

## The Role of Mean Platelet Volume in the Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dr. Malek Hijazie\*  
Dr. Firas Al-Husein\*\*  
Dima Fatahi\*\*\*

(Received 15 / 6 / 2020. Accepted 21 / 7 / 2020)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Studies have supported the correlation between mean platelet volume and COPD. However, there are limited data on the relationship between COPD exacerbation and mean platelet volume.

**Aim:** This study was aimed to evaluate the mean platelet volume trend in patients with COPD exacerbation.

**Materials and Methods:** This was a prospective study in which 80 patients with acute COPD exacerbation were enrolled at Tishreen University Hospital, Lattakia during the period between 2020 - 2019. The levels of mean platelet volume, C-reactive protein, complete blood count, and percent of predicted FEV<sub>1</sub> were measured in subjects at admission (exacerbation period) and after 3 months (stable period).

**Results:** Subjects in the exacerbation period had significantly higher levels of C-reactive protein (P<0.0001), white blood cell count (P<0.0001) and percentage of neutrophils (P<0.0001) and lower percent-of-predicted FEV<sub>1</sub> than in the stable period (P<0.0001).

Mean platelet volume levels were significantly decreased in the exacerbation period (P<0.0001).

Mean platelet volume levels correlated significantly with increase of C-reactive protein level in the exacerbation period (r = - 0.342, p<0.001) and in the stable period (r = -0.168, p=0.0347).

**Conclusion:** Mean platelet volume may be an inflammatory marker in exacerbation of COPD.

**Keywords:** mean platelet volume, exacerbation, COPD, inflammation.

---

\* Associate Professor - Department of Internal Medicine – Pulmonology - Faculty of Medicine - Tishreen University – Lattakia - Syria.

\*\* Associate Professor - Department of Internal Medicine – Hematology - Tishreen University – Lattakia - Syria.

\*\*\* Postgraduate Student - Department of Internal Medicine - General Internal Medicine - Faculty of Medicine - Tishreen University – Lattakia - Syria.

## دور حجم الصفائح الوسطي في سورة الداء الرئوي الانسدادي المزمن

د. مالك حجازية\*

د. فراس الحسين\*\*

ديمة فتاحي\*\*\*

تاريخ الإيداع 15 / 6 / 2020. قُبِلَ للنشر في 21 / 7 / 2020

### □ ملخص □

**الخلفية:** تدعم الدراسات العلاقة بين حجم الصفائح الوسطي (MPV) والداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD). ومع ذلك، هنالك قلة في الدراسات حول العلاقة بين MPV وسورة COPD الحادة. **الهدف:** هدفت هذه الدراسة إلى تقييم دور MPV في سورة COPD الحادة.

**المواد والطرق:** دراسة مستقبلية رصدية شملت 80 مريض شخص لهم سورة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة ما بين 2020-2019. تم قياس مستويات حجم الصفائح الوسطي (MPV)، البروتين C-الارتكاسي (CRP)، تعداد الدم الكامل (CBC) والنسبة المئوية من FEV<sub>1</sub> المتوقعة لدى المرضى المشاركين في البحث (فترة السورة الحادة) وبعد 3 أشهر (فترة الاستقرار).

**النتائج:** امتلك مرضى COPD في فترة السورة الحادة بالمقارنة مع فترة الاستقرار مستويات أعلى بفارق هام إحصائياً من البروتين C-الارتكاسي (CRP) ( $p<0.0001$ )، عدد كريات الدم البيضاء (WBC) ( $p<0.0001$ )، نسبة المعتدلات ( $p<0.0001$ ). كذلك امتلك المرضى في السورة الحادة نسبة مئوية من FEV<sub>1</sub> متوقعة أقل مقارنةً بمرحلة الاستقرار ( $p<0.0001$ ). كانت مستويات حجم الصفائح الوسطي (MPV) أخفض بفارق هام من الناحية الإحصائية في فترة السورة الحادة مقارنةً بفترة الاستقرار ( $p<0.0001$ ). كان هنالك علاقة خطية سلبية هامة إحصائياً بين مستويات MPV ومستويات CRP في فترة السورة الحادة ( $r = -0.342, p<0.001$ ) وكذلك في مرحلة الاستقرار ( $r = -0.168, p = 0.0347$ ).

**الخلاصة:** يمكن أن يكون حجم الصفائح الوسطي (MPV) مشعراً التهابياً لسورة COPD الحادة.

**كلمات مفتاحية:** حجم الصفائح الوسطي، السورة، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، الالتهاب.

\* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة - أمراض الجهاز التنفسي - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة - أمراض الدم - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\* طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنة - باطنة عامة - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

عنوان البريد الإلكتروني: [dima.fatahi@gmail.com](mailto:dima.fatahi@gmail.com)

**مقدمة:**

COPD هو مرض رئوي شائع ويشكل مشكلةً صحيةً عامّةً على المستوى العالمي، فهو بحسب منظمة الصحة العالمية (WHO) السبب الرابع للوفاة في العالم، ومن المتوقع أن يصبح السبب الثالث للوفاة بحلول عام 2020. يعدّ المرض مسؤولاً عن أكثر من 2,75 مليون حالة وفاة سنوياً، أي ما يعادل 4.8% من الوفيات العالمية [1]. هنالك الكثير من الأدلة على أنّ الاستجابة الالتهابية في COPD ليست مقتصرةً على الرئتين. يوجد العديد من العقابيل الجهازية للمرض التي تُعزى إلى الالتهاب الجهازية. يملك مرضى COPD المستقرين -بالمقارنة مع الأفراد الأصحاء- مستوياتٍ مصليةٍ مرتفعةً بشكلٍ ملحوظٍ من البروتين الفعّال C (CRP)، الفيبرينوجين (fibrinogen)، عامل النخر الورمي - ألفا (TNF-a)، الإندوتيلين-1 (endothelin-1)، إنترلوكين - 6 (IL-6)، والكريات البيض الدورانية [2]. تقترح التراكمات الدموية المرتفعة من السيتوكينات الالتهابية عند مرضى COPD أنّ هنالك مستوىً مستمرّاً من الالتهاب الجهازية.

توصف السورة الحادة لداء الرئوي الانسدادي المزمن بأنها تدهورٌ حادٌ في الأعراض التنفسية مترافقٌ مع درجةٍ متباينةٍ من التدهور الفيزيولوجي [3].

تعرف السورة الحادة وفقاً للمبادئ التوجيهية (guidelines) لمنظمة الصحة العالمية (WHO)، المعهد أمراض الدم القلب والرئتين القومي في الولايات المتحدة الأمريكية (US NHLBI)، والمبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية (GOLD) [4] بما يلي:

"حدثٌ في السياق الطبيعي للمرض يتميز بتغير في الأعراض الرئوية القاعدية للمريض (الزلة التنفسية، السعال و/أو القشع)، يكون هذا الحدث حاداً في بدئه، وقد يتطلب تغييراً في الأدوية المنتظمة عند مريضٍ لديه داء رئوي انسدادي مزمن".

يزداد الالتهاب الجهازية في السورات الحادة، وبالرغم من أنّ سبب هذه الاستجابة في COPD غير واضح، هنالك اعتقادٌ بانتشار (spill-over) الالتهاب من الرئتين إلى بقية أنحاء الجسم.

يزداد الالتهاب الجهازية عندما تترافق السورة الحادة مع خمج فيروسي وجراثومي [32] وترتفع المستويات المصلية للعديد من الواسمات الالتهابية خلال السورة كالفبرينوجين المصلي والبروتين الفعّال C (CRP) [5].

حجم الصفيحات الوسطي (MPV) (mean platelet volume): هو قياس محسوب آلياً لمتوسط حجم الصفيحات في الدم المحيطي وهو عادة متضمن في الاختبارات الدموية كجزء من تعداد الدم الكامل (CBC) ويرتبط بشكلٍ عامٍ بوظيفة الصفيحات وتفعيلها [6].

تعكس الدراسات في MPV تغيراتٍ إما في مستوى التحفيز الصفيحي أو معدّل إنتاج الصفيحات [7]. من المعروف أنّ MPV يزداد عندما تتفعل الصفيحات ويتغير شكلها من قرصي إلى كروي، لذلك فإنّ MPV هو واسمٌ مختبري سهل القياس لتفعيل الصفيحات [8]. أظهرت الدراسات أنّ MPV يزداد في الأمراض الخثارية (التي تحمل درجةً منخفضةً من الالتهاب الجهازية) كالأمراض القلبية الوعائية، الأمراض الوعائية المحيطية، الخثار الوريدي والانصمام الشرياني [64]، بالمقابل لوحظ انخفاض MPV في الأمراض الالتهابية (درجة أعلى من الالتهاب الجهازية) كالتهاب المفاصل الرثياني والتهاب الكولون القرصي [9] [10].

نظراً لأن كلاً من الالتهاب الموضعي في القصبات والالتهاب الجهازى يلعبان دوراً مهماً في الداء الرئوي الانسدادي المزمن المستقر وأيضاً في حالة السورة الحادة، فإن أي تغيير في نشاط الصفائح الدموية كاستجابة لهذا الالتهاب قد يسبب تغييراً في حجم الصفائح الوسطي [11]. إن MPV هو اختبار بسيط وغير مكلف ويجرى كجزء من تعداد الدم الكامل (CBC) الذي يطلبه الأطباء بشكل روتيني لتقييم المرضى المشتبه لديهم بسورة COPD حادة. في السنوات الأخيرة، كانت هناك دراسات محدودة تناولت مقارنة قيم MPV بين مرضى سورة COPD والمرضى في حالة الاستقرار مع نتائج متناقضة. حيث أظهرت بعض الدراسات أن مستويات MPV تكون منخفضة خلال السورة الحادة مقارنة مع مرحلة المرض المستقر. في حين خلصت دراسات أخرى إلى ارتفاع مستويات MPV خلال السورة الحادة مقارنة مع مرحلة المرض المستقر. لا توجد دراسات سابقة تناولت هذه الفرضية لدى مرضى COPD المراجعين لمشافي وزارة التعليم العالي في محافظة اللاذقية. لذلك كانت دراستنا هذه بهدف تقييم MPV لدى مرضى COPD خلال السورة الحادة ثم تقييم MPV خلال طور الاستقرار.

### أهمية البحث وأهدافه:

إن الهدف الأساسي من هذا البحث هو تقييم العلاقة بين حجم الصفائح الوسطي (MPV) والسورات الحادة لدى مرضى COPD، وذلك عن طريق:

1. دراسة قيم MPV، CRP، CBC و FEV<sub>1</sub> لدى مرضى COPD خلال السورة الحادة.
2. دراسة قيم MPV، CRP، CBC و FEV<sub>1</sub> لدى نفس المرضى خلال مرحلة الاستقرار.
3. مقارنة القيم السابقة بين مرضى COPD خلال السورة الحادة والمرضى خلال مرحلة الاستقرار.
4. دراسة العلاقة بين MPV و CRP لدى مرضى السورة الحادة وكذلك المرضى في مرحلة الاستقرار.

### عينة البحث:

شملت الدراسة المرضى بعمر 40 سنة فما فوق المشخص لهم سابقاً داء رئوي انسدادى مزمن (COPD) وفقاً لمعايير GOLD المقبولين بتشخيص سورة COPD حادة في شعبة الأمراض الصدرية في مستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الممتدة ما بين كانون الأول 2019 – كانون الأول 2020 وتم تقييم هؤلاء المرضى لاحقاً في طور الاستقرار.

### معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى المصابين باضطرابات دموية (فاقات الدم، اضطرابات الصفائح) أو أمراض مناعية.
  - الأمراض الرئوية الأخرى المرافقة كالربو، التوسع القصبي، ذات الرئة، الصمة الرئوية، التليف الكيسي أو السل الرئوي الفعّال.
  - مرضى الداء القلبي الإكليلي والقصور القلبي.
  - مرضى القصور الكبدى أو الكلوي.
  - مرضى الداء السكري، ارتفاع التوتر الشرياني، التهاب الفقار اللاصق، التهاب الكولون القرصي.
  - مرضى الاورام.
  - مرضى الذين يتناولون مضادات التصاق الصفائح والمميعات.
- فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 80 مريض COPD.

**طرائق البحث ومواده:**

- تصميم البحث: دراسة وصفية رصدية (قبل - بعد) (Observational descriptive before - after).
- مكان البحث: عيادة وشعبة أمراض الجهاز التنفسي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
- مدة البحث: سنة كاملة (كانون الأول 2019-كانون الأول 2020).

شمل هذا البحث (80) مريض مقبول في المستشفى بتشخيص سورة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن. تم تشخيص السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) بأنها ازدياداً في الزلة التنفسية مطوّلاً (يستمر < 48 ساعة)، ازدياد السعال أو إنتاج القشع أو تغيّر القشع نحو القيحي، يكون هذا الازدياد حاداً في بدئه يقود إلى ازدياد الحاجة لاستخدام أدوية الصيانة و/أو إضافة أدوية جديدة كالصادات الحيوية أو الستيروئيدات القشرية الجهازية. وكذلك تم تعريف السورة الحادة وفقاً لتعريف GOLD [4].

خضع جميع المشاركين في البحث لتقييم سريريّ، مخبريّ، وشعاعيّ تضمّن:

1. أخذ قصة مرضية مفصلة وتسجيل المعلومات المتعلقة بما يلي:

- العمر.

- الجنس.

- حالة التدخين، وتم تقسيم المرضى إلى فئتين:

(1) غير مدخن (never - smoker).

(2) مدخن حالي (current - smoker) أو مدخن سابق (ex-smoker) وهو من أقلع عن التدخين منذ 12

شهر على الأقل.

2. فحص سريري مفصّل وتوثيق الطول والوزن وحساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) وهو حاصل قسمة الوزن (كغ) على مربع الطول (م) ويتم التعبير عنه بوحدة كغ/م<sup>2</sup>.

3. تقييم شعاعي: CXR: صورة بسيطة خلقية - أمامية للصدر لاستبعاد أي آفة صدرية.

4. اختبار قياس التنفس (spirometry):

تم إجراء اختبار وظائف الرئة باستخدام جهاز spirometry ماركة (COSMED- micro Quark) (موصول إلكترونياً إلى جهاز الحاسب وهو ذو معايرة ذاتية تستوفي الشروط المعيارية لاختبارات وظائف الرئة)، وهو الجهاز المستخدم في وحدة الكشف الوظيفي لأمراض الجهاز التنفسي في مشفى تشرين الجامعي. تم تسجيل القياسات التالية:

❖ السعة الحيوية القسرية (FVC) (ل/د): حيث تم الاعتماد على النسبة المئوية من القيمة المتوقعة وتعتبر نسبة  $\leq 80\%$  من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية.

❖ الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV<sub>1</sub>) (ل/د): حيث تم الاعتماد على النسبة المئوية من القيم المتوقعة. وتعتبر نسبة  $\leq 80\%$  من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية.

❖ علاقة تفنو (FEV<sub>1</sub>/FVC): وتعتبر مشخصةً لانسداد الجريان الهوائي في حال كانت النسبة  $> 70\%$ .

**5. التقييم المخبري:**

عند القبول وقبل البدء بالعلاج، تم سحب عينات صيامية من الدم المحيطي لجميع المشاركين في هذا البحث (تقريباً 10 مل) وقياس CBC ومستوى CRP باستخدام جهاز تحليل آلي من نوع (Mindray) مع أدنى حد للكشف (0.5 مغ/ل). تمت متابعة المرضى بعد زوال السورة الحادة (بعد ثلاثة اشهر) أي عندما أصبحوا في حالة الاستقرار (يعزف COPD في حالة الاستقرار بغياب التغيرات الهامة في الأعراض التنفسية دون الحاجة إلى زيادة في الأدوية). وشمل التقييم بحالة الاستقرار: إعادة سحب التحاليل المخبرية (CBC و CRP) وإجراء اختبار وظائف الرئة. بناءً على نتيجة اختبار وظائف الرئة في حالة الاستقرار، تم تقسيم المرضى حسب شدة COPD وفقاً لتوصيات GOLD<sub>2017</sub> [12].

**الطرق الإحصائية المتبعة:**

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ( $P \text{ value} < 0.05$ ) هامة إحصائياً.

**الإحصاء الوصفي (Description Statistical):**

- المتغيرات الكيفية: قمنا بالاعتماد على الأرقام، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- المتغيرات الكمية: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، الوسيط والمجال).

**الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):**

تم استخدام اختبار التوزيع الطبيعي باستخدام (Kolmogorov-Smirnov) لمعرفة طبيعة بيانات البحث وبالتالي إمكانية تطبيق اختبارات التوزيع الطبيعي، حيث أنه في حال كانت قيمة (Alpha) المعنوية الإحصائية أكبر من (5%) فهذا يدل على أن البيانات تتبع التوزيع الطبيعي. تم اختبار الفروق والمقارنة في المتغيرات الفئوية باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square) والتعبير عنه بـ " $X^2$ ". تم اختبار الفروق والمقارنة في المتغيرات الكمية باستخدام اختبار ت-ستودنت (t-student) والتعبير عنه بـ "t". تمت المقارنة بين عدّة متوسطات باختبار ANOVA one-way. استخدم اختبار ارتباط بيرسون (Pearson correlation analysis): لقياس العلاقة بين متغيرين كميين (MPV و CRP).

**النتائج والمناقشة:**

بلغ متوسط عمر مرضى COPD في عينة البحث:  $62.7 \pm 8.5$  سنة تراوحت أعمار المرضى ما بين 40 - 73 سنة أي بمجال قدره 33 سنة. يوضّح الجدول (1) الخصائص الديموغرافية والسريية لمرضى البحث.

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية والسريية لمرضى COPD في البحث		
النسبة المئوية	عدد المرضى	الخصائص
18.8%	15	40 - 49 سنة (العقد الخامس)
35%	28	50 - 59 سنة (العقد السادس)
37.5%	30	60 - 69 سنة (العقد السابع)
8.7%	7	70 - 73 سنة (العقد الثامن)
75%	60	الذكور
25%	20	الإناث
13.8%	11	غير مدخن
86.2%	69	مدخن (حالي/سابق)
17.5%	14	COPD خفيف
35%	28	COPD متوسط
31.3%	25	COPD شديد
16.3%	13	COPD شديد جداً

امتلك مرضى COPD في حالة السورة الحادة متوسط نسبة مئوية من القيمة المتوقعة من  $FEV_1$  أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرحلة الاستقرار ( $P < 0.0001$ ). وكذلك امتلك المرضى في حالة السورة الحادة متوسط علاقة تقنو ( $FEV_1/FVC$ ) أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرحلة الاستقرار ( $p = 0.0152$ ).

امتلك مرضى COPD في حالة السورة الحادة متوسط تركيز CRP مصلي أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرحلة الاستقرار ( $P < 0.0001$ ). كذلك امتلك مرضى COPD خلال السورة الحادة متوسط حجم صفائح وسطي (MPV) أخفض مقارنةً بمرحلة الاستقرار بفارق هام إحصائياً ( $P < 0.0001$ ). كان متوسط تعداد الكريات البيض ونسبة المعتدلات أعلى في مرحلة السورة الحادة مقارنةً بمرحلة الاستقرار بفارق هام إحصائياً ( $P < 0.05$ ). لم يكن ثمة فارق هام إحصائياً فيما يتعلق بمتوسط تركيز الخضاب أو تعداد الصفائح بين مرحلة السورة الحادة ومرحلة الاستقرار. يوضح الجدول (2) مقارنةً لنتائج اختبار وظائف الرئة والتحليل المخبرية بين مرحلة السورة الحادة ومرحلة الاستقرار.

الجدول (2): مقارنةً متوسط نتائج spirometry والتحليل المخبرية لمرضى بين مرحلة السورة ومرحلة الاستقرار				
p-value	t-student test	مرحلة الاستقرار (80 مريض)	سورة COPD الحادة (80 مريض)	المتغير
<0.0001	4.14	15 ± 48.2	12 ± 39.3	$FEV_1$ (% من القيمة المتوقعة)
0.0152	2.454	14 ± 50.1	13.3 ± 44.8	$FEV_1/FVC$ (%)
<0.0001	13.82	3.8 ± 6.7	22 ± 41.2	CRP (مغ/دل)
>0.0001	13.7	2.14 ± 7.26	2.3 ± 12.1	تعداد الكريات البيض ( $\times 10^9$ /لتر)
>0.0001	7.55	6 ± 70	8.8 ± 79	نسبة المعتدلات (%)
0.1398	1.48	56 ± 241	71 ± 226	تعداد الصفائح ( $\times 10^9$ /لتر)
>0.0001	6.32	0.9 ± 9.5	0.9 ± 8.6	حجم الصفائح الوسطي (MPV) (fl)
0.266	1.11	1.7 ± 15.1	1.7 ± 14.8	الخضاب (غ/دل)

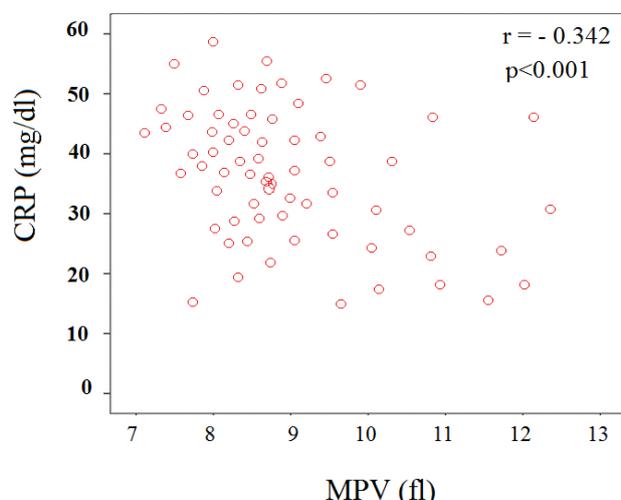
قمنا بمقارنة متوسط قيم MPV لدى مرضى COPD في السورة الحادة كذلك في حالة الاستقرار وذلك بعد تصنيف المرضى حسب شدة COPD (stage) وفقاً لتصنيف المبادرة العالمية لأمراض الرئة المزمنة GOLD [12] (الجدول 3).

الجدول (3): مقارنة متوسط MPV بين مختلف درجات COPD أثناء السورة الحادة					
P - value	COPD شديد جداً (stage IV) (13 مريض)	COPD شديد (stage III) (25 مريض)	COPD متوسط (stage II) (28 مريض)	COPD خفيف (stage I) (14 مريض)	تصنيف COPD المتغير
0.187	1.07 ± 8.3	0.9 ± 8.4	1.2 ± 8.8	1.1 ± 8.1	MPV خلال السورة (متوسط ± انحراف معياري)
0.857	0.89 ± 9.4	1.1 ± 8.9	1.07 ± 9.8	1 ± 9.1	MPV خلال الاستقرار (متوسط ± انحراف معياري)

تمت المقارنة باستخدام اختبار one-way ANOVA ولم يكن ثمة فارق هام إحصائياً في متوسط قيم MPV بين مختلف درجات شدة COPD خلال السورة الحادة وكذلك في حالة الاستقرار ( $P > 0.05$ ).  
قمنا بدراسة العلاقة الخطية بين قيم MPV وقيم CRP خلال السورة الحادة كما هو موضح في الجدول (4) والشكل (1).

الجدول (4): علاقة ارتباط بيرسون بين قيم MPV وقيم CRP خلال السورة الحادة		
p-value	نتيجة ارتباط بيرسون (r)	العلاقة المدروسة
<0.001	-0.342	MPV و CRP

يوجد علاقة خطية سلبية هامة إحصائياً بين قيم MPV وقيم CRP خلال سورة COPD الحادة، أي أنه مع ارتفاع قيم CRP هنالك انخفاض في قيم MPV.

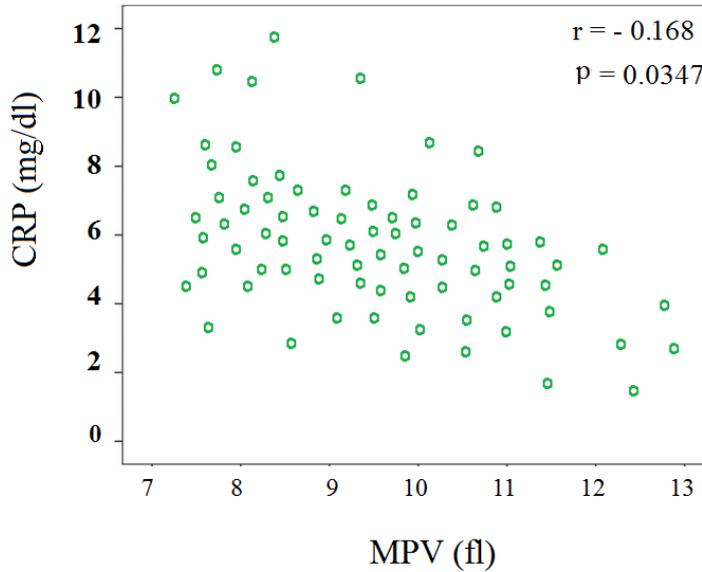


الشكل (1): العلاقة بين MPV و CRP خلال السورة الحادة

قمنا بدراسة العلاقة الخطية بين قيم MPV وقيم CRP خلال مرحلة الاستقرار كما هو موضح في الجدول (5) والشكل (2).

الجدول (5): علاقة ارتباط بيرسون بين قيم MPV وقيم CRP خلال مرحلة الاستقرار		
العلاقة المدروسة	نتيجة ارتباط بيرسون (r)	p-value
MPV و CRP	-0.168	0.0347

يوجد علاقة خطية سلبية هامة إحصائياً بين قيم MPV وقيم CRP خلال مرحلة الاستقرار، أي أنه مع انخفاض قيم CRP هنالك ازدياد في قيم MPV.



الشكل (2): العلاقة بين MPV و CRP خلال مرحلة الاستقرار

#### المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

أجريت هذه الدراسة بهدف تقييم العلاقة بين حجم الصفيحات الوسطي والسورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD). شملت الدراسة 80 مريضاً بتشخيص سورة COPD حادة، والذين تمّ لاحقاً متابعتهم في مرحلة الشفاء (مرحلة الاستقرار) بعد 3 أشهر. كانت النتيجة الأساسية لهذه الدراسة هو أنّ متوسط حجم الصفيحات الوسطي (MPV) لدى مرضى COPD في مرحلة السورة الحادة أخفض بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرحلة الاستقرار. وجدنا أيضاً في دراستنا علاقةً خطيةً سلبيةً (عكسيةً) وهامةً إحصائياً بين MPV و CRP لدى مرضى COPD في السورة الحادة وكذلك أثناء مرحلة الاستقرار.

وبالتالي، نقترح نتائج دراستنا أنّ MPV قد يكون مشعراً حيوياً التهابياً مفيداً لتمييز السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية:

في دراسة (Ulsali et al) [13] في تركيا عام 2012 والتي شملت 47 مريض COPD بمرحلة السورة الحادة مع تقييم لاحق لنفس المرضى بعد 3 أشهر (مرحلة الاستقرار)، كان متوسط MPV في مرحلة السورة الحادة أخفض منه مقارنةً بمرحلة الاستقرار. وعلى خلاف نتائج دراستنا، لم يكن هنالك علاقة خطية بين MPV و CRP. ربما بسبب حجم العينة الصغير، الزيادة في المستويات القاعدية من CRP، أو المستويات المرتفعة من MPV في مرحلة الاستقرار. في دراسة (Agapakis et al) [14] في اليونان عام 2016 التي شملت 81 مريض COPD خلال السورة الحادة وتمت إعادة تقييمهم بعد 3 أشهر أي في حالة الاستقرار، وجدت هذه الدراسة أن مستويات MPV خلال السورة الحادة كانت أخفض من مستوياتها بالمقارنة مع حالة الاستقرار بفارق هامٍ من الناحية الإحصائية. كذلك ترافقت مستويات MPV في طور السورة الحادة وبشكل هام إحصائياً مع ارتفاع مستويات المشعرات الالتهابية الأخرى مثل CRP، WBC ونسبة المعتدلات. وخلصوا في تلك الدراسة إلى إمكانية اعتبار MPV كمسعر التهابي مفيد يقترح وجود سورة COPD خاصةً عند مستوى  $MPV > 8.2$  fl الذي يميّز السورة الحادة عن المرض المستقر بحساسية 80% ونوعية 76%.

في دراسة (Wang et al) [15] في الصين عام 2013 التي شملت 70 مريض COPD خلال السورة الحادة وتمت إعادة تقييمهم في حالة الاستقرار، كانت مستويات MPV خلال السورة الحادة أخفض بفارق هام إحصائياً من مستوياتها بالمقارنة مع حالة الاستقرار. وبما يتوافق مع نتائج دراستنا كان هنالك ارتباط خطي هام إحصائياً بين قيم MPV و CRP أثناء السورة الحادة وكذلك في مرحلة الاستقرار.

في دراسة (Eman Ali et al) [16] في مصر عام 2016 التي شملت 40 مريض COPD خلال السورة الحادة وتمت إعادة تقييمهم في حالة الاستقرار، كانت مستويات MPV خلال السورة الحادة أخفض بفارق هام إحصائياً من مستوياتها بالمقارنة مع حالة الاستقرار.

على خلاف نتائج دراستنا والدراسات السابقة، أظهرت دراسة (Koçak et al) [17] في تركيا عام 2017 والتي شملت 40 مريض COPD بحالة سورة حادة و 40 مريض COPD في مرحلة الاستقرار ارتفاعاً في مستويات MPV خلال السورة الحادة مقارنة مع المرض المستقر.

في دراستنا، لم يكن ثمة فارق هام إحصائياً في متوسط قيم MPV بين مختلف درجات شدة COPD خلال السورة الحادة وكذلك خلال مرحلة الاستقرار، تتوافق بذلك مع دراسة (Ulsali et al) [13] ودراسة (Wang et al) [15].

#### لماذا تنخفض مستويات MPV في السورات الحادة للداء الرئوي الاسدادي المزمن؟

إنّ ما هو منشور في الأدب الطبي العالمي لا يدعم آليةً دقيقةً لشرح هذه النتائج بشكلٍ كاملٍ، لذلك سنقوم بمحاولة لصياغة بعض التفسيرات.

نظراً لأنّ الالتهاب هو سمةٌ أساسيةٌ في سورة COPD، فقد يكون هذا الالتهاب هو السبب في انخفاض مستوى MPV. تكون الاستجابة الالتهابية (الناجمة في الأغلب عن الخمج الجرثومي للطرق الهوائية السفلية) في السورة الحادة أعلى منها في COPD المستقر [18]. تشمل الآليات المحتملة لتفاقم الالتهاب الجهازى في سورة COPD ما يلي:

- انتشار (spillover) للوسائط الالتهابية من الرئة.
- ارتكاس التهابي لنقص الأكسجة في الأنسجة.
- ارتكاس مُحدث بالمنتجات الجرثومية ما قبل الالتهابية عديدة السكاريد الشحمية.

أظهرت العديد من الدراسات أنّ المشعرات الالتهابية مثل عدد المعتدلات الدورانية، CRP، الفيبرينوجين، الإنترلوكين 6، الإنترلوكين 8، وجزء الالتصاق بين الخلايا القابل للذوبان 1، تزداد خلال سورة COPD [19].

في دراستنا، كان تعداد الكريات البيض، تركيز CRP والنسبة المئوية للمعتدلات في مرحلة السورة الحادة أعلى بفارق هام إحصائياً من مرحلة الاستقرار. قد تقوّد شدة الالتهاب خلال سورة COPD إلى نتائج عكسية (أي زيادة MPV). علاوة على ذلك، يؤدّي ارتفاع مستويات السيتوكينات ما قبل الالتهابية و CRP إلى إنتاج صفيحات دموية كبيرة أكثر تفاعلية وهذا ما يفسّر نتائج دراسة (Koçak et al) [17].

إضافةً إلى ذلك، تتوافق سورة COPD مع حالة ما قبل خثارية. تمّ قياس مستويات مرتفعة من عامل فون ويلبراند، D-dimer، جزء البروثروميين 2+1، كونها واسمات لكل من: الالتهاب، تأذي البطانة وتفعيل الخثر، على الترتيب، خلال سورة COPD [20].

أظهر عدد من الدراسات أن مرضى COPD يملكون زيادة في عدد وتفعيل الصفيحات الدموية خلال المرحلة المستقرة، وزيادة أكبر خلال السورة الحادة [21][22].

ومع ذلك، يمكن أن يتبع هذا التفعيل للصفيحات أنماطاً مختلفةً بالنسبة لحجم الصفيحات الوسطي (MPV) في أمراضٍ مختلفة. على وجه الخصوص، في الأمراض ذات الدرجة المنخفضة من الالتهاب المزمن المؤهّب للخثار، كالمرض القلبي الوعائي أو تصلب الشرايين، يزداد حجم الصفيحات الوسطي (MPV). في المقابل، في الأمراض ذات الالتهاب عالي الدرجة، كالتهاب المفاصل الرثياني الفعّال، الداء المعوي الالتهابي، وحمى البحر الأبيض المتوسط العائلية، ينخفض حجم الصفيحات الوسطي (MPV) ويعود إلى المستويات الطبيعية بعد العلاج بالأدوية المضادة للالتهاب [9].

[10].

في دراستنا، توافقت سورة COPD مع انخفاض هام في مستويات MPV، كما هو الحال في الأمراض ذات الدرجة العالية من الالتهاب. ومع ذلك، نظراً لأن الغالبية العظمى من سورات COPD الشديدة التي تتطلب دخول المستشفى هي خمجية في أسبابها، فإنّ وجود الخمج في السورة الحادة يشكّل اختلافاً جوهرياً عن بقية الموجودات الالتهابية السابقة. يمكن القول أن أخماج الطرق الهوائية قد تحرّض شذوذاً في واسمات الالتهاب والواسمات الخثارية (كحجم الصفيحات الوسطي).

وُجِدَ أن الأطفال المصابين بالتليف الكيسي لديهم انخفاض في مستويات MPV خلال سورات المرض مقارنة مع المرحلة المستقرة [23]. وبالمثل، لوحظ أنّ MPV يكون أخفض لدى مرضى الربو أثناء الهجمات مقارنة مع حالة الربو المستقر المضبوط [24]. أخيراً، لا يمكن استبعاد أنّ الانخفاض في مستويات MPV يرجع إلى استهلاك أو عزل الصفيحات الكبيرة المفعلّة في الأوعية الدموية.

يوضّح الجدول (6) مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية.

الجدول (6): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسات العالمية				
Wang et al الصين 2013 [15]	Agapakis et al اليونان 2016 [14]	Ulsali et al تركيا 2012 [13]	دراستنا 2020	
رصدية استقبالية (قبل - بعد) 70 مريض أثناء السورة ثم متابعة في مرحلة الاستقرار	رصدية استقبالية (قبل - بعد) 81 مريض أثناء السورة ثم متابعة في مرحلة الاستقرار	استرجاعية 47 مريض أثناء السورة ثم متابعة في مرحلة الاستقرار	رصدية استقبالية (قبل - بعد) 80 مريض أثناء السورة ثم متابعة في مرحلة الاستقرار	العينة وطريقة الدراسة
9.5	8.5	8.5	8.6	MPV أثناء السورة (fl)
9.8	9.3	9.3	9.5	MPV أثناء الاستقرار (fl)
22.7	3.9	46.3	41.2	CRP أثناء السورة (mg/dl)
9.1	2.1	6.7	6.7	CRP أثناء الاستقرار (mg/dl)
R = - 0.177 P=0.038	R= - 0.4 P=0.01	R = 0.07 P=0.68	R= - 0.342 P<0.001	العلاقة بين MPV و CRP أثناء السورة الحادة
R= - 0.371 P<0.001		R = 0.08 P=0.58	R = - 0.168 P=0.0347	العلاقة بين MPV و CRP أثناء الاستقرار

### الاستنتاجات والتوصيات:

- أثناء السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادى المزمن يحدث انخفاض في حجم الصفائح الوسطي (MPV) مقارنةً بحالة الاستقرار.
- أثناء السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادى المزمن يحدث ارتفاع في تركيز البروتين C-الارتكاسي (CRP)، ارتفاع في تعداد الكريات البيض وكذلك ارتفاع في نسبة المعتدلات مقارنةً بحالة الاستقرار.
- هنالك علاقة خطية سلبية هامة إحصائياً بين MPV و CRP، حيث ينخفض MPV مع ارتفاع CRP في السورة الحادة ويرتفع MPV مع انخفاض CRP في مرحلة الاستقرار.

- لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط MPV بين مختلف درجات شدة COPD (stage) أثناء السورة الحادة وكذلك في مرحلة الاستقرار.

#### التوصيات:

- أظهر حجم الصفائح الوسطي (MPV) أنه يمكن الاعتماد عليه كمشعر حيوي التهابي لتحديد وجود السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن، وهو اختبار بسيط يُجرى بشكل روتيني مع تحليل CBC. لذلك نوصي باعتماده كمشعر إضافي إلى جانب بقية المشعرات السريرية، المخبرية والشعاعية.
- نوصي بإجراء المزيد من الدراسات في المستقبل عن إمكانية اعتماد MPV كمشعر لتحديد مجموعات الخطر من مرضى COPD المعرضين لحدوث سورات حادة.
- نوصي بإجراء المزيد من الأبحاث في المستقبل التي من شأنها أن توضح الآلية الكامنة وراء تنظيم حجم الصفائح خلال سورة COPD الحادة.

#### References:

1. Epidemiology of COPD, European Respiratory Review, C. Raheison, P-O Girodet 2009 18: 213-221.
2. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. Chest. 2012; 141(2): 396-405.
3. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeff ries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 1608-13.
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD—2006 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; published online May 16. DOI: 10.1164/rccm.200703-456SO.
5. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:71-78.
6. Merolla M. Platelet size is an excellent surrogate for increased platelet activity. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(14):E1600.
7. Bancroft AJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11(7):379-387.
8. Laufer N, Grover N B, Ben-Sasson S, Freund H. Effects of adenosine diphosphate, colchicine and temperature on size of human platelets. *Thromb Haemost* 1979; **41**: 491-7.
9. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A *et al.* Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol. Int.* 2010; **30**: 1125-9.
10. Yuksel O, Helvaci K, Basar O *et al.* An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; **20**: 277-81.
11. Mehmet Zahid Koçak . Analysis of mean platelet volume in COPD patients during acute attack. *Biomedical Research* 2017; 28 (6): 2783-2785
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Bethesda, MD, USA: GOLD, 2017.

13. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122(6): 284-290.
14. Dimitris I Agapakis et al. The Role of Mean Platelet Volume in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Respir Care* 2016; 61(1):44 –49.
15. Wang RT, Li JY, Cao ZG, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013; 18(8): 1244-1248.
16. Eman R. Ali. Role of mean platelet volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Bronchol* 2016 10:251–260
17. Mehmet Zahid Koçak et al. Analysis of mean platelet volume in chronic obstructive pulmonary disease patients during acute attack. *Biomedical Research* 2017; 28 (6): 2783-2785
18. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–61.
19. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Utility of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):867-874.
20. Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, Morjaria JB, Maugeri C, Prosperini G, et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med* 2013;8(7):567-574.
21. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011; 66(9):769-774.
22. Biljak VR, Pancirov D, Cepelak I, Popovic´-Grle S, Stjepanovic´ G, Grubis´ic´ TZ . Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011; 22(6):466-470.
23. Uysal P, Tuncel T, Olmez D, Babayigit A, Karaman O, Uzuner N. The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children. *Ann Thorac Med* 2011; 6(4):227-230.
24. Sun WX, Zhang JR, Cao ZG, Li Y, Wang RT. A decreased mean platelet volume is associated with stable and exacerbated asthma. *Respiration* 2014; 88(1):31-37.