

Romatoid Artritte Nötrofil/ Lenfosit ve Platelet/ Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Rheumatoid Arthritis

Elif Kilic¹, Aylin Rezvani², Aybala Erek Toprak³, Hayriye Erman³, Siddika Kesgin Ayhan¹, Emine Poyraz², Nihal Ozaras²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, romatoid artrit (RA), hastalık aktivitesi ile hematolojik parametrelerden nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntemler: Yetmiş yedi romatoid artrit hastası ve 97 sağlıklı bireyden oluşmuş kontrol grubu bu retrospektif çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubuna sistemik ve kronik herhangi bir hastalığı olan kişiler dâhil edilmedi. Hastaların hastalık aktivite skorları (DAS 28) ve her iki grubun hematolojik parametreleri ve inflamasyon parametreleri istatistiksel olarak Student-t testi ve Spearman korelasyon testiyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) seviyeleri RA hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). RA hasta grubunda hemoglobin ve ortalama platelet hacmi (MPV) düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunurken (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,022$), trombosit, RDW, NLO ve PLO ise anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hasta grubunda farklı hastalık aktivitesi seviyelerinde (DAS 28) ESH ($p<0,001$), mutlak nötrofil ($p=0,04$), trombosit ($p=0,019$) seviyeleri anlamlı olarak yüksekken, lenfosit (%) ($p=0,042$) seviyeleri anlamlı olarak düşüktü. PLO düzeyleri ile MPV düzeyleri ($r=-0,386$) negatif anlamlı korelasyon gösterirken, RDW seviyeleri ($r=0,354$) ve NLO düzeyleri ($r=0,618$) ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi.

Sonuç: Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde NLO ve PLO doğru sonuçlar verirken, klinik pratikte kullanışlı bir parametre olabilirler. Geniş katılımlı çalışmalarla bu parametreler ile hastalık şiddetinin belirlenmesinde daha özgül endeksler geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), eritrosit dağılım genişliği (RDW), romatoid artrit (RA), enflamasyon

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to investigate the relationship of disease activity with Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) and red blood cell distribution width (RDW).

Methods: Seventy seven RA patients and 97 healthy subjects were examined retrospectively. People with chronic and systemic diseases were excluded from control group of the study. The disease activity scores (DAS 28) of patient group, hematologic parameters and inflammation parameters of both groups were analyzed statistically using independent t-test and spearman correlation test.

Results: Age and gender was not found different between groups. CRP and ESR levels were significantly higher in RA group ($p<0.001$). Hemoglobin and platelet count were lower ($p<0.001$ and $p=0.022$), while RDW, NLR, PLR and MPV levels were significantly higher in RA group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). In patient group, ESR ($p<0.001$), lymphocytes (%) ($p= 0.042$), absolute neutrophil ($p=0.047$), and platelets ($p= 0.019$) were positively, whereas lymphocytes were negatively affected by improvement disease activity (DAS 28) scores. PLR levels significantly negatively correlated with MPV levels ($r= -0.386$) but showed a significant positive correlation with RDW ($r= 0.354$) and NLR levels ($r= 0.618$).

Conclusion: NLR and PLR are important and promising factors for disease activity estimation of rheumatoid arthritis and may be used in clinical practice. In our opinion, larger studies consisting larger group will help determination of disease activity of RA by more specific indices using these parameters.

Key words: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Red blood cell distribution width (RDW), Rheumatoid arthritis (RA), Inflammation

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Elif Kilic,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, 34093 Fatih, İstanbul, Türkiye Email: drelifkilic@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.02.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 30.03.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) nedeni bilinmeyen, eklemden yıkım yapması ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik bir hastalıktır [1]. RA'da sinovyal sıvıyı infiltre eden T helper hücrelerinin spesifik aktivasyonu ile otoimmün yanıt ortaya çıkar. Aktive olmuş T hücreleri, lenfokinler salgılaması sonrasında lökosit ve makrofajların da eklem gelmeleri ile inflamasyonu başlatır, kıkırdakta ve eklemden hasara neden olurlar [2]. Bu sinovyal inflamasyon eklemden erozyon ve destrüksiyonla giden ve RA için karakteristik olan asimetrik eklem tutulumuyla kendini gösterir [3].

Laboratuvar bulgularında en sık kullanılan inflamasyon göstergesi eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artıştır. Klinik ile uyumlu olduğunda; hastalığa özgü olmasa da CRP ve ESH'nin yüksek bulunması hastalığın aktif olduğunu düşündürür [4]. En sık rastlanan hematolojik değişiklik ise kronik hastalık anemisi. Aneminin derinliği hastalığın şiddetine, süresine ve aktivitesine bağlı olarak değişir [5]. Hastalık aktivitesinin takibinde basit ve tek bir yöntem olmaması nedeniyle klinik, laboratuvar, radyolojik değerlendirmeleri kapsayan indeksler geliştirilmiştir. Bunlardan biri de DAS 28 (diseases activity score) hastalık aktivite skorudur. DAS28 aktivite skoru belirlenirken hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın genel durumunu içeren bir indeks kullanılır. Aktivitesinin 5.1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini, 2.6-3.2 arasında olması düşük hastalık aktivitesini göstermektedir. DAS 28 2.6'dan daha düşük değerler ise remisyon olarak kabul edilmektedir [6].

Tam kan sayımı basit, ucuz fakat birçok hastalık için önemli takip parametreleri içerir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemogram parametreleri içinde eritrositlerin çap veya volümüne bağlı dağılımının bir ölçüsüdür. RDW bir değişim katsayısıdır ve eritrosit volümü/ ortalama eritrosit volümü (MCV)× 100 formülünün 1 standart sapmasıyla hesaplanır. RDW düzeylerinin inflamatuvar süreçlerle özellikle CRP ve sedimentasyonla pozitif ilişkisi geniş kohort çalışmalarında gösterilmiştir [7]. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir indekstir. Özellikle inflamatuvar, kardiyovasküler

ve kanser hastalıklarında kullanılabilirliği keşfedilmiştir [8-11]. Ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametredir [12]. İmmunolojik ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir [13].

Bu çalışmada tam kan sayımı parametrelerinden NLO ve PLO ile hastalık aktivite skoru olan DAS28 seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışmamız Helsinki bildirgesinde belirtilmiş kriterlere uygun olarak tasarlanmıştır. Çalışma için Bezmialem Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır. Bezmialem Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Ocak-Şubat 2016 tarihleri arasında hastane bilgi sisteminde takibi bulunan RA tanısı almış yaş ortalaması $52,6 \pm 11,3$ olan 77 kişi (67 kadın 10 erkek) hasta grubuna dâhil edildi. Yaş ortalaması $49,7 \pm 14,2$ olan 97 sağlıklı kişi (74 kadın 23 erkek) ise kontrol grubu olarak belirlendi. Hasta grubunun dışlama kriteri olarak akut enfeksiyon, diyabet, kanser veya kronik hastalıklar dahil edildi. Kontrol grubunun dışlama kriteri olarak herhangi bir inflamatuvar hastalık, akut veya kronik enfeksiyon, kronik hastalıklar, diyabet ve kanser olarak belirlendi.

Hasta grubunun DAS28 ve tam kan sayımı değerleri ile kontrol grubunun tam kan sayımı değerleri hasta bilgi sisteminden alınarak istatistiksel olarak incelendi. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda detaylı muayenesi yapılan hastalar DAS28 aktivite ölçütlerine göre, esas olarak hassas ve şiş eklem sayısını dikkate alınarak hastalık aktivite skoru belirlendi. Dört değişkenli DAS28, $0.56 \sqrt{(TEN28)} + 0.28 \sqrt{(SW28)} + 0.70 \ln(ESH) + 0.014(GH)$ (TEN: Hassas eklem sayısı, SW: Şiş eklem sayısı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, GH: Hastanın genel değerlendirilmesi) formülüne göre hesaplandı. DAS 28 aktivitesinin 5.1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini (3. Düzey), 5.1-3.2 arası orta düzey hastalık aktivitesini (2.düzey), 2.6-3.2 arasında düşük hastalık aktivitesini (1.düzey) göstermektedir. 2.6'dan düşük değerler remisyon olarak kabul edilmektedir (DAS 28-1.seviye= 2.6-3.2 düşük hastalık aktivitesi; Das28-2.seviye= 3.2-5.1 orta derece hastalık aktivitesi; DAS 28-3.seviye= >5,1 yüksek hastalık aktivitesi).

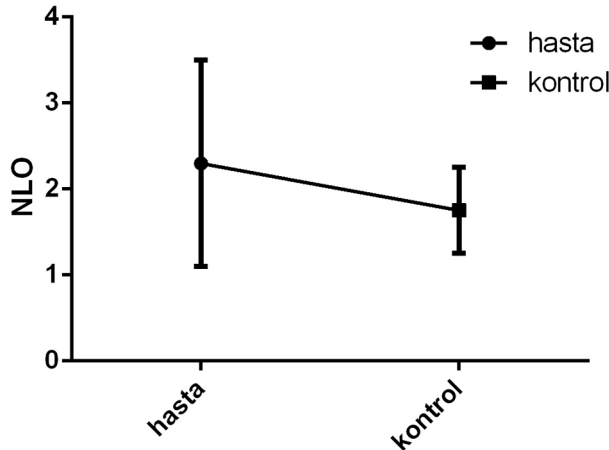
Tam kan sayımı parametreleri flow sitometrik yöntemle ve ESH düzeyleri modifiye Westergren yöntemiyle Cell-Dyn 3700 (Abbott, USA) hematoloji analizöründe değerlendirildi. CRP seviyeleri Architect plus C4000 (Abbott, USA) cihazında bakıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) analiz programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin normal dağılımı değerlendirildi. Normal dağılım gösteren kontrol ve hasta grubunun değerleri ortalama + SD şeklinde gösterildi ve Independent Student-t testiyle gruplar arasındaki fark değerlendirildi. DAS28 hastalık aktivitesine göre ayrılan grupların (1.seviye,2.seviye,3.seviye) grup içi değişiminin anlamlılığı Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkanlarda Dunnet Testi ile ikili kıyaslamalara bakıldı. Değişkenler arasındaki korelasyona Spearman korelasyon testiyle bakıldı. $p < 0,05$ seviyesi istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında fark yoktu. Hasta ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında CRP, ESH, hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, % lenfosit oranı, trombosit sayısı, RDW, MPV, NLO ve PLO seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Şekil 1) (Şekil 2) (Şekil 3). Hasta grubun nötrofil yüzdesi ve lenfosit sayıları iki grup açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).



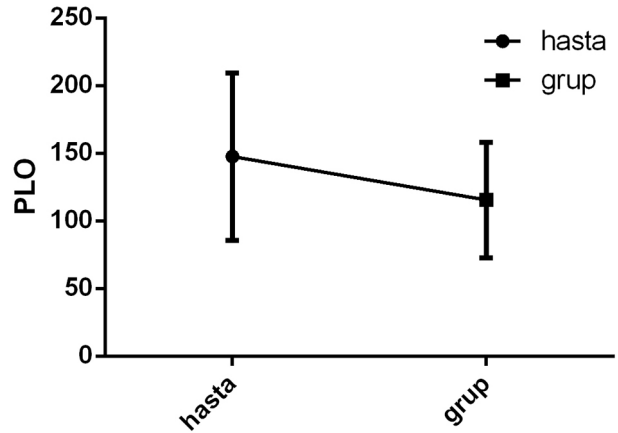
Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda NLO seviyeleri

Hasta ve kontrol grubunda RDW, NLO ve PLO değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 1).

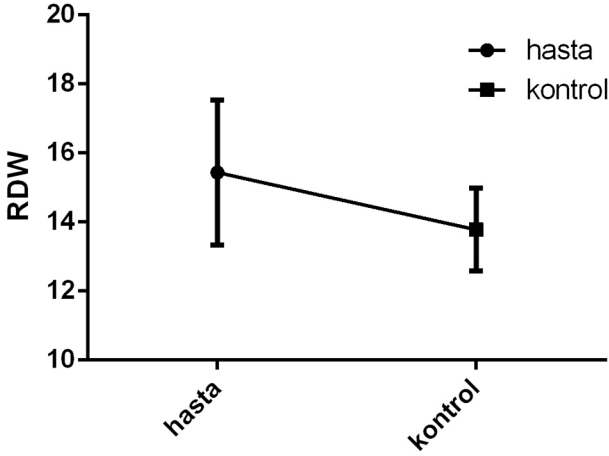
Tablo 1. Demografik ve biyokimyasal veriler (Ortalama ± Standart sapma)

	RA hastaları (n=77)	Kontrol grubu (n=97)	p
Yaş (yıl)	52,6±11,3	49,7±14,2	0,130
Cinsiyet (E/K)	(10/67)	(23/74)	0,066
CRP (mg/L)	8,59±11,3	0,19±0,1	< 0,001
ESH (mm/h)	29,09±18,6	16,79±8,2	< 0,001
Hemoglobin (g/dL)	12,18±1,5	13,30±1,4	< 0,001
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	4,04±1,5	3,90±1,2	0,008
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	2,18±0,7	2,29±0,6	0,243
Nötrofil (%)	58,55±9,6	56,19±6,7	0,070
Lenfosit (%)	29,41±8,5	33,80±6,2	< 0,001
Nötrofil/Lenfosit (NLO)	2,30±1,2	1,75±0,5	< 0,001
Trombosit ($\times 10^3 \mu L$)	289,55±62,7	247,07±50,7	< 0,001
MPV (fl)	10,30±0,9	10,6±0,8	0,022
RDW (%)	15,44±2,1	13,78±1,2	< 0,001
Platelet/Lenfosit (PLO)	147,53±61,8	115,5±42,7	< 0,001

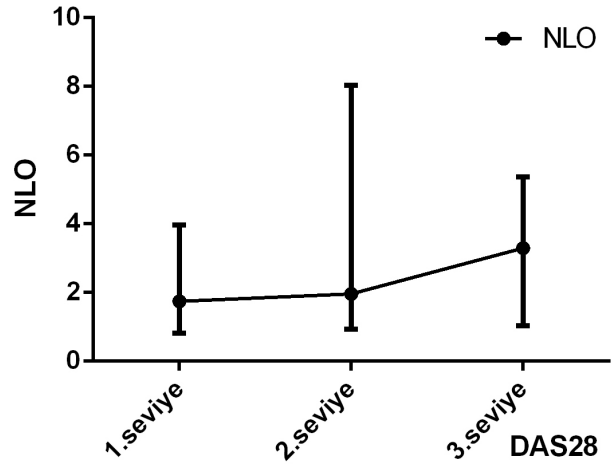
RDW: Red blood cell distribution width, MPV: Mean platelet volume, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif protein



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda PLO seviyeleri



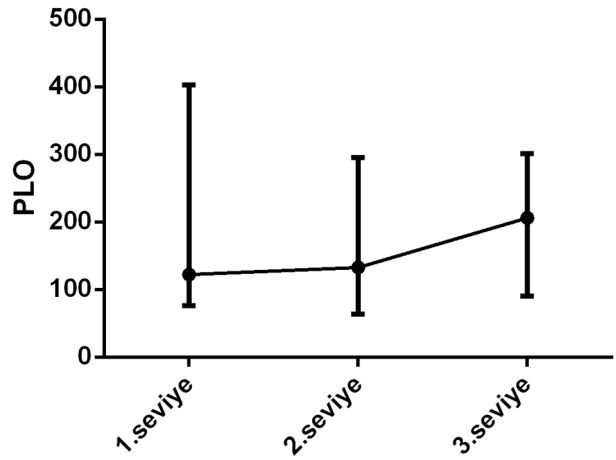
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda RDW seviyeleri



Şekil 4. Das28 seviyeleri ile NLO ilişkisi

DAS 28 aktivitesi

DAS 28 aktivitesi üç ayrı grupta (düşük, orta, yüksek) incelendi. Hastalık aktivitesinin yükselmesiyle ESH ($p < 0,001$), nötrofil (%) ($p = 0,034$), lenfosit (%) ($p = 0,042$), mutlak nötrofil ($p = 0,047$) ve trombosit ($p = 0,019$) seviyeleri de anlamlı olarak etkilenebilmektedir (Tablo 2). NLO ve PLO seviyeleri ile hastalık aktivitesinin değişimi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,053$; $p = 0,052$). DAS28 seviyeleri ile anlamlı fark saptanmasa da NLO ve PLO median seviyeleri hastalık şiddetlen-dikçe artış göstermekteydi (Şekil 4,5).



Şekil 5. Das28 seviyeleri ile PLO ilişkisi

Tablo 2. DAS 28 aktivite skoruna göre grupların ikili karşılaştırması [median; minimum-maksimum]

DAS 28 (n)	ESH	% nötrofil	% lenfosit	Nötrofil mutlak	Trombosit
1.seviye (23)	14 (5-57)	56,6 (40,1-69,3)	31,0 (15,6-50,8)	3,35 (1,8-7,1)	264,0 (135,0 -451,0)
2.seviye (47)	28 (8-69)	57,7 (40,7-83,3)	29,5 (10,3-45,1)	4,5 (2,0-11,0)	280,0 (188,0 -415,0)
3.seviye (7)	42 (20-90)	70,2 (44,2-77,3)	15,4 (14,4-42,9)	6,9 (3,8-9,1)	333,0 (290,0 -441,0)
p*	$p < 0,001$ (1. ve 2.) $p = 0,001$ (1. ve 3.)	$p = 0,029$ (1. ve 3.)	$p = 0,041$ (1. ve 3.)	$p = 0,049$ (1. ve 3.)	$p = 0,015$ (1. ve 3.)

ESH; Eritrosit Sedimentasyon hızı, p*; farklılık olan gruplar ve p değerleri

DAS 28- 1.seviye 2.6 - 3.2; DAS 28- 2.seviye 3.2 - 5.1; DAS 28- 3.seviye >5,1

RDW ve nötrofil/lenfosit oranının hastalık aktivitesiyle korelasyonu

Hastalık aktivitesinin göstergesi olan DAS28 seviyeleri ile NLO arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. DAS28 seviyeleri ile CRP ($p = 0,015$; $r = 0,278$) ve nötrofil(%)($p = 0,032$; $r = 0,245$) arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. DAS28 sevi-

yeleri ile RDW seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. NLO seviyeleri; CRP ($p = 0,028$; $r = 0,250$), trombosit ($p = 0,002$; $r = 0,353$) ve RDW seviyeleri ($p = 0,013$; $r = 0,282$) ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken MPV düzeyleri ($p = 0,024$; $r = -0,263$) ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (Tablo 3). RDW seviyelerinin CRP ve ESH gibi

enflamatuvar parametrelerle anlamlı korelasyonu mevcut değildi.

Tablo 3. Hasta grupta tam kan parametrelerinin korelasyon tablosu

	Nötrofil / Lenfosit (NLO)	
	r	*p
RDW (%)	0.282	0.013
MPV (fl)	- 0.263	0.024
CRP (mg/L)	0.250	0.028
Trombosit (x10 ³ µL)	0.353	0.002

RDW: Red blood cell distribution width, MPV: Mean platelet volume, CRP: C-Reaktif protein

*Spearman korelasyon testi

CRP seviyeleri ile ESH ($r= 0,450$), nötrofil(%) ($r= 0,264$), mutlak nötrofil ($r= 0,427$) ve trombosit sayıları ($r= 0,289$) arasında anlamlı pozitif korelasyon varken lenfosit seviyeleri ($r= -0,227$) ile anlamlı negatif korelasyon görüldü. MPV düzeyleri ile lenfosit(%) ($r= 0,252$) seviyeleri pozitif anlamlı bir korelasyon gösterirken, nötrofil (%) ($r= -0,287$) ve trombosit ($r= -0,338$) seviyeleri ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi. PLO düzeyleri ile MPV düzeyleri ($p= 0.001$; $r= -0,386$) negatif anlamlı korelasyon gösterirken, RDW seviyeleri ($p= 0.002$; $r= 0,354$) ve NLO düzeyleri ($p< 0,001$; $r= 0,618$) ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilişkisini araştırdığımız NLO, PLO, RDW seviyeleri RA hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, MPV seviyeleri anlamlı olarak düşüktü. RA hastalık patogenezi oluşturan inflamatuvar yanıtta hücrel ve humoral immünite birlikte rol oynar. Rutin klinik uygulamada RA hastalık takibinde kullanılan inflamatuvar parametreler CRP ve ESH gibi hastalığa özgül olmayan inflamatuvar belirteçlerdir. Bu çalışmada da hasta grubunun CRP ve ESH düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak yüksekti. Ancak, CRP ve ESH inflamatuvar olayları ayırt edebilmesindeki zayıflığı ve akut inflamatuvar aktivitenin göstergesi olması gibi kısıtlılıklara sahiptir [14]. Tam kan sayımı parametrelerinin ise inflamatuvar olaylarda sayı ve kalite olarak belirgin olarak değiştiği gösterilmiştir; özellikle nötrofil ve trombosit sayısında artış izlenirken, lenfosit sayılarında azalma görülmektedir [15,16].

Nötrofiller immün sistemin savunmadaki öncül hücreleridir ve kemik iliğinde sentezlenir. Savunmada ürettiği antimikrobiyal ajanlar dışında birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörünün sentezinden sorumlu olduğu bulunmuştur [17]. Nötrofiller gibi trombositlerde inflamasyonun başlangıcındaki sitokinlerin salgısını artırır ve artan sitokinler yeni nötrofil ve trombosit sentezini artırarak inflamasyonun artışına katkı sağlar. RA'da özellikle nötrofil ve trombosit birikiminin eklem içinde steril inflamasyona yol açtığı ve sentezledikleri proteaz ve growth faktörlerle doku hasarlanmasını artırarak eklem destrüksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir [18,19]. DAS 28, hastalık aktivitesini gösteren bir indekstir ve indeks hesaplanırken kriter olarak, hassas ve şiş eklemlerin varlığı kullanılır. Bu çalışmada da DAS 28 seviyeleri arttıkça aktif inflamasyon varlığını gösteren nötrofil ve trombosit seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, lenfosit seviyeleri ise anlamlı olarak düşük bulundu. İndeks kullanımı, parametreleri tek tek değerlendirmekten daha pratiktir ve hastalıkla ilişkisine göre kestirim değerler belirlenerek hastalık şiddetiyle ilgili güvenilir bilgiler verebilir. NLO ve PLO gibi indeksler akut koroner sendrom [9], ülseratif kolit [20] diyabet [21], obstrüktif uyku apnesi [22] ve inflamatuvar aktivitenin baskın olduğu Sjögren[23] ve sistemik lupus eritematozus [24] gibi hastalıkların prognostik takibinde anlamlı bulunmuştur.

Nötrofil lenfosit oranı gibi PLO da kanser [25] ve inflamasyonla giden hastalıklarla [26] anlamlı ilişki göstermektedir. Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA hastalarının NLO ve PLO seviyeleri hasta grupta anlamlı olarak yüksekken, DAS 28 aktivite skorlarıyla NLO ve PLO arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [27]. Bu çalışmada da hasta grubun NLO ve PLO oranları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti, hastalık şiddetinin artışıyla NLO ve PLO seviyeleri artış gösterdi. Uslu'nun çalışmasından farklı olarak DAS 28 seviyeleri ile NLO ve PLO seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Fakat NLO ile PLO arasında iyi düzeyde pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon mevcuttu (Şekil 4) (Şekil 5).

MPV düzeyleri, trombosit aktivitesiyle ve fonksiyonuyla ilişkilidir [28]. İnflamatuvar süreçte salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz belirteçlerin kemik iliği üzerindeki baskısıyla me-

gakaryopoezi etkiler ve bu da trombosit hacminin küçülmesine neden olabilir [12]. Kapsorittekis'in yaptığı çalışmada MPV düzeyleri inflamatuvar barsak hastalığında sağlıklı gruba göre düşük bulunmuş [29]. Kısacık ve arkadaşları da RA hastalarında MPV düzeylerini sağlıklı gruba göre düşük bulmuş, tedavi uyguladıktan sonra MPV'nin bir miktar yükseldiği ama yine kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit etmişler [30]. Gasparyan'ın yaptığı çalışmada da 3 ay boyunca Anti-TNF tedavi uyguladıkları RA hastalarının 3 ay içinde DAS28 seviyeleri anlamlı olarak düşüş gösterirken tam kan parametrelerinden trombosit seviyeleri azalıp MPV seviyelerinin ise yükseldiği gözlenmiş [31]. Yazici ve ark. ise DAS 28 seviyeleri ile MPV arasında pozitif bir korelasyon olduğunu tespit etmişler[32]. Bu çalışmada da inflamasyon varlığında MPV seviyelerinde düşüş gözlenen çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur. MPV düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak düşük bulunurken, trombosit sayıları ise hasta grupta anlamlı olarak yüksekti. MPV değerleriyle PLO ve NLO indeksleri anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi. Hastalık aktivitesinin artış gösterdiği grubun (3. seviye) MPV median değeri azalsa da bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

RDW 'nin artışı anemi yapan sebeplerin ayrımında kullanılır [33]. RDW'nin diğer önemli yanı ise inflamatuvar parametrelerle güçlü korelasyon göstermesidir [7]. Sistemik skleroz [34], Sistemik Lupus Eritomatozis [35] ve Sjögren [23] gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bu hastalıklardaki değişimin nedeni, inflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin eritrosit maturasyonunu bozup RDW değerlerini etkilemesidir [36]. Hassan ve arkadaşlarının yaptığı geniş katılımlı çalışmada RDW değerleri yüksek olan RA hastalarının miyokart infarktüs görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [37]. Rodriquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da RA'li hastaların hastalık şiddeti ve akut faz belirteçleri ile RDW düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir [38]. Bu çalışmada benzer olarak RDW düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak yüksekti. Genel inflamatuvar parametreler olan CRP ve ESH ile anlamlı korelasyon göstermezken, NLO ve PLO indeksleriyle pozitif anlamlı korelasyon gösterdi.

Hasta sayısı, multifaktöriyel parametrelerin değerlendirildiği düşünüldüğünde düşük olarak değerlendirilebilir. Bir diğer etki faktörü, retrospektif taranan hastaların aktif ilaç kullanımlarıyla ilgili bilgiye sahip olamayışımızdır. Bu bilgi eksikliği, hematolojik parametrelerin üzerindeki olası ilaç etkilerinin değerlendirilmesine kısıtlılığa neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda, hastalık şiddet seviyesinin belirlenmesinde NLO ve PLO kolay hesaplanan düşük maliyetli ve umut vadeden parametrelerdir. Bu oranlara ek olarak, RDW ve MPV gibi inflamatuvar olaylarla ilişkili parametrelerinde hesaba katılarak tasarlanacak olan yeni endeksler gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde daha özgül endeksler geliştirilebilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
2. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-916.
3. Karimifar M, Salesi M, Farajzadegan Z. The association of anti-CCP1 antibodies with disease activity score 28 (DAS-28) in rheumatoid arthritis. *Adv Biomed Res* 2012;1:30.
4. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R40.
5. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31:251-259.
6. van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:65-74.
7. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-632.

8. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013;108:901-907.
9. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-657.
10. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:192.
11. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1204-1212.
12. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
13. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009;31:277-297.
14. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005;98:185-191.
15. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
16. Kapci M, Turkdogan KA, Duman A, et al. Biomarkers in the diagnosis of acute appendicitis. *JCEI* 2014;5:250-255.
17. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011;11:519-531.
18. McDonald B, Pittman K, Menezes GB, et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science* 2010;330:362-366.
19. Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:534-542.
20. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27:72-76.
21. Ozturk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest* 2013;36:593-599.
22. Günbatar H, Ekin S, Sünnetçioğlu A, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Dicle Med J* 2015;42:289-293.
23. Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjogren's syndrome. *CLB* 2014;47:287-290.
24. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2015;1; 5-8.
25. Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 58.
26. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010; 327: 580-583.
27. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015;18:731-735.
28. Bath P, Algert C, Chapman N, et al. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
29. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-781.
30. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-294.
31. 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;30:1125-1129.
32. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21:122-125.
33. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991;9:71-74.
34. Farkas N, Szabo A, Lorand V, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1439-1445.
35. Hu ZD, Chen Y, Zhang L, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 202-205.
36. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:840-846.
37. Hassan S, Antonelli M, Ballou S. Red cell distribution width: a measure of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients? *Clin Rheumatol* 2015;34:1053-1057.
38. Rodriguez-Carrio J, Alperi-Lopez M, Lopez P, et al. Red cell distribution width is associated with cardiovascular risk and disease parameters in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:641-646.