



Diz Osteoartriti ve İnflamasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesinde Hematolojik İndekslerin Rolü

Evaluation of the Relationship Between Knee Osteoarthritis and Inflammation: The Role of Hematologic Indices

Nadide KOCA

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, diz osteoartriti (OA) ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ve inflamatuvar parametrelerin OA şiddeti ile olan bağlantısını değerlendirmektir. Ayrıca, bu bağlamda hematolojik indekslerin kullanılabilirliğini incelemeyi hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Toplam 257 katılımcı (127 diz OA, 130 kontrol) incelendi. Diz OA'li hastalar Kellgren-Lawrence Sistemi'ne göre evrelendirildi. Hem OA hem de kontrol grubundaki katılımcıların demografik özellikleri elde edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) kaydedildi ve tam kan sayımı verileri kullanılarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün indeks (SII), sistemik immün response indeks (SIRI) ve nötrofil/hemoglobin-lenfosit indeksi (NHL) hesaplandı. Gruplar arasındaki tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca, diz OA evrelerine göre iki alt grup oluşturuldu; evre 1-3 (hafif-orta diz OA) ve evre 4 (ileri diz OA). Bu iki alt grup arasındaki hematolojik indeksler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Diz OA'li grupta NHL skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Ayrıca, erken evre diz OA ile ileri evre diz OA arasında yapılan karşılaştırmada ileri evre diz OA'de PLO ($p<0.01$), MLO ($p<0.05$), SII ($p<0.01$) ve SIRI ($p<0.05$) indeksleri erken evre diz OA'ne göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

SONUÇ: NHL indeksi, erken evre OA tanısında kullanılabilir bir parametre olabilir. Çalışmamızda PLO, MLO, SII ve SIRI indeksleri ile diz OA progresyonu arasında ilişki bulunmuştur. Sonuçlarımız, inflamasyon ile diz OA arasında bir birliktelik olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diz Osteoartriti (OA), İnflamasyon İndeksleri, Sistemik İmmün İndeks (SII), Sistemik İmmün Response İndeks (SIRI).

ABSTRACT

AIM: The aim of this study is to evaluate the relationship between knee osteoarthritis (OA) and inflammation, and to assess the connection between inflammatory parameters and the severity of OA. Additionally, it aims to investigate the usability of hematological indices in this context.

MATERIAL AND METHOD: A total of 257 participants (127 with knee OA, 130 controls) were examined. Patients with knee OA were staged according to the Kellgren-Lawrence System. Demographic characteristics of participants in both the OA and control groups, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and complete blood count data were used to calculate neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), systemic immune index (SII), systemic immune response index (SIRI), and neutrophil/hemoglobin-lymphocyte index (NHL). All data between the groups were statistically compared. Additionally, two subgroups were formed based on knee OA stages: stages 1-3 (mild to moderate knee OA) and stage 4 (advanced knee OA). Hematologic indices between these two subgroups were compared.

RESULTS: The NHL score was significantly higher in the knee OA group compared to the control group ($p<0.01$). Furthermore, in the comparison between early-stage knee OA and advanced-stage knee OA, PLR ($p<0.01$), MLR ($p<0.05$), SII ($p<0.01$), and SIRI ($p<0.05$) indices were found to be significantly higher in advanced-stage knee OA compared to early-stage knee OA.

CONCLUSION: The NHL index may be a useful parameter for the early diagnosis of OA. In our study, a relationship was found between the PLO, MLO, SII, and SIRI indices and the progression of knee OA. Our results suggest that there may be an association between inflammation and knee OA.

Keywords: Knee Osteoarthritis (OA), Inflammation Indices, Systemic Immune Index (SII), Systemic Immune Response Index (SIRI).

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Aralık 2023 / December 2023

Makale kabul tarihi / Accepted: Haziran 2024 / June 2024

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Nadide KOCA

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: +90 537 684 3434

E-posta: nadide.koca@gmail.com

ORCID: 0000-0002- 0839-5700

Yazar bilgileri:

GİRİŞ

Dünya genelinde en yaygın görülen eklem hastalığı osteoartrit (OA). OA genellikle el ve diz gibi eklemlerde ortaya çıkar.¹ Geçmiş yıllarda OA'ın bir aşınma-yıpranma sorunu olduğu düşünülüyordu. Ancak, son araştırmalar, OA gelişiminde inflammatuar ve bağışıklık sistemlerinin de etkili olduğunu göstermektedir. OA, artık sadece bir artiküler kırıldak sorunu değil, aynı zamanda sinovyum, sinoviyal sıvı, eklem kapsülü, menisküs, subkondral kemik ve komşu kasları da içeren tüm eklem yapısını etkileyen düşük dereceli bir kronik inflamasyon hastalığı olarak düşünülmektedir.²

OA sinoviyal sıvısında çok sayıda kemokin ve sitokin bulunur. Bunlar interlökinler (IL), prostaglandinler, kemokinler, makrofaj inflammatuar protein (MIP)-1beta, lökosit inhibitör faktör, IL-1 reseptör antagonisti, nitrik oksit, lökotrienler ve tümör nekroz faktör (TNF) alfadır. Bu mediatörlerden IL-1, IL-6, IL-15 ve TNF-alfa seviyelerinin OA'lı hastaların serumlarında da arttığı saptanmıştır.^{3,4}

İnflammatuar hastalıklarda sıklıkla hastalığın aktif fazında trombositöz görülür ve hastalık aktivitesinin bir göstergesidir.^{3,5,6} Nötrofiller, eklem yarananmasından sonra sinoviyuma giren ilk bağışıklık hücreleridir. Nötrofiller, nötrofil elastaz (NE) yoluyla doku dejenerasyonuna ve inflammatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınması yoluyla eklem hasarına neden olur.⁶ OA'de görülen düşük dereceli inflamasyon, romatoid artrit (RA) ve diğer otoimmün hastalıklarda görülen yüksek dereceli inflamasyondan farklıdır. Kroniktir ve kalıtsal immünite aracılı bir inflamasyondur. Lokal inflamasyona ek olarak sistemik inflamasyon da OA patogenezinde rol oynar. OA sinoviyal dokusundaki inflamasyon ve bağışıklık hücreleri, RA'dekinden daha az, ancak normal kontrollerden daha fazladır.⁷

İnflammatuar hastalığı olan hastaların periferik kanlarında nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları arasında bir dengesizlik ortaya çıkar. Bu dengesizlik inflammatuar bir immün cevapta trombositöz ve nötrofil sayısında artış ile beraber görülen lenfositopeniye bağlıdır.⁸ Daha önceki araştırmalarda platelet, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) inflammatuar marker olarak kullanılmıştır. Ancak, bulgular çelişkili olmuştur. Yeni bir inflammatuar marker olan sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), "platelet sayısı x nötrofil sayısı/lenfosit sayısı" formülü kullanılarak hesaplanabilir. SII, sistemik inflamasyonu NLO ve PLO'dan daha iyi gösterebilir.⁵

Sistemik bağışıklık tepkisi indeksi (SIRI, Systemic Immune Response Index) "nötrofil x monosit / lenfosit" formülü kullanılarak hesaplanır. SIRI ve SII çeşitli kanserler, inme, kardiyovasküler hastalıklar ve inflammatuar hastalıklar için iyi birer inflammatuar belirteç ve hastalık prognozunda kullanılabilecek indikatörler olarak bildirilmektedir.⁹⁻¹¹ En son kullanılan inflammatuar indekslerden birisi de NHL "nötrofil/lenfosit-hemoglobin" oranıdır. RA'de anlamlı bulunmuştur. Hemoglobin düzeyini de değerlendirmeye katan bir indekstir.¹²

Bu çalışmada biz, diz OA'ı ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bunun için ucuz ve kolay ulaşılabilir olan hemogram parametrelerini kullandık. Bu parametreler ile elde edilen hematolojik belirteçlerin, OA tanısında kullanılabilecek olup olamayacağını saptamaya çalıştık. Ayrıca inflammatuar parametrelerle OA evresi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, retrospektif ve kesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun planlanmış ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan alınan onayla uygulanmıştır (07.09.2023 tarihinde, E-23-1371 no'lu etik kurul kararı). Çalışmamızda Aralık 2022 -Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'ne başvuran 40 yaş üzeri hastalar ile rutin kontrol amaçlı gelen sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmalı bir analiz yapılmıştır. Hastane otomasyon sisteminden, diz OA hastalarının kan parametreleri ve ön-arka direkt diz grafileri değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında 127 diz osteoartritli hasta (109 kadın, 18 erkek) ve 130 sağlıklı kontrol (daha önce mekanik nedenlerden kaynaklanan ağrı şikâyetleriyle kontrol amaçlı başvuran 113 kadın, 17 erkek) incelenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR=

American College of Rheumatology) kriterlerine göre belirlenmiş olup, 40 yaş üzerinde olan, erkek ve kadın diz osteoartriti tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.¹³ Dışlama kriterleri ise bilinen hematolojik hastalık varlığı, böbrek ve karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalık, kontrolsüz diyabetes mellitus, inflammatuar romatolojik hastalıklar, vaskülit, diz eklemi travması geçirmiş hastalar, diz cerrahisi öyküsü bulunan hastalar, akut ve kronik enfeksiyon, malignite, antikoagülan kullanımı ve gebelik durumunu içermiştir.

Tüm katılımcıların demografik verileri, hemogram verileri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile diz grafileri detaylı bir şekilde değerlendirilip kaydedilmiştir. Elde edilen verilere dayanarak, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), NHL Skoru= Nötrofil/Hemoglobin x lenfosit sayısı, SII=Platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı, SIRI=Nötrofil x Monosit/Lenfosit formülleri kullanılarak elde edilen hematolojik indeksler kaydedildi.

Diz osteoartriti'nin sınıflandırılması, her hastanın diz grafisinin Kellgren-Lawrence (KL) derecelendirme sistemine göre evrelenerek belirlenmiştir. Bu evrelere göre hastalar, Evre 0'dan Evre 4'e kadar sınıflandırılmıştır. Buna göre: Evre 0'da radyolojik osteoartrit bulgusu gözlenmezken, Evre 1'de eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofitik sivrilme vardır. Evre 2'de kesin osteofit ve eklem aralığında olası daralma, evre 3'te orta derecede multipl osteofit, kesin eklem aralığı daralması, sklerotik duvarla beraber küçük kistik alanlar ve kemik konturunda olası deformite, evre 4'te ise büyük osteofitler, belirgin eklem aralığı daralması, şiddetli skleroz ve kemik yapıda kesin deformite vardır.¹⁴

Aynı yaş aralığındaki 130 sağlıklı kontrol grubu için de benzer şekilde hemogram verileri elde edilerek kaydedilmiş ve NLO, PLO, MLO, NHL skoru, SII ve SIRI indeksleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi için Microsoft Excel sayfasına kaydedilen araştırma verileri; bilgisayar ortamında, IBM Sosyal Bilimler İstatistik Paketi SPSS 26.0 paket programı (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik verilerinin tanımlayıcı istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) hesaplandı. Grupların değerlendirilmesinde, normal dağılımı sağlayan durumlar için ortalama, normal olmayan durumlar için ise ortanca istatistikleri kullanıldı. Diz OA grubu ile kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında, verilerin normal dağılmadığı tespit edildiği için Mann Whitney U testi tercih edildi.

OA grubu içindeki evrelere göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılan değişkenler için (Shapiro-Wilk test; $p>0,5$), Anlyze of Variance (ANOVA) kullanıldı; normal dağılmayan değişkenler için (Shapiro-Wilk test; $p<0,05$) ise Kruskal-Wallis testi tercih edildi. Ayrıca, OA grubundaki evre 1-2-3 ve evre 4 olarak grupların karşılaştırılmasında, normal dağılan değişkenler için independent samples test, normal dağılmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler %95 güven aralığında gerçekleştirildi ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 64.28 ± 9.6 yıl olan 128 OA hastasının 110'u kadın (%85.9), 18'i erkekti (%14.1). Yaş ortalaması 58.35 ± 7.3 yıl olan 130 kontrol grubunun 114'ü kadın (%87.7), 16'sı erkek (%12.3) olarak bulundu. OA ve kontrol grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0.001$). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo 1: Çalışmaya katılanların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı.

Demografik veriler	OA (n=128)	Kontrol (n=130)	P
	n % veya Ortanca (Ort.± SS)	n % veya Ortanca (Ort.± SS)	
Yaş	65,5 (64,28± 9,6)	58 (58,35± 7,3)	0,0001*
Cinsiyet			
Erkek	18 (14,1)	16 (12,3)	0,677
Kadın	110 (85,9)	114 (87,7)	

*: p<0,01

Cinsiyet açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p>0.05).

OA ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada lökosit değeri (p<0,01), sedimentasyon (p<0,01), CRP (p<0,01) ve NHL (p<0,01) değerleri, vaka grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo-2).

Tablo 2: Osteoartrit ile kontrol gruplarının hemogram parametreleri ve hematolojik indekslerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Hemogram Verileri	OA (n=128)	Kontrol (n=130)	p
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
Nötrofil	4,28 (1,94-11,55)	4,1 (1,06-8,33)	0,132
Lenfosit	2,52 (1,31-4,86)	2,3 (1,14-4,84)	0,111
Monosit	0,55 (0,27-1,07)	0,53 (0,11-1,5)	0,37
Platelet	285 (106-637)	267,5 (129-418)	0,068
MPV	10,5 (8,2-13,3)	10,5 (0,6-12,8)	0,648
PDW	12,5 (8,4-20,4)	12,3 (6,3-18)	0,579
Lökosit	7,89 (3,99-15,5)	7,14 (4,14-11,77)	0,01*
Kırmızı küre	4,78 (3,36-5,99)	4,72 (3,85-9,02)	0,684
Sedim	13 (2-34)	8 (1-24)	0,001**
CRP	3 (0,3-22,7)	1,8 (0,2-5)	0,0001**
Hgb	13,65 (10,5-17,2)	13,8 (10,7-18)	0,173
Htc	40,95 (31,5-51,6)	41,4 (32,1-54)	0,175
PLO	113,34 (47,942-277,215)	117,58 (47,651-248,413)	0,578
MLO	0,23 (0,06-0,467)	0,23 (0-0,882)	0,784
NLO	1,63 (0,724-4,888)	1,73 (0,393-4,9)	0,755
SII index	60,45 (13,903-146,207)	63,38 (0-213,529)	0,808
NHL	0,84 (0,213-2,7)	0,69 (0,217-2,073)	0,006**
SIRI	0,93 (0,21-5,038)	0,93 (0-7,35)	0,513

*: p<0,05; **: p<0,01

Vaka grubunda evre 1 OA sayısı 20, evre 2 OA sayısı 34, evre 3 OA sayısı 38, evre 4 OA sayısı 36 olarak saptandı. Evre 1, 2 ve 3'ün evre 4 ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında; evre 4 OA'de diğer tüm evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek PLO (p<0,05), daha yüksek SII (p<0,01) ve daha yüksek SIRI (p<0,05) değerleri saptandı.

Tablo 3: Diz osteoartritli hastalarda Kellgren-Lawrence derecelendirme sistemine göre evre gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.

*: p<0,05; **: p<0,01

Evre	Evre 1 (n=20)	Evre 2 (n=34)	Evre 3 (n=38)	Evre 4 (n=36)	p
	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	
Nötrofil	3,8 (1,96-6,75)	4,63 (2,35-11,55)	4,2 (2,43-9,59)	4,74 (1,94-8,75)	0,235
Lenfosit	2,58 (1,31-3,33)	2,52 (1,34-4,43)	2,66 (1,52-4,86)	2,26 (1,44-4,8)	0,327
Monosit	0,51 (0,33-0,87)	0,55 (0,33-1,06)	0,59 (0,27-1,07)	0,57 (0,35-0,98)	0,269
Platelet	274,5 (171-350)	274,5 (106-368)	289 (193-424)	292,5 (208-637)	0,103
MPV	10,35 (9,4-12,1)	10,58 (8,8-12,3)	10,4 (9,1-12,6)	10,73 (8,2-13,3)	0,298
PDW	12,14 (9,9-16,6)	12,79 (9,8-18,1)	12,25 (9,4-17)	12,96 (8,4-20,4)	0,33
Lökosit	7,15 (4,69-9,8)	7,79 (4,51-15,5)	8,09 (4,69-15,49)	8,2 (3,99-12,6)	0,381
Kırmızı küre	4,65 (4,13-5,83)	4,94 (3,61-5,99)	4,77 (3,51-5,51)	4,7 (3,36-5,7)	0,101
Sedim	10 (3-29)	11 (2-34)	12,5 (3-28)	15 (4-25)	0,279
CRP	2,25 (0,5-4,7)	2,95 (1,1-12,6)	3,3 (0,3-22,7)	3 (0,3-12)	0,275
Hgb	13,76 (11,4-17)	13,96 (11,1-17,2)	13,63 (10,5-16,1)	13,46 (11,1-15,8)	0,409
Htc	41,27 (34,2-51)	41,88 (33,3-51,6)	40,88 (31,5-48,3)	40,37 (33,3-47,4)	0,405
PLO	113,13 (67,323-167,939)	97,45 (67,247-195,745)	111,42 (47,942-208,867)	122,87 (73,798-277,215)	0,034*
MLO	0,21 (0,11-0,352)	0,24 (0,127-0,436)	0,22 (0,06-0,434)	0,25 (0,132-0,467)	0,11
NLO	1,44 (0,912-3,351)	1,67 (0,78-4,753)	1,61 (0,724-3,559)	1,69 (1,013-4,888)	0,19
SII index	55,05 (38,333-114,121)	57,57 (29,576-140,025)	58,83 (13,903-146,207)	77,06 (40,589-135,835)	0,004**
NHL	0,78 (0,242-1,032)	0,74 (0,254-2,079)	0,93 (0,302-2,7)	0,9 (0,213-2,443)	0,348
SIRI	0,74 (0,413-2,2719)	0,94 (0,32-5,038)	0,89 (0,21-2,398)	1,16 (0,394-2,493)	0,037*

*: p<0,05; **: p<0,01

Kellgren –Lawrence sistemine göre Evre 1-2-3 OA (hafif-orta evre OA) ile evre 4 OA (ileri evre OA) arasında Mann Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmada; evre 4 OA'de istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PLO (p<0,01), daha yüksek SII (P<0,01), daha yüksek MLO (p<0,05), daha yüksek SIRI (p<0,05) ve daha yüksek platelet değerleri (p<0,05) saptandı.

Tablo 4: Kellgren-Lawrence derecelendirme sistemine göre Evre 1, 2 ve 3 ile Evre 4 diz osteoartritli hasta gruplarının istatistiksel karşılaştırılması.

Evre	Evre 1-2-3 (n=92)	Evre 4 (n=36)	p
	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	Ortanca/Ort. (Min-Maks.)	
Nötrofil	4,13 (1,96-11,55)	4,74 (1,94-8,75)	0,129
Lenfosit	2,57 (1,31-4,86)	2,26 (1,44-4,8)	0,228
Monosit	0,55 (0,27-1,07)	0,57 (0,35-0,98)	0,328
Platelet	278,5 (106-424)	292,5 (208-637)	0,048*
MPV	10,46 (8,8-12,6)	10,73 (8,2-13,3)	0,108
PDW	12,35 (9,4-18,1)	13 (8,4-20,4)	0,263
Lökosit	7,57 (4,51-15,5)	8,2 (3,99-12,6)	0,265
Kırmızı küre	4,81 (3,51-5,99)	4,7 (3,36-5,7)	0,277
Sedim	11 (2-34)	15 (4-25)	0,119
CRP	3 (0,3-22,7)	3 (0,3-12)	0,671
Hgb	13,78 (10,5-17,2)	13,46 (11,1-15,8)	0,198
Htc	41,33 (31,5-51,6)	40,37 (33,3-47,4)	0,197
PLO	108,83 (47,942-208,867)	122,87 (73,798-277,215)	0,003**
MLO	0,22 (0,06-0,436)	0,25 (0,132-0,467)	0,027*
NLO	1,62 (0,724-4,753)	1,69 (1,013-4,888)	0,167
SII index	55,63 (13,903-146,207)	77,06 (40,589-135,835)	0,001**
NHL	0,81 (0,242-2,7)	0,9 (0,213-2,443)	0,664
SIRI	0,89 (0,21-5,038)	1,16 (0,394-2,493)	0,024*

*: p<0,05; **: p<0,01

TARTIŞMA

Osteoartrit, eklem destrüksiyonu, kemik hiperplazisi ve kartilaj dejenerasyonu ile karakterize olan en sık görülen artrit türüdür. Diz OA tanılı hastalarla gerçekleştirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz bulgular, bu hastalarda NHL indeksinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç bize, OA ile inflamasyon arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, OA evreleri arasında yapılan karşılaştırmada, evre 4 OA'ın diğer evrelere göre anlamlı olarak daha yüksek PLO, MLO, SII ve SIRI değerlerine sahip olduğunu gözlemledik. Bu bulgular, inflamasyonun OA progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Geçmiş yıllarda, OA bir aşınma ve yıpranma hastalığı olarak anılıyordu. Ancak, son araştırmalar, OA patofizyolojisinde inflamasyonun önemini vurgulamıştır. OA tedavisine yönelik, semptomların giderilmesi dışında henüz etkin bir tedavi geliştirilmemiştir. OA'de görülen düşük dereceli inflamasyon, klasik inflamatuvar-otoimmün hastalıklardan farklıdır. OA'ın inflamatuvar kökenlerine yönelik artan farkındalık, hastalığın tedavisine yönelik umut verici bir gelecek vaat etmektedir. Düşük dereceli inflamasyonun güçlü inhibitörlerinin geliştirilmesi, tedavi için yeni fırsatlar sunabilir.¹⁵ Bununla birlikte sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar bu ilişkiyi desteklerken, diğerleri inflamatuvar belirteçlerle diz OA arasında bir ilişki olmadığını belirtmektedir.¹⁶⁻²⁰ Diz OA için en sık kullanılan tanı yöntemi radyografidir, ancak hastalığın erken evrelerinde radyografik bulgu olmayabilir ve bu da erken tanı konusunda güçlük yaratır.²¹ OA patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler, makrofajlar, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi birçok faktörün maliyeti yüksektir. Bu nedenle, klinik uygulamada daha basit, ekonomik ve invazif olmayan bir tanı yönteminin bulunması, erken tanı ve önleyici tedavi açısından önemlidir.²²

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıkları olan hastaların periferik kanında platelet, nötrofil ve lenfosit sayılarında farklılıklar görülür. Trombositler, hemostaz ve koagülasyonun yanı sıra inflamatuvar cevabın da önemli mediyatörleridir.²³ Nötrofiller, platelet ağırlı edici faktörler ve araşidonik asit metabolitlerinin salınması gibi yollarla inflamasyona aracılık ederler. Kortizol indüklü stres cevabının bir sonucu olarak, inflamasyon sürecinde lenfopeni gelişir. Bu nedenle, nötrofiller ve plateletler inflamasyonda artarken, lenfositler baskılanmaktadır.²⁴ İnflamatuvar sürecin periferik kan hücrelerinin sayı, şekil ve boyutlarında değişikliklere yol açması nedeni ile NLO, PLO, MPV, MLO gibi hematolojik indeksler otoimmün hastalıkların ve progresyonunun göstergeleri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu indekslerin çeşitli inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve malignite durumlarında; inflamasyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^{25, 26} Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda NLO'nun arttığı, ayrıca romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda PLO'nun da arttığı bildirilmiştir.²⁷

İnflamasyonu daha objektif bir şekilde değerlendirmek için, NLO ve PLO'da olduğu gibi sadece iki hücresel bileşen yerine, inflamasyondan etkilenen tüm hücrelerin dikkate alındığı bir dizi geliştirilmiştir. Bunlardan biri SII'dir ve platelet, nötrofil ve lenfosit olmak üzere her üç kan hücresini değerlendirir. SIRI de nötrofil, monosit ve lenfositin üçünden birinden değerlendiren bir diğer indekstir.²⁸ Choe JY ve ark.'ları romatoid artritli hastalarda yaptıkları çalışmada, bu indekslerin yanı sıra hemoglobini de değerlendirebilen NHL indeksini kullanmıştır. Çünkü proinflamatuvar sitokinler kemik iliğinde eritropoezi inhibe eder. Ek olarak, inflamasyon dolaşımdaki eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltır ve bu da anemi ile sonuçlanır. Çalışmada araştırmacılar, RA hastalık aktivitesinin belirlenmesinde SII ve NHL skorlarının NLO ve PLO'dan daha faydalı olduğunu ve ayrıca bu indekslerin sedim ve CRP değerleri ile daha korele olduğunu saptamışlardır.¹²

Osteoartrit düşük dereceli bir kronik inflamasyon hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda OA'ın erken tanısında ve progresyonunda bu indekslerin değerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Taşoğlu ve ark. 176 gonartrozlu hastada yaptıkları çalışmada hastaları evre 1-3 (hafif-orta OA) ve evre 4 (ileri OA) olmak üzere 2 gruba ayırmışlar ve evre 4 OA grubunda NLO'yu yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada kontrol grubu kullanılmamış ve gonartrozlu hastaların hematolojik indeksleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle hastalık progresyonu üzerine yoruma izin verirken hastalığın normal popülasyonda ortaya çıkışına olan etkisi

üzerine yorum yapılamamaktadır.²⁹ Bizim çalışmamızda da vaka grubunda yapılan evreler arası karşılaştırmada evre 4 gonartrozlu hastalarda PLO, MLO, SII, SIRI ve platelet değerleri evre 1-3 gonartrozlu hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuçlar, inflamasyonun diz OA'nın progresyonunda etkili olduğu yönündeki daha önceki bulguların desteklemektir. Ayrıca bizim çalışmamız kontrol grubu da içerdiğinden sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, vaka grubunda NHL indeksi yüksek bulunmuştur.

İnflamasyonun OA progresyonuna yol açabileceği sonucundan yola çıkarak; OA tanısı bir kere konduktan sonra beslenme, iyi bir kilo ve diyabet kontrolünün progresyonu yavaşlatabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü genel popülasyonda obezite ve özellikle abdominal yağlanma, diyabetli hastada hiperinsülinemi, kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir.³⁰ Ancak düşük seviyeli inflamasyonu yöneten moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir.³¹ Yapılan bir metanalizde anti-IL-1 tedavilerinin diz OA tedavisinde placebo veya NSAID'lerden daha iyi etkinliğe sahip olabileceği sonucuna varılmış ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.³²

Kıkırdak ve sinoviyumdaki hücreler arasındaki etkileşimi kolaylaştıran ana hücresel bileşenler olan, hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'ler)/alarının molekülleri, eklemde düşük dereceli inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynayan çeşitli moleküller yolları aktive eder ve bu da OA ilerlemesine yol açar. Son yıllarda DAMP'leri hedefleyen ve bu şekilde kıkırdak ve sinovium hücreleri arasındaki iletişimi modüle etmeyi hedefleyen tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Egzersizin yanı sıra probiyotikler, prebiyotikler ve besinsel antioksidan takviyeleri de OA tedavisinde vücut sağlığı üzerindeki olumlu etkileri ve sistemik inflamasyonun azaltılması nedeniyle dikkate alınmalıdır.³³ Çok yönlü çalışmaya devam etmekle beraber OA'deki düşük dereceli inflamasyonda uzlaşmış bir tedavi yöntemi henüz bildirilmemiştir.

Yirmi çalışma ve 5109 hastayı içeren bir metaanaliz çalışması sonucunda NLO ve PLO'nun osteoartrit (OA) varlığı ile ilişkili olduğu ancak sadece NLO'nun hastalık şiddeti ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir.³⁴ Bizim verilerimizde ise PLO, MLO, SII, SIRI indeksleri hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. 209 diz OA'lı hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, ileri evre diz OA'lı hastalarda serum WBC, nötrofil, NLO ve MPV değerlerinin arttığı, RBC, hemoglobin, lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofil değerlerinin ise azaldığı bulunmuştur.³⁵ Karataş ve ark.¹⁶² gonartrozlu hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada, erken evrelerde düşük dereceli inflamasyon belirteçleri ile CRP ve PLO arasında korelasyon olduğunu, ancak ileri evrelerde bu korelasyonun bulunmadığını rapor etmiştir. Ancak bu çalışmanın yaş alt sınırı 18 olup, ACR diz OA kriterlerine uymamakta ve değerlendirmenin güvenilirliğini azaltmaktadır.³⁶ Gao K. ve ark.'larının 205 gonartrozlu ve 120 sağlıklı kontrol arasında yaptıkları karşılaştırmada; PLO, MLO ve NLO değerleri osteoartrit grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, özellikle MLO'da bu farkın belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma aynı zamanda MLO'nun Kellgren-Lawrence evreleri ile korele olduğunu bildirmiştir.³⁷ Geç evrelerde MLO, PLO, SII ve SIRI indekslerinin erken evreye göre daha yüksek olduğunu gösteren bizim sonuçlarımız da bu araştırmayı desteklemektedir

CRP hem akut hem de kronik inflamasyonda en yaygın kullanılan inflamasyon belirtecidir. Sağlıklı insanlarda CRP değeri 3 mg/L altındadır. CRP değerinin 10 mg/L üzerinde olması ciddi inflamatuvar hastalık olduğunu gösterir. Düşük dereceli inflamasyon, tipik inflamasyon bulgularının olmadığı, CRP değerlerinin 3-10 arasında olduğu durum olarak tanımlanır. Düşük dereceli inflamasyon akut inflamasyondan farklıdır ve amacı, metabolik stres sırasında doku hemostazını sağlamaktır. Yüksek PLO ve SII değerleri düşük dereceli inflamasyonu göstermektedir.³⁸ Bizim çalışmamızda vaka grubunun ortalama CRP değeri 3, kontrol grubunun ise 1,8 olarak bulundu, aralarında anlamlı bir fark vardı. Bu düzeydeki CRP değeri, vaka grubunda düşük dereceli inflamasyonun varlığını gösteriyor olabilir. Gruplar arasında anlamlı fark gösteren tek hematolojik indeks NHL idi, bu da kronik inflamatuvar sürenin nötrofil, lenfopeni ve kronik hastalık anemisine yol açtığı bilgileri ile örtüşmektedir. Ancak belirtmeliyiz ki; çalışmamızda OA grubu yaş ortalaması 65.5 (64.28±9.6) ve kontrol grup yaş ortalaması 58(58.35±7.3) olup iki grubun yaş ortalaması arasında anlamlı fark mevcuttu (p< 0.0001) Bunun nedeni aynı yaşlarda tamamen sağlıklı bireylerin bulunmasının zor olmasıdır diyebiliriz. Kontrol grubunu oluştururken kronik inflamasyona neden olabilecek başka hastalıkların olmamasına çok dikkat ettik. Bu da kontrol grubun yaş

ortalamasının daha düşük olmasına yol açmıştır kanısındayız. Yaşla birlikte inflamasyonun arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu yaş farkı çalışmamızın bir limitasyonudur. Çünkü OA grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki NHL skoru ve CRP arasındaki fark yaşa da bağlı olabilir. Bu açıdan yaş ortalaması birbirine yakın vaka ve kontrol gruplarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnflamasyon ve OA arasında yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı kontroller olmaksızın sadece OA li hastalarla yapılan çalışmalardır.^{19, 22, 29, 35, 36} Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer olarak OA grubunda erken ve geç evrelerin karşılaştırılmasında inflamasyonun OA progresyonunda etkili olduğu gözlenmiştir. Ionitescu M. ve ekibinin çalışmasında, erken evre diz OA'ı ve diz effüzyonu olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile klinik hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, bu çalışmada sadece NLO kullanılmış olup, diğer hematolojik indeksler değerlendirilmemiştir.³⁹ Ayrıca bu hastaların progresyonları izlenmemiş olup ileri evre diz OA'li hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Bizim sonuçlarımızın da desteklediği literatür verilerine göre, diz OA evresi ilerledikçe inflamasyon ile ilişkisi artmaktadır. OA'in inflamasyonla başlangıçta zayıf olan ilişkisi, ileri evrelerde belirginleşmektedir. Bir diğer nokta, effüzyon genellikle akut inflamasyonun bir bulgusudur. Düşük dereceli kronik inflamasyonun etkilerini sadece effüzyon olarak tanımlamanın yetersiz olduğu kanısındayız.

Diz osteoartriti ile hematolojik indeksler arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda, farklı araştırmacılar farklı indeksleri anlamlı bulmuştur. Bazı çalışmalarda NLO, bazılarında PLO veya MLO anlamlı bulunmuştur. Nitekim bizim çalışmamızda da yalnızca NHL anlamlı bulunmuştur. Araştırma sonuçlarındaki farklılıklar birçok faktöre bağlı olabilir. PLO rutin kan testinde inflamatuvar sitokinlerle ilişkili bir inflamatuvar indekstir. Otoimmün hastalıklarda mutlak lenfosit sayısı azalırken, platelet sayısı artar.⁴⁰ Nötrofil ve monosit sayıları ise diz OA de farklı özellikler sergiler. Hastalığın başında yüksek olan nötrofil sayısı, Kelgren- Lawrence evresi arttıkça azalır. Hastalık evresi ilerledikçe monosit sayısı ise artar. Başlangıçta artan nötrofil sayısı sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı nötrofil mobilizasyonuna bağlıdır. İleri evrelerdeki nötrofil sayısının azalması ise inflamasyon tarafından hasara uğramış ligament, kemik ve kırıkta bulunan sempatik lif kaybına bağlıdır.⁴¹ Zhou S ve ark. OA evresinin, makrofaq koloni stimüle edici faktörle güçlü bir korelasyonu olduğunu bildirmiştir. Bu da monosit proliferasyonuna neden olmaktadır.⁴² Bizim çalışmamızın sonuçları bu bilgileri doğrulamaktadır. Çünkü biz ileri evre OA hastalarında erken evrelere kıyasla MLO ve PLO'yu anlamlı yüksek bulurken NLO'da anlamlı bir fark saptamadık. Yapılmış olan çalışmalarda çelişkili sonuçların bildirilmesinin, OA evresinin her çalışmada dikkate alınmamış olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla sadece erken evre OA hasta grubu ile yapılmış bir çalışma ile sadece ileri evre OA hasta grubu ile yapılmış bir çalışmanın sonuçları farklı olacaktır. Ayrıca vaka grubunda farklı evrelerdeki OA oranı her çalışmada farklı olabilir. Bu da araştırmalar arasındaki farklı sonuçları açıklayabilir kanısındayız. Ayrıca kan örneklerinin alınma ve işleme yöntemleri de laboratuvarlar arasında farklılık gösterebileceğinden sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve NHL gibi kronik inflamasyonla ilişkilendirilebilecek, kan sayımından elde edilen tüm inflamasyon parametrelerini değerlendirdik. İleri ve erken evre OA grupları arasında PLO, MLO, SII, SIRI ve platelet düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunurken, gruplar arası karşılaştırmada NHL indeksinde anlamlı bir fark tespit ettik. Bu bulgulara dayanarak OA ile inflamasyon arasında ilişki olduğu ve kronik düşük düzey inflamasyonun OA progresyonunu arttırabileceği sonucu vardı.

SONUÇ

İnflamasyon ile diz OA progresyonu arasında bir ilişki vardır. NHL indeksi, erken evrelerde tanı için kullanılabilir bir hematolojik indeks olabilir, ancak benzer demografik özelliklere sahip vaka ve kontrol gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. SII, SIRI, PLO ve MLO indeksleri ileri evre diz OA ile ve diz OA progresyonu ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

- 1- Büyükavcı R, Aktürk S, Sağ S. Comparison of blood platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with different grades of knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(6):1035-1039.
- 2- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697-707.
- 3- Trams E, Malesa K, Pomianowski S, Kaminski R. Role of Platelets in Osteoarthritis-Updated Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis. *Cells.* 2022;11(7):1080.
- 4- Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):1989-2000.
- 5- Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23964.
- 6- Chaney S, Vergara R, Qıryaqoz Z, Suggs K, Akkouch A. The Involvement of Neutrophils in the Pathophysiology and Treatment of Osteoarthritis. *Biomedicines.* 2022;10(7):1604.
- 7- de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1484-99.
- 8- Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22.
- 9- Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med.* 2023;12(3):1128.
- 10- Cheng W, Bu X, Xu C, Wen G, Kong F, Pan H, et al. Higher systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index levels are associated with stroke prevalence in the asthmatic population: a cross-sectional analysis of the NHANES 1999-2018. *Front Immunol.* 2023;14:1191130.
- 11- Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J.* 2021;47(4):553-557.
- 12- Choe JY, Lee CU, Kim SK. Association between Novel Hematological Indices and Measures of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(1):117.
- 13- Altman R, Asch E, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Christy W, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49
- 14- Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(8):1886-93.
- 15- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-92.
- 16- Ni F, Zhang Y, Peng X, Li J. Correlation between osteoarthritis and monocyte chemotactic protein-1 expression: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):516.

- 17- Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;13:907750.
- 18- Karpuz S, Yılmaz R, Özkan M, Tuncez İH, Kalaoğlu E, Yılmaz H. Is There Any Correlation Between the Systemic Immune Inflammatory Index and Disease Severity in Knee Osteoarthritis? *Genel Tıp Derg.* 2023;33(3):305-308.
- 19- Ionițescu M, Vermeșan D, Haraguş H, Suciú O, Todor A, Dumitrascu CV, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with patient reported outcomes in knee osteoarthritis. *Applied Sciences.* 2020;10(22):8173.
- 20- Chawla A, Paraoan V, Rabiú R, Clark T, Powell S, Grammatopoulos D, et al. Determining the stress biomarker profile in patients undergoing total knee replacement and the relationship with outcome at 12 months. *Knee.* 2019;26(6):1379-1385.
- 21- Mobasherí A, Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers* 2016; 20(8): 513-518.
- 22- Nees TA, Rosshirt N, Zhang JA, Reiner T, Sorbi R, Tripel E, et al. Synovial Cytokines Significantly Correlate with Osteoarthritis-Related Knee Pain and Disability: Inflammatory Mediators of Potential Clinical Relevance. *J Clin Med.* 2019;8(9):1343.
- 23- Qian H, Chen R, Wang B, Yuan X, Chen S, Liu Y, et al. Associations of Platelet Count with Inflammation and Response to Anti-TNF- α Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Front Pharmacol.* 2020;11:559593.
- 24- Wang S, Yang X, Yu Z, Du P, Cao Y, Ji Y, et al. The values of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in predicting testicular germ cell tumors: A retrospective clinical study. *Front Oncol.* 2022;12:893877.
- 25- Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058.
- 26- Ahabap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2016 Apr;85(4):199-208.
- 27- Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):10833.
- 28- Zhou Q, Liu J, Xin L, Hu Y, Qi Y. Systemic inflammation response index as an emerging biomarker in osteoarthritis patients: a bibliometric and large sample retrospective investigation. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(1):92-103.
- 29- Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1579-83.
- 30- Domazet SL, Olesen TB, Stidsen JV, Svensson CK, Nielsen JS, Thomsen RW, et al. Low-grade inflammation in persons with recently diagnosed type 2 diabetes: The role of abdominal adiposity and putative mediators. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(6):2092-2101.
- 31- Mebratu YA, Jones JT, Liu C, Negasi ZH, Rahman M, Rojas-Quintero J, et al. Bik promotes proteasomal degradation to control low-grade inflammation. *J Clin Invest.* 2023;134(4):e170594.
- 32- Knapik M, Źelazo DA, Osowiecka K, Krajewska-Włodarczyk M. Efficacy of Anti-Interleukin-1 Therapeutics in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials from the Years 2000 to 2023. *J Clin Med.* 2024;13(10):2859.
- 33- Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, et al. Low-Grade Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Cellular and Molecular Mechanisms and Strategies for Future Therapeutic Intervention. *Biomedicines.* 2022;10(5):1109.
- 34- Raveendran D, Perry LA, Bucknill A, Liu Z. The Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, and Red Cell Distribution Width in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Journal of Orthopaedics for Physician Assistants.* 2023;11(4):e23.
- 35- Koca TT, Baykara M, Koçyiđit BF. Relation of complete blood count parameters and derivatives with radiologic staging of knee osteoarthritis. *Cukurova Medical Journal* 2019;44(4):1364-70.
- 36- Karataş NM, Karataş G, Türk İ. Relationship Between Inflammation Parameters Which Are Obtained From Blood Count And Knee Osteophytes. *Akdeniz Medical Journal* 2021;7(3):400-406.
- 37- Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte-lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4413-4421.
- 38- Ustundag Y, Huysal K, Gecgel SK, Unal D. Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem.* 2018;1(1):24-8.
- 39- Ionitescu M, Vermesan D, Suciú O, Deleanu B, Abu-Awwad A, Dumitrascu VC, et al. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Disease Severity and Joint Effusion in Patients with Early Stage Knee Osteoarthritis. *Rev Chim.* 2020;71(7):464-468.
- 40- Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015;61(3-4):269-73.
- 41- Shi J, Zhao W, Ying H, Du J, Chen J, Chen S, et al. The relationship of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to monocyte ratio to radiographic grades of knee osteoarthritis. *Z Rheumatol.* 2018;77(6):533-537.
- 42- Zhou S, Thornhill TS, Meng F, Xie L, Wright J, Glowacki J. Influence of osteoarthritis grade on molecular signature of human cartilage. *J Orthop Res.* 2016;34(3):454-62.