

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Derya Uçmak
Meltem Akkurt
Haydar Uçak
Mustafa Arıca

Dicle Üniversitesi Dermatoloji
Anabilim Dalı, Diyarbakır,
Türkiye

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Derya Uçmak
Dicle Üniversitesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır
Tel: +90 (0412) 248 8001-4008
Faks +90 (0412) 248 8523
E-mail: ucmakderya@gmail.com

Geliş Tarihi: 25.02.2014
Kabul Tarihi: 11.04.2014

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Nötrofil/lenfosit Oranının Pemfigus Vulgaris ile İlişkisi

ÖZ

Amaç: Pemfigus vulgaris (PV), otoimmün kökenli, bül oluşumuyla seyreden bir deri hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı, PV hastalarındaki inflamasyon ile nötrofil-lenfosit oranı (NLO) arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya 49 yeni tanı konan pemfigus vulgaris hastası ile 48 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar, hastalığın şiddetine bağlı olarak başlanan steroid dozuna göre; hafif, orta ve şiddetli hastalık olarak üç alt grupta sınıflandırıldı. Tüm veriler yatan hasta kayıtlarının incelenmesiyle elde edildi. Tüm hastalarda hastalık şiddet indeksi, muayene bulguları, tam kan sayımı (TKS), C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) incelendi. Lenfosit ve nötrofil sayısı TKS verilerinden not edildi. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), hastalık alt grupları arasında ve kontroller ile SPSS 15,0 programı kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda nötrofil sayısı, NLO, ESH ve CRP düzeyleri pemfiguslu hastalarda kontrollerden yüksekti (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$). NLO, CRP ve ESH düzeyleri hastalık şiddet skoruyla korele değildi.

Sonuç: NLO'nun birçok hastalıkta şiddet ve prognoz belirteci olarak kullanışlı ve yararlı bir parametre olduğu saptanmıştır. Kolayca hesaplanan bu ölçüğe, PV'li hastalarda da kontrollerden ayırt edici bir gösterge olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil-Lenfosit Oranı, Pemfigus Vulgaris, İnflamasyon

The Relationship of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Pemphigus Vulgaris

ABSTRACT

Aim: Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune blistering skin disease. The aim of this study is to determine the relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and PV.

Methods: A total of 49 newly diagnosed patients with PV and 48 healthy controls were included in the study. The patients were grouped into mild, moderate and severe types according to the dose of administered corticosteroids. All data was obtained using inpatient records. Disease severity, findings on physical examination, complete blood count (CBC), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) parameters were noted. Lymphocyte and neutrophil numbers were noted from CBC findings. The NLR was compared between the patients and controls and among the patient groups. Analysis of data was done using SPSS 15.0.

Results: Neutrophil count, NLR, ESR and CRP levels of the patients with PV were higher than the controls ($p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectively). NLR, CRP and ESR were not correlated with disease activity.

Conclusion: NLR has been shown to be a useful indicator of disease severity and prognosis in many diseases. This study demonstrates that it is a parameter distinguishing patients with PV from healthy controls.

Keywords: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Pemphigus Vulgaris, Inflammation

GİRİŞ

Pemfigus, deri ve müköz membranların yaşamı tehdit eden otoimmün büllöz bir dermatozdur. Keratinosit yüzey antijeni olan desmoglein (Dsg)-3 ve Dsg-1'e otoantikörlerin bağlanması sonucu akantolitik bül oluşumuyla seyreden bir hastalıktır (1). Pemfigusta bül oluşumunun, Dsg-3'e karşı oluşmuş antikörün direkt etkisinden mi yoksa inflamatuvar hücreler ve sitokinlerden kaynaklanan immün aracılı indirekt yolların indüksiyonundan mı kaynaklandığı net değildir (2).

Günümüzde direkt hasar önerisi daha kabul edilebilir (3) gibi görünse de B hücre aktivasyonu ve antikör üretiminin CD4+T hücrelerine bağlı olması (4), Dsg-spesifik otoantikör yanıtının başlaması ve devamında Dsg-3 epitoplarnın T hücreleri tarafından tanınması gerekliliği (5), pemfigusun oluşum sürecinde Dsg-1/Dsg-3 spesifik otoreaktif CD4+T hücrelerin baş rol oynaması, indirekt yolun önemli olduğunu düşündürmektedir (6). Bu süreçte sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar mediatörler hücrel ve hümorale yanıtların koordinasyonunda muhtemel etkili oyunculardır (4).

Son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmıştır (7). NLO, nötrofillerin total sayısının lenfositlere bölünmesiyle elde edilen bir orandır. Dermatolojik hastalıklar açısından NLO çalışmasının, psoriasisli hasta grupları üzerinde yapılmış olduğu görülmektedir (8). PV hastalarında henüz incelenmemiş olan bu parametrenin bu hastalıktaki değerini araştıran bir yayına rastlamadık. PV'nin oluşum sürecinde inflamasyonun var olduğunu kabul ederek bu hastalarda sistemik inflamasyon belirteçlerinden olan nötrofil, lenfosit, CRP, ESH düzeylerini değerlendirdik. NLO düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grupları

2006–2013 yılları arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören ve klinik, histolojik ve immünolojik olarak PV tanısı konulan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 49 yeni tanı konmuş Pemfigus vulgaris hastası ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleşmiş 48 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların kayıtlarından yaş, cinsiyet, hastalığın tanı almasına kadar geçen süre, hastalık tipi ve hastalık şiddet skorlamaları hesaplandı. Çalışmadan dışlama kriterleri; diğer deri hastalıklarının varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, gastrointestinal hastalık varlığı, renal hastalık varlığı, diabetes mellitus, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalık varlığı belirlendi. Beyaz küre sayısı $<4 \times 10^3$ ile $>11 \times 10^3$ olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar başlanan glukokortikoid dozuna göre kategorize edildi. 1 mg/kg altında kortikosteroid dozu başlananlar hafif şiddette

hastalık grubu, 1-2 mg/kg dozuna sahip olan orta şiddette hastalık grubu ve 2 mg/kg'ın üzerinde kortikosteroid başlanan şiddetli hastalık grubu olmak üzere üç alt gruplara ayrıldı. Çalışma için hastanemiz yerel etik kurul onayı alındı.

Laboratuvar yöntemleri

Laboratuvar olarak tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) Cell-Dyn 3700 (optik scatter lazer yöntemi, Abbott Diagnostics, Chicago, USA) ile çalışıldı. CRP düzeyi Beckman Coulter nefelometrik yöntem ile ölçüldü (IMMAGE 800, USA).

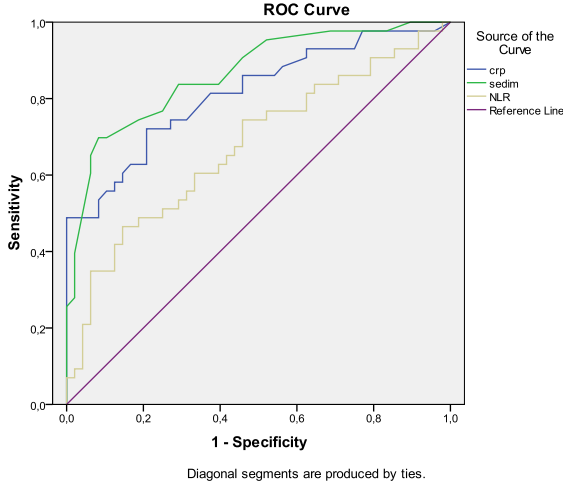
İstatistiksel Analizler: İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Hastalar ve kontrollerin kan parametrelerinin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için bağımsız örnekler t-testi ve normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. CRP, sedimentasyon ve NLO'nun pemfigus hastalığını öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri, Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 29'u kadın, 20'si erkek olmak üzere toplam 49 PV hastası dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $42,71 \pm 15,04$ (10-80) olarak saptandı. Kontrol grubu ise 20'si kadın 28'i erkek olmak üzere toplam 48 sağlıklı bireyden oluşmuştu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,14 \pm 16,86$ (14-85) olarak tespit edildi. Hastaların 36 tanesi mukokutanöz tip iken, 13 tanesi mukozal tip pemfigus vulgaris olarak saptandı. Hastaların semptomlarının başlangıcından kesin teşhis alana kadar geçen süre $27,24 \pm 32,38$ hafta olarak saptandı. Hastalık alt gruplarına göre hafif hastalık grubuna dahil olanlar 32, orta hastalık grubunda olanlar 11, şiddetli gruba dahil olanlar 6 hastaydı.

Tüm hastalara adjuvan tedavi olarak azatiopürin tedavisi başlanmışken, 4 hastada yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıt olmadığından intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi eklenmişti. Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyeti ve hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Kadın ve erkek hastalar arasında bakılan değerlerin hiçbirinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$). Üç alt grubun NLO değerleri ile hasta grupları istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0,05$). CRP ve ESH hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). ROC analizine göre ESH değerinin 8,5 olmasının pemfigusu öngörmedeki sensitivitesi %83,7, spesifitesi %70,8 idi (eğri altında kalan alan (AUC)=0,865, $p < 0,001$). CRP 0,33 değerinin

pemfigusu öngörmekteki sensitivitesi %81,4, spesifitesi %62,5 idi (AUC=0,814, $p<0,001$). NLO 1,86 değerinin pemfigusu öngörmekteki sensitivitesi %61,2, spesifitesi %66,7 idi (AUC=0,675, $p=0,002$) (Şekil 1).



Şekil 1. Pemfigus vulgarisin öngörülmesinde CRP, ESH ve NLO'nun tanısal değerlerinin ROC analiziyle araştırılması.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

Değişkenler	Hasta grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=48)	p
Yaş	42,71±15,04	39,14±16,86	AD
Cinsiyet (K/E)	29/20	20/28	AD
NLO	2,86 ± 2,66	1,75 ± 0,95	0,002
CRP (mg/dl)	1,92 ± 2,59	0,34 ± 0,23	<0,001
WBC (K/uL)	8,21 ± 1,81	6,83 ± 1,39	0,063
Nötrofil (K/uL)	5,08 ± 1,88	3,73 ± 1,11	<0,001
Lenfosit (K/uL)	2,26 ± 0,81	2,39 ± 0,74	0,481
ESH	17,32±10,36	6,22±4,27	<0,001

K; kadın, E; erkek, AD; anlamlı değil, CRP; C reaktif protein; WBC; beyaz kan hücresi, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, NLO; nötrofil/lenfosit oranı,

TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni tanı almış PV'li hastalarda NLO, ESR ve CRP'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Literatürü araştırdığımızda benzer bir çalışmaya rastlamadık. PV'nin patogenezi bakıldığında Dsg-3'e karşı otoreaktif T hücre yanıtları oldukça önemlidir (5). Anti Dsg-1 ve Dsg-3 otoantikörlerinin baskın izotipleri IgG4 yapısında olduklarından dolayı, PV'nin Th2 helper hücrelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,9).

Th2 hücrelerin indüklediği Th2 tipteki sitokinler immün cevabın humoral kolunun uyarılmasında rol alır. Bu yolaktaki B hücrelerinin uyarılması hücre dışı patojenler ve allerjik yanıtla ilişkilidir (4). Bu grup sitokinler kendi üretimlerini

uyarırlar, daha sonra B hücrelerini aktive eder ve Dsg-3'e özgü otoreaktif plazma hücrelerine farklılaşma süreci başlar. Plazma hücreleri antiDsg-3/1 antikörlerini üretir. Bu aşamadan sonra epidermis ve mukozal membranlarda desmozomlara bağlanma süreci başlar ve sonra da bül oluşumuyla sonuçlanan akantolizis meydana gelir (4).

Pemfigusun tedavisi için ritüksimab alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların T hücre fonksiyonunda belirgin bir azalma gözlenmiş ve otoreaktif T hücreleri ve B hücrelerinin uygun bir etkileşim içinde olduğu sonucuna varılmıştır (10).

Proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-18 ve TNF- α) bazı otoimmün hastalıkların patogeneziye katkıda bulunduğu bilinmektedir ve bu sitokinlerin otoimmüniteyi düzenlemede önemli rolü olduğu düşünülmektedir (11). Bu sitokinlerden özellikle IL-6 düzeyinde saptanan yüksekliğin de hastalığın şiddetiyle korele olduğu anlaşılmıştır, bu yükseklik inflamasyonun rolü ile sitokin düzeyi ilişkisini de yansıtmaktadır (12).

Yapılan bir çalışma sistemik steroid ve azatiopürin tedavisi sonrasında serum IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilmiş olup, bu düşüklüğün özellikle hastalığın şiddetli formlarında daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu bulgudan yola çıkarak hastalığın şiddetli formlarında IL-6 blokajı sağlayan ajanların etkili olabileceği öne sürülmüştür (13).

Başka bir çalışmada konvansiyonel immünespresif tedavi ve IVIG uygulandıktan sonra IVIG tedavisiyle daha belirgin olmak üzere IL-6 seviyesinde tedavi sonrasında belirgin düşüklük saptanmıştır (14).

Özetle, bu iki çalışmaya dayanarak proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın PV'de hastalık şiddetini gösterdiği, tedavi ile azaldığı söylenebilir. Pemfigusta sistemik inflamasyonda yükseldiği bilinen birçok sitokin çeşitleri olmasına rağmen bu sitokinlerin ölçümü zaman alıcı ve oldukça pahalı yöntemlerdendir (4). Bu nedenle hasta başında kullanılabilir, ölçümü rahat, ucuz ve erişilebilirliği kolay olabilecek bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

PV'de inflamatuvar durumu değerlendirmek amacıyla birçok farklı inflamasyon belirteci kullanılmıştır. PV'li hastalarda yapılan bir çalışmada başlangıç serum laktat düzeyinin ciddi sepsiste mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Başlangıç tedavisinin planlanmasında daha agresif tedaviden fayda görebilecek grubun belirlenmesinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (15). Bakır/çinko düzeylerindeki düşmenin, PV'de oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür (16). PV'de oksidatif stres indeksi ve total oksidan kapasitenin arttığına dair yapılmış çalışmalar

mevcuttur (17). Bilinen antioksidanlardan olan ürik asidin PV'li hastalarda normalden düşük olduğu saptanmıştır (18).

Endemik pemfigus foliaceuslu 20 hastada CRP, ESH ve total lökosit sayısının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %60'ında CRP yüksekliği, %85'inde lökositoz ve hastaların tümünde ESH yüksekliği saptanmıştır. Yaygın olarak kullanılan bu non-spesifik rutin laboratuvar testlerin, hastaların takibinde yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (19). Biz de, çeşitli hastalıklarda sistemik inflamasyon göstergesi olduğu bildirilmiş olan NLO'nun PV'de sağlıklı kontrollerden ayırt edici bir gösterge olabileceğini düşündük.

NLO sistemik inflamasyon belirteci olarak son yıllarda birçok hastalıkta kullanılmıştır. Bunlar; aterosklerozis, myokard infarktüsü, diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar ve akut koroner sendromdur (7,20-25).

Sistemik inflamasyonun hâkim olduğu düşünülen PV'de anlamlı yüksek sonuçlar elde etmemiz NLO'nun PV'de bir hastalık belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda farklı şiddetteki PV hastalarının NLO değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiş olsa da daha fazla sayıda hasta içeren ve hastalık şiddetini farklı yöntemlerle ölçen çalışmalarla NLO'nun PV şiddetiyle olan ilişkisinin tekrar ele alınması farklı sonuçlar verebilir. NLO'nun sadece inflamatuvar hastalıklarda değil bazı tümörlerde de prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. NLO'nun renal kanser, intrahepatik kolanjiokarsinoma, kolorektal kanser, gastrik kanser ve özafagus kanserinde de prognoz göstergesi olarak önemli değere sahip

olduğu belirtilmiştir (26-30). PV'de ise NLO'nun prognoz göstergesi olup olmadığı, vaka-kontrol çalışmalarıyla belirlenebilir.

Çalışmamızda PV'li hastalarda ESH ve CRP düzeyinin de kontrollere göre yüksek olduğu bulunmuştur. CRP, sistemik inflamasyon sırasında yükselen ve çok sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerden biridir. İnfeksiyöz hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, artrit ve birçok kanserde arttığı bilinmektedir (31,32). ESH, inflamatuvar aktiviteyi belirlemede oldukça yaygın olarak kullanılan ucuz ve basit bir testtir. Yapılan çalışmada ESH ve CRP'nin beraber kullanılmasının daha uygun olduğu belirtilmiştir (33). Bu bulgu, NLO gibi bu belirteçlerin de hastalıkta sistemik inflamasyon varlığını gösterdiğini düşündürmektedir. Bu belirteçlerin yardımıyla hastalığı kontrolden ve aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etmekteki eşik değerler hesaplanabilir. Bunun için daha çok sayıda hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir kısıtlılığı hasta sayısının azlığı ve ölçülen belirteçlerin tedavi ve remisyon sonrasında tekrarlanmamış olmasıydı. Pemfigusta araştırılan tüm bu belirteçlere ek olarak NLO da artık kabul gören belirteçlerden sayılabilir. PV, patogenezinde inflamasyonun ön planda olduğu bir hastalık olarak değerlendirildiğinde, NLO da bildirilmiş diğer inflamatuvar belirteçlere ek olarak kısa sürede sonuç veren, hesaplaması basit aynı zamanda ucuz bir belirteç olarak kullanılabilir. Biz, hastalık şiddeti ve aktivasyonu ile olan ilişkisinin ileri çalışmalar ile daha iyi anlaşılacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45(5): 523-8.
2. Ludwig RJ, Schmidt E. Cytokines in autoimmune bullous skin diseases. Epiphenomena or contribution to pathogenesis? *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144(4): 339-49.
3. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest* 1994; 94(1): 59-67.
4. Giordano CN, Sinha AA. Cytokine networks in Pemphigus vulgaris: An integrated viewpoint. *Autoimmunity* 2012; 45(6): 427-39.
5. Hertl M. Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122(2): 91-100.
6. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1159-66.
7. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5(1): 2.
8. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014; 33(3): 223-7.
9. Satyam A, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris. *Immunol Invest* 2009; 38(6): 498-509.
10. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, et al. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128(12): 2850-8.

11. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunol Lett* 2008; 120(1-2): 1–5.
12. D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, et al. Cytokines in the sera of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8(4): 383–7.
13. Mortazavi H, Babaeijandaghi F, Akbarzadeh M, et al. The influence of systemic therapy on the serum levels of IL-6 and IL-8 in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(3): 387-90.
14. Keskin D, Stern J, Fridkis-Hareli M, Razzaque Ahmed A. Cytokine profiles in pemphigus vulgaris patients treated with intravenous immunoglobulins as compared to conventional immunosuppressive therapy. *Cytokine* 2008; 41(3): 315–21.
15. Tirado-Sánchez A, Vázquez-González D, Ponce-Olivera RM, Montes de Oca-Sánchez G. Serum lactate is a useful predictor of death in severe sepsis in patients with pemphigus vulgaris. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2012; 21(1): 7-9.
16. Yazdanpanah MJ, Ghayour-Mobarhan M, Tajji A, et al. Serum zinc and copper status in Iranian patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2011; 50(11): 1343-6.
17. Yesilova Y, Ucmak D, Seleik S, et al. Oxidative stress index may play a key role in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(4): 465-7.
18. Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B, et al. Uric Acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2011; 56(3): 278-81.
19. Franquini Junior J, Adad SJ, Murta AH, de Moraes Ca, Teixeira Vde P, Rodrigues Junior V. Tests of inflammatory activity in endemic pemphigus foliaceus. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1994; 27(1): 25-9.
20. Lee GK, Lee LC, Chong E, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *QJM* 2012; 105(11): 1075–82.
21. Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101(6): 747–52.
22. Sen N, Afsar B, Ozcan F, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 203–10.
23. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 20(2): 159-63.
24. Günay E, Sarınc Ulaşlı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. *Inflammation.* 2014; 37(2): 374-80.
25. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102(6): 653–7.
26. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(2): 202–8.
27. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007; 73: 215–20.
28. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91(3): 181–4.
29. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil: Lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(12): 3362–9.
30. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97(6): 513–8.
31. Coventry BJ, Ashdown ML, Quinn MA, Markovic SN, Yatomi-Clarke SL, Robinson AP. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J Transl Med.* 2009; 7: 102.
32. Lee S, Choe JW, Kim HK, Sung J. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cancer. *J Epidemiol* 2011; 21(3): 161-8.
33. Aysalar U, Sandıkçı S, Akpınar E, Saatçi E. Eritrosit Sedimantasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hâlâ Değerli mi? *Türk Aile Hek Derg* 2007; 11(4): 154-62.