prospektif bir çalışmayla değerlendirilmesi hem sonuçlarımızı teyit etmesi hem de bu konuda yapılabilecek ileri çalışmalara ışık tutması açısından önem taşımaktadır.

Sonuç

Bulgularımız ışığı altında, MPV'nin sarkoidozda hastalığın ciddiyetini ve aktivasyonunu göstermede tek başına prediktör olarak kullanımının uygun görünmediğini söyleyebiliriz. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MPV ile değişik kanser tipleri arasındaki ilişkiye de dikkat çekilmiştir, tedavinin başlangıcında düşük MPV değerinin ilerlemiş küçük hücreli dış akciğer kanserli hastalarda kötü prognoz prediktörü olabileceği raporlanmıştır (24, 25). Bizim çalışmamızda her ne kadar MPV median değeri normal sınırlar arasında kalsa da ACE yükselirken MPV değerinin düşüyor olması düşük MPV değerlerinin hastalığın prognoz tahmininde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı lokal etik komiteden alınmıştır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.K.Ö., M.B., E.K., M.E.A., M.S., F.K., F.Y.; Tasarım - H.K.Ö., M.B., E.K., M.E.A., M.S., F.K., F.Y.; Denetleme - H.K.Ö., M.B., E.K., M.E.A., M.S., F.K., F.Y.; Kaynaklar - H.K.Ö., E.K., F.Y.; Malzemeler - H.K.Ö., E.K., F.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.K.Ö., E.K., M.E.A.; Analiz ve/veya Yorum - H.K.Ö., M.B., F.K., M.S.; Literatür Taraması - H.K.Ö., M.B., F.K., M.S.; Yazıyı Yazan - H.K.Ö., M.E.A., F.Y.; Eleştirel İnceleme - H.K.Ö., M.B., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from local ethics committee.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.K.Ö., M.B., E.K., M.E.A., M.S., F.K., F.Y.; Design - H.K.Ö., M.B., E.K., M.E.A., M.S., F.K., F.Y.; Funding - H.K.Ö., E.K., F.Y.; Supervision - H.K.Ö., M.B., E.K., M.E.A., M.S., F.K., F.Y.; Funding - H.K.Ö., E.K., F.Y.; Materials - H.K.Ö., E.K., F.Y.; Data Collection and/or Processing - H.K.Ö., E.K., M.E.A.; Analysis and/or Interpretation - H.K.Ö., M.B., F.K., M.S.; Literature Review - H.K.Ö., M.B., F.K., M.S.; Writing - H.K.Ö., M.E.A., F.Y.; Critical Review - H.K.Ö., M.B., E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: S1-107.
2. Drent M, Jacobs JA, de Vries J, Lamers RJ, Liem IH, Wouters EF. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Respir J*. 1999; 13: 1338-44. [CrossRef]
3. Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PG, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003; 49: 1510-7. [CrossRef]
4. Bargagli E, Bianchi N, Margollicci M, Olivieri C, Luddi A, Coviello G, et al. Chitotriosidase and soluble IL-2 receptor: comparison of two markers of sarcoidosis severity. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 479-83. [CrossRef]
5. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996; 7: 157-61. [CrossRef]
6. Kısacık B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdoğan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4. [CrossRef]
7. Yazıcı S, Yazıcı M, Erer B, Eker B, Calık Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21: 122-5. [CrossRef]
8. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165-72. [CrossRef]
9. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 407-13. [CrossRef]
10. Inui N, Matsui T, Suda T, Chida K. Anti-endothelial cell antibodies in patients with sarcoidosis. *Chest* 2008; 133: 955-60. [CrossRef]
11. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, Hamaguchi N, Ito R, Irifune K, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2010; 137: 1391-7. [CrossRef]
12. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Junggraithmayr W, Kollert F, Goldmann T, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 781-92. [CrossRef]
13. Baumann AK, Schlue J, Noyan F, Hardtke-Wolenski M, Lehner F, Barg-Hock H, et al. Preferential accumulation of T helper cells but not cytotoxic T cells characterizes benign subclinical rejection of human liver allografts. *Liver Transpl* 2016; 22: 943-55. [CrossRef]
14. Bucova M, Suchankova M, Tibenska E, Majer I, Novosadova H, Urban S. Diagnostic value of TREM-1 and TREM-2 expression in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and other lung diseases. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116: 707-13. [CrossRef]
15. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain* 2016; 139: 1348-60. [CrossRef]
16. Herd CM, Page CP. Pulmonary immune cells in health and disease: platelets. *Eur Respir J* 1994; 7: 1145-60.
17. Morley J, Sanjar S, Page CP. The platelet in asthma. *Lancet* 1984; 17: 1142-4. [CrossRef]

18. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58. [\[CrossRef\]](#)
19. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-81. [\[CrossRef\]](#)
20. Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 237-40. [\[CrossRef\]](#)
21. Bansal R, Gupta HL, Goel A, Yadav M. Association of increased platelet volume in patients of chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *J Indian Acad Clin Med* 2002; 3: 169-72.
22. Gunluoglu G, Yazar EE, Veske NS, Seyhan EC, Altin S. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9: 11. [\[CrossRef\]](#)
23. Dirican N, Anar C, Kaya S, Bircan HA, Colar HH, Cakir M. The clinical significance of hematologic parameters in patients with sarcoidosis. *Clin Respir J* 2016; 10: 32-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 83: 97-101. [\[CrossRef\]](#)
25. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, Marumo S, Shoji T, Nishimura T, et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 197-201.