



REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT TANILI HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI BİR AKUT FAZ REAKTANI OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

CAN THE NEUTROPHIL/LEUKOCYTE RATIO BE USED AS AN ACUTE PHASE REACTANT IN PATIENTS DIAGNOSED WITH RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS?

Sonat Pınar KARA¹, Okan AVCI¹, Hülya ALBAYRAK², Birol TOPÇU³, Mehmet Emin YANIK², Dilek SOLMAZ⁴, Gamze ERFAN⁵

¹ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tekirdağ, Türkiye

² Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Tekirdağ, Türkiye

³ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ABD, Tekirdağ, Türkiye

⁴ Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Acıbadem Üniversite, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Sistemik inflamatuvar yanıt C-reaktif protein (CRP) gibi birçok laboratuvar yöntemleri çalışılarak tespit edilebilir. Bu sebeple yaygın kullanılan ve ulaşılabilirliği daha kolay olan hemogram parametreleri kullanılarak inflamasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmamızda; Rekürren aftöz stomatit (RAS)'te hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar özelliklerin değişimini göstermek ve de birçok farklı klinik durumda yapılmış çalışmalar da olduğu gibi RAS tanısı alan hastalarda nötrofil/lenfosit oranının (NLO), CRP gibi akut faz reaktanı olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak hasta dosyaları gözden geçirilerek 2010-2015 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvurmuş klinik olarak RAS tanısı konmuş 265 hasta çalışmaya dahil edildi. 299 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Hasta dosyaları taranarak hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit değerleri kaydedildi ve NLO'ları hesaplandı.

Bulgular: RAS ve kontrol grubu arasında lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO oranı arasında anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0,05$), hemoglobin, CRP ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Sonuç: RAS hastalarında NLO'nun CRP gibi akut inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilirliği olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu hastalarda klinik tanı ve takipte destek olabilecek biyolojik belirteçler için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rekürren aftöz stomatit, nötrofil/lenfosit oranı, c-reaktif protein

Abstract

Aim: Systemic inflammatory response can be detected using several laboratory methods, such as C-reactive protein (CRP). The purpose of this study was to assess inflammation using widely used and more easily available blood count parameters.

The purpose of this study was to show changes in hematological and biochemical laboratory characteristics in recurrent aphthous stomatitis (RAS), and to assess the practicability of the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) as an acute phase reactant like CRP, in patients diagnosed with RAS.

Materials and Methods: 265 patients with a clinical diagnosis of RAS at the Namık Kemal University Research and Practice Center Dermatological and Venereal Diseases Clinic in 2010-2015 were included in the study following a retrospective review of the patient files. A control group of 299 healthy individuals was also established. Hemoglobin, leukocyte, neutrophil and lymphocyte values were recorded from the patient files, and the neutrophil/leukocyte ratio (NLR) was calculated.

Results: No significant difference was determined in leukocyte, neutrophil, lymphocyte or NLR values between the RAS and control groups ($p>0,05$), while significant differences were observed in terms of CRP and sedimentation values ($p<0,01$).

Conclusion: NLR cannot be used like CRP as an inflammation marker in RAS patients. New studies investigating biological markers capable of supporting clinical diagnosis and follow-up in these patients are required.

Key Words: Recurrent aphthous stomatitis, neutrophil/leukocyte ratio, c-reactive protein

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Sonat Pınar KARA
Adres: Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği Namık Kemal Mah.
Kampüs Cad. No:1 Tekirdağ/Türkiye
E-posta: sonatmert2004@yahoo.com
Tel: +90 282 250 71 26

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 15.08.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 21.08.2017

GİRİŞ

Rekürrent Aftöz Stomatit (RAS), en sık görülen oral mukoza ülserasyonudur. Toplumun yaklaşık olarak %10-20'sini etkiler fakat insidansı etnik ve sosyoekonomik gruplara bağlı olarak % 5-50 arasında değişebilir^{1,2}. Etiyolojisi günümüzde tam olarak bilinmemektedir, birçok immünolojik ve predispozan faktörler etyolojide suçlanmaktadır. İdiyopatik olarak görülebildiği gibi, lokal veya sistemik nedenler, mikrobiyal etkenler, otoimmünite, genetik ve immünolojik nedenler tetikleyici olabilir.

Sistemik inflamatuvar yanıt C-reaktif protein (CRP) gibi birçok laboratuvar yöntemleri çalışılarak tespit edilebilir. Hekimler başta bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere, birçok inflamatuvar hastalıkların tanısı ve takibinde CRP'yi kullanılır. CRP ölçümünde kullanılan yöntemler arasındaki uyumsuzluklar, sonuçlar arasında farklılıklara yol açabilir. Tek başına CRP kullanımı klinisyenin sonuçları hatalı yorumlamasına sebep olabilir. Hemogram, CRP'ye göre ölçüm yöntemi daha iyi standardize edilmiş, geniş kullanımı olan, kolay ulaşılabilen ve düşük ekonomik maliyeti olan bir laboratuvar yöntemidir³. Bu nedenlerden ötürü hemogram parametreleri kullanılarak inflamasyonu değerlendirmeye yönelik yeni inflamatuvar belirteçler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlardan biri de nötrofil lenfosit oranıdır (NLO). Bu oran akut böbrek yetmezliği, kolorektal kanserler ve otoimmün romatizmal hastalıklar gibi birçok farklı klinik durumda değerlendirilmiştir⁴⁻⁶.

Bu çalışmamızda; RAS'te hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar özelliklerin değişimini göstermek ve de birçok farklı klinik durumda

yapılmış çalışmalar da olduğu gibi RAS tanısı alan hastalarda nötrofil/lenfosit oranının, CRP gibi akut faz reaktanı olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Retrospektif olarak hasta dosyaları gözden geçirilerek 2010-2015 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvurmuş klinik olarak RAS tanısı konmuş 169'u kadın(%63,8), 96'sı erkek(%36,2) 265 hasta çalışmaya dahil edildi. Kronik sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar, malignitesi ve akut enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 184'ü kadın(%61), 115'i erkek(%38) 299 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Hasta dosyaları taranarak hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit değerleri kaydedildi ve NLO'ları hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızda verilerin değerlendirilmesinde PASW Statistics 18 istatistik paket programı kullanılmıştır. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında normallik şartı sağlandığından karşılaştırmalar bağımsız örneklem t-testi ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart sapma ve tablo ile sunulmuştur. İstatistiksel olarak p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

RAS tanısı almış hastaların yaş ortalaması 38,28(±12,72), kontrol grubunun yaş ortalaması 45,63(±14,58) olarak hesaplandı. RAS ve kontrol grubu arasında lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO oranı arasında anlamlı bir fark

saptanmazken($p>0,05$), hemoglobin, CRP ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır($p<0,01$) (Tablo 1).

Tablo1: Rekürren aftöz stomatit ve kontrol grubuna ait hematolojik ile inflammatuar veriler

Değişkenler	Hasta(N:306)	Kontrol(N:300)	P değeri
Lökosit($10^3 \mu/L$)	6,79±1,71	6,55±1,53	$p>0,05$
Nötrofil($10^3 \mu/L$)	3,82±1,43	3,76±1,21	$p>0,05$
Lenfosit($10^3 \mu/L$)	2,21±0,65	2,1±0,58	$p>0,05$
NLO	1,88±1,0	1,83±0,73	$p>0,05$
Hemoglobin(gr/dl)	13,5±1,61	13,9±1,28	$p<0,01$
ESR(mm/saat)	16,1±14,5	12,2±8,2	$p<0,01$
CRP(mg/L)	5,3±9,8	2,4±1,89	$p<0,01$

ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı

TARTIŞMA

RAS etyolojide travma, ilaçlar, mikrobiyal faktörler, immünolojik nedenler ve ailesel yatkınlık gibi birçok etmenin suçlandığı bir oral mukoza lezyonudur^{7,8}. Lezyon kendi kendine sınırlanmış, yuvarlak veya oval ağrılı ülser ile karakterizedir. Fibröz bir membranla örtülü ülser zemini lenfosit, nötrofil ve plazma hücreleriyle infiltridir. Klinik olarak, minör, major ve herpetiform olarak üç tipi vardır⁸. RAS anamnez ve fizik muayene bulguları esas alınarak teşhis edilir. RAS'ın teşhisinde kullanılabilecek hematolojik veya biyokimyasal herhangi bir inflammatuar belirteç yoktur. Sadece etyoloji araştırılırken ön tanılarımızı elimine etmek için laboratuara ihtiyaç duyulur.

NLR ösefagus kanseri ve kalp transplantasyonu sonrası sağkalımın değerlendirilmesi gibi birçok hastalığın seyrinde kullanılması amaçlanan bir inflammatuar belirteçtir^{9,10}. İmtiaz F. ve ark.'ın yaptığı ve 1070 bireyin alındığı bir çalışmada, diabetes mellitus hipertansiyon, astım ve artritli hastalarda NLR ile relative risk skorlaması yapılmıştır. Diabetes mellitus ve hipertansiyon hastaları ile NLR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine aynı çalışmada astım ve artritli hastalar ile NLR arasında anlamlı bir

ilişki saptanamamıştır¹¹. Acartürk G. ve arkadaşlarının inflammatuar bağırsak hastalığında yaptığı bir diğer çalışmada, hastalık şiddetini değerlendirmek için inflammatuar belirteç olarak NLO oranı kullanılmıştır. Hastalığın şiddeti ile NLO anlamlı olarak korele bulunmuştur¹².

RAS'lı hastalarda inflammatuar belirteç olarak IL-6 ve IL-8 çalışılmıştır. RAS'ta IL-8'in IL-6'ya göre daha sensitif olduğu bulunmuştur¹³. Seçkin HY. ve ark. RAS tanılı 60 hastada kolsişin tedavisi öncesi ve kolsişin tedavisi sonrası 3. ayda yaptıkları değerlendirmede; kolsişin tedavisi sonrası NLR oranı anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,05$)¹⁴. Biz NLR'yi RAS tanısında inflammatuar bir belirteç olarak kullanmayı amaçladık, fakat RAS'lı hastaların kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLR istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo1).

Bilindiği gibi CRP sistemik infeksiyon ve inflammatuar hastalıklarda yükselen bir inflammatuar bir belirteçtir. RAS tanısı klinik olarak koyulur ve RAS tanısını destekleyen bir laboratuvar bulgusu yoktur. Fakat bizim çalışmamızda CRP ve sedimentasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 1).

RAS grubunda hemoglobin ortalama değeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0,05$), bu da bilinen RAS etyolojisinde aneminin yerini açıklamaktadır¹⁵ (Tablo 1).

RAS'da tipik olarak inflammatuar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyon görülür. RAS'ın karakteristik histolojik özellikleri vasküler dilatasyon, enflamatuar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyondur. T

lenfositleri hakimiyeti baskın bir inflamasyondur. T lenfositleri, epitelyal antijenlere karşı organizmanın gösterdiği immunolojik cevapta rol alırlar¹⁶. T lenfositlerine fagositik mononükleer hücreler ve nötrofiller eşlik eder. Mast hücreleri, nötrofiller, fagositler ülser tabanında %20'lik bir oranda bulunur¹⁷. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda NLR değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulmayı amaçladık. Fakat RAS tanılı hastaların kontrol grubuna göre NLR değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Terzi S. ve ark'ının 80 RAS tanılı hastada yaptığı retrospektif çalışmada, NLR kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$)¹⁸. Sonuç olarak RAS hastalarında NLR inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilirliği tartışmalıdır, RAS tanısında akut faz reaktanı gibi NLR'yi tanı belirteçlerine dahil edebilmemiz için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Kaynaklar

1. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol.* 2000;21:389-393.
2. Rodu B, Mattingly G. Oral mucosal ulcers: diagnosis and management. *J Am Dent Assoc.* 1992;123:83-6.
3. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012 Jan 26;5(1):2.
4. Abu Alfeilat M, Slotki I, Shavit L. Single emergency room measurement of neutrophil/lymphocyte ratio for early detection of acute kidney injury (AKI). *Intern Emerg Med.* 2017 Jul 29. doi: 10.1007/s11739-017-1715-8.
5. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91:181-184. doi:10.1002/jso.20329.
6. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS.* 2017 Aug 2. doi: 10.1111/apm.12722.
7. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A2+3 from recurrent aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol.* 1983; 28(10):917-922
8. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2003; 18: 949-962.
9. Gao GD, Sun B, Wang XB, Wang SM. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic indicator for patients with esophageal squamous cell cancer. *Int J Biol Markers.* 2017 Aug 7:0. doi: 10.5301/ijbm.5000294.
10. Seropian IM, Romeo FJ, Pizarro R, Vulcano NO, Posatini RA, Marenchino RG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2017 Jul 31. doi: 10.1002/ehf2.12199.
11. Fauzia Imtiaz, Kashif Shafique, Saira Saeed Mirza, Zeenat Ayoob, Priya Vart and Saadiyah Rao. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5:2. Published online 2012 Jan 26. doi: 10.1186/1755-7682-5-2.
12. Acartürk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yüksel S. Neutrophil-to-lymphocyteratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116 (4):213-7.
13. Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2004 Mar;33(3):133-9.
14. Seçkin HY, Bütün I, Baş Y, Takcı Z, Kalkan G. Effects of colchicine treatment on mean platelet volume and the inflammatory markers in recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatolog Treat.* 2016 Aug;27(4):389-91. doi: 10.3109/09546634.2015.1116680.
15. Wu YC, Wu YH, Wang YP, Chang JY, Chen HM, Sun A. Hematinic deficiencies and anemia statuses in recurrent aphthous stomatitis patients with or without atrophic glossitis. *J Formos Med Assoc.* 2016 Dec;115(12):1061-1068. doi: 10.1016/j.jfma.2016.10.007.
16. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12:1-21.

17. Pederson A, Hougen HP, Kenrad B. T lymphocytes subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med.1992;21:176-180.

18. Terzi S, Dursun E, Özgür A, Yiğit E, Özergin CZ, Çelebi EÖ, Demirci M. Status of Neutrophils, Lymphocytes and Platelets in Patients with Recurrent AphthousStomatitis: A Retrospective Study. Iran J Otorhinolaryngol.2016 Nov;28(89):421-424.