ROMATOİD ARTRİTLİ METOTREKSAT VE ANTİ-TNF KULLANAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT , PLATELET/LENFOSİT ORANI VE MPV DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF NEUTHROPHIL/LYMPHOCYTES, PLATELET/ LYMPHOCYTES RATİO AND MPV VALUES IN PATİENTS WITH RHEUMATOİD ARTHRITIS WHO USE METHOTREXATE AND ANTI-TNF

Büşra YILMAZ, Serap TOMRUK SÜTBEYAZ, Mehtap AYKAÇ ÇEBİÇCİ

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

**Yazışma adresi :**

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

**E-posta:** drbusrayildiz91@gmail.com

**Geliş Tarihi**: 15/03/2018

**Kabul tarihi**: 11/04/2018

**ÖZET**

Amaç: Romatoid artrit (RA) nedeni kesin olarak bilinmeyen, eklemlerde yıkım ile giden; otoimmun, kronik, multisistemik bir hastalıktır. Biz bu çalışmada Romatoid artrit hastalarında metotreksat ve Anti-TNF blokör kullanan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLR),platelet lenfosit oranı(PLR) oranlarını ve ortalama platelet volümü (MPV) oranlarını araştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışmaya romatoid artrit tanısı almış anti-TNF ve metotreksat kullanan 24 hasta alındı. Her iki grup dermografik veriler, MPV, NLR, PLR, CRP ve DAS28 (Disease Activity Score) değerleri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup CRP (p:0,451), DAS28 (p:0,977), NLR (p:0,686), PLR (p:0,371), MPV (p:0,507) açısından istatistiksel olarak benzer bulundu.

Sonuç: Romatoid artrit tanısı konmuş anti-TNF ve metotreksat kullanan her iki hasta grubunda PLR, NLR, MPV, CRP , DAS28 değerleri açısından fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler:Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), romatoid artrit (RA), inflamasyon

**ABSTRACT**

Objective: The cause of rheumatoid arthritis is an autoimmune, chronic, multisystemic disease which is not known precisely and which is caused by destruction in the joints. In this study, we aimed to investigate the rates of NLR, PLR and MPV in patients using methotrexate and anti-TNF blockers in patients with rheumatoid arthritis.

Methods: Twenty-four patients with anti-TNF and methotrexate who were diagnosed with rheumatoid arthritis were included in the study. Both groups were compared for dermographic data, MPV, NLR, PLR, CRP and DAS28 values.

Findings: Both groups were statistically similar in terms of CRP (p: 0,451), DAS28 (p: 0,977), NLR (p: 0,686), PLR (p: 0,371) and MPV (p: 0,507).

Conclusion: There was no difference in PLR, NLR, MPV, CRP, DAS28 values in both groups of patients who were diagnosed with rheumatoid arthritis using anti-TNF and methotrexate.

Key words: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Rheumatoid arthritis (RA), İnflammation

**GİRİŞ**

Romatoid artrit(RA), etyolojisi belli olmayan, temel olarak büyük ve küçük eklemleri etkilemekle birlikte sistemik etkilere de yol açan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %1 oranındadır (1). Romatoid artrit sinovyal sıvıyı infiltre eden T helper hücrelerinin spesifik aktivasyonu ile otoimmun yanıt ortaya çıkar. Aktive olmuş T lenfositleri ile başlayan inflamasyon ile eklemde erozyon ve destrüksiyonla giden ve asimetrik eklem tutulumu ile kendini gösterir(2,3).

Romatoid artrit etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.Otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan ve çevresel, kalıtsal, hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır. Romatoid artritte genetik bir etki olduğu kabul edilmektedir. Özellikle HLA-DR4 ile RA arasında ilişki tanımlanmıştır.Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 kat risk oluşturmaktadır (4).

Laboratuvar bulgularında en çok kullanılan parametreler sedim ve CRP değerleridir. Hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan bir diğer parametre ise DAS28 değeridir.Hassas ve şiş eklem tutulumları ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) değerleri kullanılarak hesaplanır.Ülkemizde de hastalık aktivite değerledirme skoru olarak günlük pratikte kullanılmaktadır.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 (5).

Metotreksat, hem tek başına hem de diğer başka uzun etkili ilaçlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan en sık ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır (6).Metotreksat bir folik asit antagonistidir.Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır.

Romatoid artritte, inflamatuar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF-α merkezi rol oynar.TNF-α inhibitörleri hastalık modifiye edici biyolojik tedaviler olarak Romatoid artrit hastalığında kullanılmaktadır.

Son dönemlerde birçok hastalık grubunda inflamatuvar süreçle ilişkili olan yeni belirteçler araştırılmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) romatolojik hastalıkların takiplerinde rutin olarak istenen hemogram incelemesinden basitçe elde edilebilecek belirteçlerdir(7,8). MPV hemogram parametreleri içerisinde yer almaktadır. NLR ve PLR ise nötrofil platelet ve lenfosit sayılarından elde edilir. Romatolojik hastalıkların aktif klinik durumlarında MPV’nin azaldığı bildirilmiş ve ESR, CRP ile negatif bir korelasyon gösterdiği dolasıyla negatif bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği bildirilmektedir(9,10). NLR ve PLR ile ilgili yayınlar farklılıklar göstermektedir. Romatoid artrit (RA) ve Ankilozan spondilitli hastalarında aktif hastalıkta arttıkları bildirilse de bazı yayınlarda klinik aktivite skalalarıyla korelasyon göstermediği saptanmıştır(11).

Bu çalışmada Romatoid artrit hastalarında tam kan sayımı parametrelerinden MPV,NLR ve PLR nin metotreksat ve Anti-TNF ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**MATERYAL VE METOD**

Ocak 2017- Ağustos 2017 ayları arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalardan hastane bilgi sisteminde kaydı bulunan ve 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre RA tanısı almış ve metotreksat ile anti-TNF blokörü kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplam 24 hasta, 12 metotreksat kullanan, 12 Anti-TNF kullanan hasta olarak 2 grup oluşturuldu.

Araştırmaya dahil olma kriterleri; 2010 ACR/EULAR Classificatin'a göre RA tanısı almış olmak, 18-75 yaş aralığında olmak,en az 6 ay metotreksat veya anti-TNF blokörü kullanıyor olmak olarak belirlendi.

Dışlama kriterleri ise; 18 yaş altı,75 yaş üzerinde olmak, aktif enfeksiyonu bulunması(tbc,hepatit.. ), malignensi öyküsünün olması, diyabetes mellitus, konik hastalık bulunması olarak belirlendi.

Her iki grubun DAS28, CRP ve tam kan sayımı değerleri hasta bilgi sisteminden alınarak istatistiksel olarak incelendi. DAS28 aktivite ölçütlerine göre, kayıtlı olan muayene notlarına göre hassas ve şiş eklem sayısını dikkate alınarak hastalık aktivite skoru belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü.Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı.Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı.Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

**BULGULAR**

Çalışmamızda elde edilen verilere göre 12 Anti-TNF VE 12 metotreksat kullanan hastalar değerlendirildi. Anti TNF ve Metotreksat grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, boyları, ağırlıkları, beden kitle indeksi (BKI) değeri anlamlı (p ˃ 0.05) farklılık göstermemiştir(Tablo 2). Anti TNF ve Metotreksat grubunda CRP değeri, DAS28 değeri, nötrofil değeri, lenfosit değeri, platelet değeri, NLR değeri, PLR değeri, MPV değeri anlamlı (p ˃ 0.05) farklılık göstermemiştir(Tablo 2).

Anti-TNF alan grupta 7 kadın, 5 erkek; metotreksat alan grupta 10 kadın, 2 erkek hasta değerlendirildi.

Yaş ortalaması Anti-TNF alan grupta 1.64±0.10, metotreksat alan grupta 1,61±0,08 olarak saptandı. Yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Beden kitle indeksi değerlendirildiğinde ise Anti-TNF grubunda 28.3±6.3, metotreksat grubunda 27,5± 2,9 olarak saptandı, anlamlı fark bulunmadı. Nötrofil, platelet, lenfosit, MPV, NLR, PLR değerlerine bakıldığında tablo 2 de görüldüğü gibi her iki grup arasında benzerdi. DAS28 ve CRP değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında fark saptanmadı.



 NLO:NLR, PLO:PLR, MTX: METOTREKSAT

**TARTIŞMA**

RA hastalık patogenezini oluşturan inflamatuvar yanıtta hücresel ve hümoral immünite birlikte rol oynar.Nötrofiller, lenfositler immun sistemin başlıca hücreleridir. Ve bu hücreler inflamasyonu başlatıcı sitokinleri başlatıcı özelliktedir. NLR ve PLR Değerleri sistemik inflamatuvar cevabın göstergesi olarak kabul edilmektedir. MPV ise inflamatuar süreçle negatif korelasyon gösteren, trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametredir. Bu çalışmada ilişkisini aradığımız Romatoid artritli hastalarda metotreksat ve Anti-TNF kullanımıyla NLR, PLR ve MPV değerleri benzer bulunmuştur. Romatoid artritli hastalarda Elif K ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NLR, PLR, RDW seviyeleri RA hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, MPV seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmış. Ancak ilaç kullanımı ile ilişkisi araştırılmamıştır. Yine aynı çalışmada CRP ve hastalık aktivitesini gösteren DAS28 değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, bizim çalışmamızda DAS28 median değerleri Anti-TNF grubunda 3,11; metotreksat grubunda 3,17 hesaplanarak her iki grupta düşük hastalık aktivitesini göstererek benzer bulunmuştur(12).

Ayhan A nın yaptığı çalışmada Ankilozan spondilitli hastalarda CRP, nötrofil sayısı, trombosit, NLR, PLR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmış. Aktif inflamasyonda trombosit sayısında artış beklenen bir durumdur. Rutin hemogram parametresi olarak çalışılan MPV’nin, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile korelasyonu kanıtlanmıştır(13). Bizim yaptığımız çalışmada her iki hasta grubunda da değerlendirilen sonuçlar benzerdi.

Sonuç olarak Romatoid Artrit'li hastalarda kan parametreleri rutin olarak değerlendirildiğinden ucuz ve basit olması avantaj olarak değerlendirilebilir. Biz ilaç kullanımı ile NLR, PLR, MPV, DAS28 ve CRP arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat yapılan benzer çalışmalarda NLR ve PLR değerlerinin inflamasyonla ilişkili olarak artabileceğini, MPV değerinin negatif korelasyon göstereceğini bildirmişlerdir(12,13). Bu değerler birçok hastalıkta sistemik ve inflamatuvar cevabın göstergesi olarak kabul edilmiş ve Romatoid artritli hastalarda da önemli bir parametre olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

**KAYNAKLAR**

1-) Gümüş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatid Artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası; İstanbul 1999, 269-279.

2-)Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB,et al. Goud epidemio Logy. Results Furm The UK General Piractice Research Database, 1990-1999 Ann Rheum Dis 2005; 64: 267-72.

3-)McLean L, Becker MA. The pathogenesis of gout. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. Rheumatology. Philadelphia : Mosby 2008:1813-27 .

4-)Maini RN, Feldmann M: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In Maddison P, Isenberg D, Woo P, et al. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford University Press; 1998: 983-1004.

5-)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.

6-)Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 52-59.

7-) Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011; 17: 47-58.

8-)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; 25: 1-16.

9-)Zareifar S, Farahmand Far MR, Golfeshan F, et al. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP. J Clin Lab Anal.2014; 28: 245-8.

10-)Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, et al. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? West Indian Med J 2015; 65: 165-169.

11-)Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.J Clin Lab Anal.2016; 30: 597-601.

12-)Kılıç E, Rezvani A, Erek Toprak A. Romatoid Artritte Nötrofil/ Lenfosit ve Platelet/ Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. Dicle Medical Journal. 2016, 43 : 241-247

13-)Aşkın A. Ankilozan spondilit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. Cukurova Med J 2016; 41: 479-484.