

Nötrofil-Lenfosit Oranı Vasküler Behçet Hastalığı için Yeni Bir Belirteç Olabilir mi?

May Neutrophil-Lymphocyte Ratio Be A New Marker for Vascular Behcet Disease?

¹Nazife Şule Yaşar Bilge , ²Muzaffer Bilgin , ¹Timuçin Kaşifoğlu 

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir,
Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Biyostatistik Anabilim Dalı,
Eskişehir,
Türkiye

Özet

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve tipik cilt lezyonları ile bilinen sistemik bir vaskülitir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamasyon göstergesi olarak kullanılması araştırılan bir belirteçtir ve özellikle sub-klinik inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı vasküler ve mukokutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında NLO'nun değerlendirilmesi ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya tromboz öyküsü olan 20 Behçet hastası (Grup 1), mukokutanöz tutulumu olan 20 Behçet hastası (Grup 2) ve 20 sağlıklı gönüllü (Grup 3) dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif incelendi, tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak NLO aritmetik olarak hesaplandı. Yaş ve cinsiyet dağılımı gruplar arası fark göstermemekteydi (p: 0,416 ve p:0,442, sırasıyla). Tam kan sayımı parametreleri değerlendirildiğinde Grup 1'in hemoglobin değeri en düşük, lökosit ve mutlak nötrofil değerleri en yüksekti (p:0,045, p:0,033 ve p:0,003, sırasıyla). Grup 1'in NLO'nun diğer iki gruba göre yüksek olduğu, Grup 2 ve 3 arasında fark olmadığı saptandı. (p:0,016; çoklu analizde 1 vs 2; p:0,009, 1 vs 3; p:0,018, 1 vs 3; p:0,807). Grup 1'de NLO ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde korelasyon saptanmadı (aktivite için: r:-0,212, p: 0,370 ve şiddet için r: -0,223, p: 0,344, sırasıyla). C-RP ile NLO korelasyonu sadece Grup 1'de saptanırken (r: 0,634, p: 0,03) hiçbir grupta ESH ile NLO korelasyonu saptanmadı (p>0,05). Sonuç olarak, NLO'nun trombozu olan Behçet hastalarında mukokutanöz tutulumlu olanlara veya sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu gösterdik. NLO, Behçet hastalığı gibi spesifik bir laboratuvar göstergesi olmayan durumlarda artmış inflamasyonu veya hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, nötrofil-lenfosit oranı, vasküler tutulum, hastalık aktivitesi

Abstract

Behcet disease is a system icvas culitis characterize dbyre current oral andgenitalul ceration, uveitisand cutaneouslesions. Neutrophil-lymphocyteratio (NLR) is a new marker investigatedforindi catingin flammation. Ouraim in this study was to evaluate NLR in Behcet patients with vascularand mucocutaneusin volvementand to compare with healthy controls. This study included 20 Behcet patient swith thrombosis (Group 1), 20 Behcet patients with mucocutaneusin volvement (Group 2) and 20 healthy subjects (Group 3). Then eutrophiland lymphocytecounts of the patients in hemograms were used to calculate NLR. Ageand sex distribution did not show any difference among groups (p: 0.416and p:0.442, respectively). Hemoglobin levels was lowe stand leucocyte andabsolute neutrophil counts were highest in Group 1 (p:0.045,p:0.033 ve p:0.003, respectively). NLR washigher in Group 1than Group 2 and 3 (p:0.016; multi analysis results: 1 vs 2; p:0.009, 1 vs 3; p:0.018, 1 vs 3; p:0.807). NLR anddi sease activityands everity did not show correlation in Group 1 (foractivity: r:-0.212, p: 0.370 andforseverity r: -0.223, p: 0.344, respectively). The correlation between NLR and C-RP wasonly signifi cant in Group 1 (r: 0.634, p: 0.03)but ESR did not showcorrelation in anygroup (p>0.05).Inconclusion, NLR washigher in Behcet patients with thrombosis than Behcet patients with mucocutaneusin volve mentand control group. NLR may be useful in situations with outany specific marker to determinein crease dinflammation or disease activitysuch as Behcet disease.

Keywords: Behcet disease, neutrophil-lymphocyteratio, vascularin volvement, disease activity

Correspondence: Nazife Şule YAŞAR- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail:suleyasar@yahoo.com
Received: 11.05.2020
Accepted: 15.06.2020
Online published: 23.06.2020

Cite this article as:

Yaşar Bilge NS, Bilgin M, Kaşifoğlu T. May Neutrophil-Lymphocyte Ratio Be A New Marker for Vascular Behcet Disease?, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(1):20-25 Doi:10.20515 /otd. 705077

1. Giriş

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve tipik cilt lezyonları ile karakterize sistemik bir vaskülitir. Ancak derin ventrombozu, serebral sinüs trombozu ve pulmoner arter anevrizması gibi diğer vasküler tutulum şekilleri mortalite ve morbiditeye katkısı olan önemli bulgulardır (1).

BH'da hastalık aktivitesini gösteren özel bir laboratuvar testi yoktur. Ancak, interlökin (IL)-6, IL-1 β , tümör nekroz faktör (TNF)- α , trombomodulin, e-selektin, vasküler-endothelyal büyüme faktörü (VEGF), total homosistein, α -1 antitripsin, α -2 makroglobulinin kullanılabilceği yönünde çalışmalar vardır (2).

Son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamasyonun göstergesi olarak kullanılan bir markerdir. Genellikle sub-klinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon durumunda nötrofil ve trombosit sayıları artarken lenfosit sayıları azalır (3). Yapılan çalışmalarda NLO'nun morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında kullanılabileceği yönünde bulgular ulaşılmıştır. NLO diyabet, hipertansiyon, otoinflamatuvar hastalık ve malignitele ilgili inflamasyonun şiddetini göstermede kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli romatolojik hastalıklarda da NLO çalışılmış olup lupus nefritinde, romatoid artrit (RA) ve ankilozanspondilitte (AS) hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3-5).

Bu çalışmada amacımız vasküler ve mukokutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında NLO'nun değerlendirilmesi ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uluslararası Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre (6) BH tanısı almış 40 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü dahil (Grup 3) edildi. BH'ların 20'sinin tromboz öyküsü vardı (Grup 1), 20'sinin de mukokutanöz tutulumu vardı (Grup 2).

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hemoglobin, lökosit ve platelet değerleri kaydedildi. Mukokutanöz tutulumu olan hastaların son kontroldeki tam kan sayımlarından, trombozu olan hastaların ise atak dönemindeki tam kan sayımlarından mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit değerlerinin birbirine bölünmesi ile NLO aritmetik olarak hesaplandı. Bilindiği kadarıyla NLO için spesifik bir referans aralığı mevcut değildir.

Behçet hastalığı aktivite ve şiddeti BD Current Activity Form (BDCAF) ile değerlendirildi (7) ve NLO ile korelasyonuna bakıldı. BDCAF için hastalar klinik olarak değerlendirildi ve skoru 2 ve üzerinde olan hastalar aktif olarak kabul edildi (8). Cinsiyet, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (C-RP) ile NLO ilişkisi değerlendirildi.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı.

İstatistik

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro-Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

3. Sonuçlar

Tromboz öyküsü olan BH grubunda (Grup 1) yaş ortalaması $43,55 \pm 8,31$, mukokutanöz tutulumu olan BH'larında (Grup 2) yaş ortalaması $46,85 \pm 9,43$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması (Grup 3) $41,65 \pm 6,54$ yıl idi; gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p:0,416$).

Grup 1'de hastalık süresi $14,90 \pm 8,69$ ay iken Grup 2'de hastalık süresi $11,30 \pm 8,80$ ay idi; gruplar arası fark yoktu ($p: 0,201$). Her 3 grubun kadın/erkek oranları benzerdi ($9/11$; $12/8$; $14/6$; $p:0,442$). Hastaların ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve hastalık süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve hastalık süreleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (mean±std sapma)(yıl)	$43,55 \pm 8,31$	$46,85 \pm 9,43$	$41,65 \pm 6,54$	0,416
Hastalık süresi (mean±std sapma)(ay)	$14,90 \pm 8,69$	$11,30 \pm 8,80$	-	0,201
Cinsiyet	Kadın [n (%)]	9 (% 45.0)	12 (% 60.0)	0,442
	Erkek [n(%)]	11 (% 55.0)	8 (% 40.0)	

Gruplar arası tam kan sayımı değerleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (C-RP) değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama hemoglobin değeri ($12,96 \pm 1,30$ mg/dL), Grup 2 ($14,06 \pm 1,60$) ve Grup 3'ten ($13,81 \pm 1,35$) düşüktü ($p:0,045$). Grup 3'ün lökosit ($7,00 \pm 1,69 \times 10^3$ u/L) ve mutlak nötrofil sayısı ($4,03 \pm 1,36 \times 10^3$ u/L),

Grup 1 ($8,78 \pm 2,47 \times 10^3$ u/L, $5,95 \pm 2,36 \times 10^3$ u/L) ve Grup 2'den ($8,42 \pm 2,39 \times 10^3$ u/L, $4,70 \pm 1,25 \times 10^3$ u/L) düşüktü ($p:0,033$ ve $p:0,003$, sırasıyla). Mutlak lenfosit, trombosit, ESH ve C-RP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası bir fark saptanmadı (sırasıyla $p:0,713$, $p:0,849$, $p:0,107$ ve $p:0,056$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların hematolojik parametrelerinin ve ESH, C-RP değerlerinin ortalaması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p	Çoklu Analiz p
Hemoglobin (mg/dL)	$12,96 \pm 1,30$	$14,06 \pm 1,60$	$13,81 \pm 1,35$	0,045	1vs2: 0,017 1vs3: 0,025 2vs3: 0,051
Lökosit ($\times 10^3$ u/L)	$8,78 \pm 2,47$	$8,42 \pm 2,39$	$7,00 \pm 1,69$	0,033	1vs2: 0,051 1vs3: 0,017 2vs3: 0,025
ANS ($\times 10^3$ u/L)	$5,95 \pm 2,36$	$4,70 \pm 1,25$	$4,03 \pm 1,36$	0,003	1vs2: 0,025 1vs3: 0,017 2vs3: 0,050
ALS ($\times 10^3$ u/L)	$2,03 \pm 0,63$	$2,16 \pm 0,43$	$2,20 \pm 0,90$	0,713	-
Trombosit ($\times 10^3$ u/L)	$261,05 \pm 68,05$	$250,25 \pm 70,05$	$260,40 \pm 62,47$	0,849	-
ESH (mm/sa)	$28,35 \pm 25,25$	$17,80 \pm 15,72$	$16,90 \pm 12,62$	0,107	-
C-RP (mg/dl)	$3,52 \pm 6,34$	$1,07 \pm 0,96$	$0,96 \pm 0,66$	0,056	-

ANS: absölnötrofil sayısı, ALS: absölu lenfosit sayısı, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, C-RP: C-reaktif protein

Grupların NLO değerlendirildiğinde Grup 1'in $3,45 \pm 2,86$ [$2,54(2,04-4,29)$], Grup 2'nin $2,04 \pm 0,99$ [$1,80(1,36-2,55)$] ve Grup 3'ün $2,04 \pm 0,083$ [$1,90(1,58-2,66)$] olarak saptandı. Grup 1'in NLO'nun diğer iki gruba göre

yüksek olduğu, Grup 2 ve 3 arasında fark olmadığı saptandı. ($p:0,016$; çoklu analizde 1 vs 2 $p:0,009$, 1 vs 3 $p:0,018$, 1 vs 3 $p:0,807$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların NLO'nun karşılaştırılması

	Grup			p	Çoklu analiz
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	mean ± standart sapma (Q1-Q3)				
NLO	$3,45 \pm 2,86$ [$2,54(2,04-4,29)$]	$2,04 \pm 0,99$ [$1,80(1,36-2,55)$]	$2,04 \pm 0,083$ [$1,90(1,58-2,66)$]	0,016	1vs2: 0,009 1vs3: 0,018 1vs3: 0,807

Trombozu olan hasta grubunda (Grup 1) NLO ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde korelasyon saptanmadı (aktivite için: $r:-0,212$, $p: 0,370$ ve şiddet için $r: -0,223$, $p: 0,344$, sırasıyla). NLO ile Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ESH ve C-RP değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde Grup 1'de ESH için: $r:0,358$, $p:0,122$ ve C-RP için $r:0,634$, $p:0,03$, Grup 2'de ESH için: $r:-0,214$, $p:0,365$ ve C-RP için $r:-0,067$, $p:0,779$.

NLO'nun kadın-erkek cinsiyet arasındaki farkı değerlendirildiğinde 3 grupta da fark olmadığı saptandı ($p:0,448$, $p:0,554$ ve $p:0,082$, sırasıyla).

4. Tartışma

Çalışmamızda NLO'nun trombozu olan Behçet hastalarında mukokutanöz tutulumlu veya sağlıklı kontrollerine göre artmış olduğunu gösterdik. Ancak NLO ile hastalık aktivite ve şiddeti, cinsiyet, ESH arasında bir ilişki saptanmadı. Trombozu olan hastalarda ise C-RP ile korelasyon saptandı. Hammad ve ark tarafından yapılan 23 hastalık bir çalışmada vasküler tutulumlu olan Behçet hastalarında (n:6) yüksek NLO saptanmış ancak hasta sayısının az olması bunu istatistiksel anlama kavuşturmamıştır (9). Bizim çalışmamızda 20 kişiden oluşan vasküler tutulumlu Behçet hastalarında NLO, mukokutanöz tutulumlu Behçet hastalarından ve kontrol grubundan yüksek saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, çalışmamıza benzer şekilde BDCAF ile hastalık aktivitesi hesaplanıp hastalık aktivitesi ile NLO arasında ilişki saptanmışken biz çalışmamızda bu ilişkiyi gösteremedik (10). Bu durum hasta sayımızın nispeten az olmasından kaynaklanabilir. Benzer şekilde Nazik ve ark tarafından yapılan çalışmada da klinik olarak aktif olduğu saptanan hastaların NLO'larının daha yüksek olduğu saptanmıştır (11). Yolbas ve ark tarafından yapılan çalışmada ise nöro-BH'da ve aktif hastalığı olanlarda diğerlerine göre daha yüksek NLO değerleri saptanmıştır (12). Akkurt ve ark tarafından yapılan çalışmada da üveiti olan BH değerlendirilmiş ve aktif hastalığı olanlarda NLO'nun yüksek olduğu saptanmıştır (13).

Ying ve ark tarafından Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada (10), ESH ve yüksek duyarlılık-C-RP ile NLO arasında korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise vasküler tutulumu olan hasta grubunda C-RP ile NLO arasında korelasyon saptandı. İnflamasyon sürecinde hızlı artış gösteren bir akut faz reaktanı olan C-RP ile NLO arasında ilişki saptanmış olması NLO'nun bir aktivite göstergesi olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ancak biz ESH ile NLO arasında bir ilişki saptayamadık, ESH'nin daha uzun sürede yükselmesi ve NLO'nun hastalık aktivitesi ile de korelasyon göstermemiş olması bunu açıklayabilir.

Cinsiyet ile NLO arasında her 3 grupta da ilişki saptanmadı, bu da daha önce farklı hasta gruplarında yapılan çalışma sonuçlarına benzerdi (8,14).

Çalışmamızda NLO'nun trombozu olan Behçet hastalarında mukokutanöz tutulumlu veya sağlıklı kontrollerine göre artmış olduğunu gösterdik. Ancak NLO ile hastalık aktivite ve şiddeti arasında bir ilişki saptamadık. Bunun önemli bir nedeni hasta sayısının az olması olabilir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır, bunlar; hasta sayısının az olması, retrospektif tasarımı, takip süreleri

sonucunda NLO değişiminin çalışılmış olmamasıdır.

Özetle, NLO, kolay hesaplanabilir bir inflamatuvar belirteçtir; ancak hangi durumlarda nasıl kullanılacağı konusunda hala soru işaretleri vardır. Önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi Behçet hastalığı gibi spesifik bir laboratuvar göstergesi olmayan durumlarda artmış inflamasyon veya hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı olabilir (15). Behçet hastalarında yüksek çıkması halinde vasküler sorunlar açısından değerlendirme yapılabilir, ancak klinik pratikte kullanımı için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, et al. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:107-19
2. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, et al. Neutrophil/lymphocyteratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:3045-50
3. Zeb A, Khurshid S, Bano S, et al. The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Markers of Disease Activity in Ankylosing Spondylitis. *Cureus.* 2019;29;11:e6025.
4. Bilen Y, Cankaya E, Bilen N, et al. Increased neutrophil to lymphocyteratio (NLR) is a sign of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2015, 30:435-40.
5. Fu H, Qin B, Hu Z, et al.: Neutrophil and platelet-to-lymphocyteratio are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2015; 61:269-73
6. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *International Study-Group for Behçet's disease. Lancet* 1990; 335:1078-80
7. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:728-33
8. Neves FD, Caldas CAM, Medeiros DMD et al. Cross cultural adaptation of simplified version (s) of Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) and comparison between two different instruments with Brazilian versions for valuating Behçet's Disease Activity: BR-BDCAF and BR-BDCAF (s). *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:20-31
9. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, et al. Neutrophil/lymphocyteratio and platelet/lymphocyteratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clin Rheumatol.* 2018 ;37:2811-17.
10. Ying Jiang, Mingcui Zang, Shanshan Li. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they show the disease activity? *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6981
11. Nazik H, Nazik S, Çoban FG. The Importance of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Active Behçet Disease. *Bozok Med J* 2016;6:33-6.
12. Yolbas S, Yıldırım A, Gozel N, et al. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behçet's Disease. *Med Princ Pract.* 2016;25:510-16.
13. Akkurt ZM, Türkçü FM, Uçmak D et al.. Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil / Lenfosit Oranı. *KÜ Tıp Fak Derg.* 2014; 16: 4-11.
14. Zunni Z, Qisheng S, Liqian Z, et al. Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyteratio in Behçet Disease *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(52).
15. Acikgoz N. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Behçet Disease. *Angiology* 2016;67:297.