



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

### Diz osteoartrit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi

Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with knee osteoarthritis

Emel Atar<sup>1</sup>, Ayhan Aşkın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Erzurum, Turkey

<sup>2</sup>Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2017;42(2):329-336*

#### Abstract

**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume levels in patients with knee osteoarthritis and explore their clinical significance.

**Material and Methods:** The study included 92 patients with knee osteoarthritis and 57 healthy individuals. Age, sex, height, weight, body mass index, stage of knee osteoarthritis with Kellgren-Lawrence classification, total white blood counts, neutrophil, platelet, lymphocyte counts, c-reactive protein, sedimentation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values of the patients were analyzed retrospectively.

**Results:** The present study found no significant difference in terms of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values in patients with knee osteoarthritis when compared to the control group. C-reactive protein levels in patients with osteoarthritis were significantly higher than control group. Although neutrophil-to-lymphocyte ratio value of osteoarthritis patients was moderate high compared to the control group was not statistically significant.

**Conclusion:** Osteoarthritis has been increasingly recognized to include low grade inflammation, often subclinical. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume values are cheap and practical. But these rates to determine the severity of disease in patients with knee osteoarthritis are not considered as a suitable parameter in our study.

**Key words:** diz osteoartriti, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı.

#### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı diz osteoartrit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmini değerlendirmek ve klinik önemini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 92 diz osteoartrit hastası ve 57 sağlıklı kontrol alındı. Yaş, cinsiyet, Kellgren-Lawrence derecelendirmesine göre diz osteoartrit evresi, vücut kilo indeksi, total lökosit sayısı, nötrofil, trombosit, lenfosit sayısı, C-reaktif protein, sedimentasyon, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri retrospektif olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada diz osteoartrit hastalarında kontrollere göre nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Osteoartrit grubundaki olguların c-reaktif protein değerleri kontrol grubu olguların c-reaktif protein değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Osteoartrit hastalarının nötrofil/lenfosit oranı değeri ortalamaları kontrol grubuna göre ılımlı yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

**Sonuç:** Osteoartrit süreci, artık giderek subklinik, düşük dereceli inflamasyon olarak kabul edilmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerlerini ucuz ve pratik uygulanabilir. Ancak çalışmamızda diz osteoartrit hastalarında hastalık şiddetini belirlemede bu oranlar uygun bir parametre olarak değerlendirilmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** knee osteoarthritis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayhan Aşkın, Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Turkey. E-mail: ayhanaskin@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 31.10.2016 Kabul tarihi/Accepted: 28.11.2016

## GİRİŞ

Osteoartrit (OA) en sık görülen eklem hastalığıdır ve engelliliğin önde gelen bir nedenidir<sup>1</sup>. OA diz, kalça, omurga ve el eklemlerini etkileyebilir, eklem kıkırdığında ve sinovyal eklemlerde altta yatan kemiğin yeniden şekillenmesinde progresif hasar ile karakterizedir. Sık görülen klinik bulgular içinde ağrı, eklem disfonksiyonu ve deformite sayılabilir. Kadınlar, yaşlılar, obez bireyler ve eskiden eklem hasarı olanlarda OA gelişme riski artmıştır<sup>2-4</sup>. Kısa zamana kadar OA, vücudun aşınma ve yıpranması sonucu olan dejeneratif bir hastalık olarak görülmekteydi, ancak bunun yerine OA sürecinde düşük dereceli kronik inflamasyonu olan multifaktöriyel bir hastalığın rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu inflamasyon, lokal doku hasarı ve metabolik disfonksiyonu içeren faktörler ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak, erken OA sürecinde devreye girer<sup>5</sup>. OA sadece eklem kıkırdığını etkilemez, aynı zamanda sinovya, tendonlar, kaslar, ligamanlar, subkondral kemik ve yağ dokusunu etkileyen eklem hastalığıdır; eklem dokuları arasındaki etkileşimde kritik bir role sahip olan, inflamasyon ile birlikte sistemik bir hastalıktır<sup>6</sup>.

Klinik pratikte, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi hemogram parametreleri, farklı hastalıklarda sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilir<sup>7-9</sup>. MPV hemogram parametreleri içerisinde direkt olarak yer alır. NLR ve PLR ise nötrofil veya trombosit sayılarının lenfosit sayısına bölünmesi ile çok basit bir yöntemle elde edilebilir.

Bu güncel veriler ışığında polikliniğimizde takipte olan diz OA hastalarımızın NLR, PLR, MPV verilerini derlemeyi ve hastalık şiddeti düzeyine göre sınıflayarak akut faz reaktanları ile ilişkisini saptamayı ve bu belirteçlerin önemli rollerini dikkate alarak OA hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilir düşük maliyetli laboratuvar testinin tespit edilmesi ile literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Katılımcılar

Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve

Rehabilitasyon polikliniğinde 2014-2016 yılları arasında değerlendirilmiş diz OA hastalarının verileri fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları tarafından retrospektif olarak tarandı. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı (Etik kurul onay tarihi: 29.09.2016, karar no:256). Hastane yazılım kayıtlarına göre diz OA tanısı konulmuş 240 hasta tarandı. Diz grafisi bulunan, 65 yaş altı, kilo ve boy ölçümü ve rutin laboratuvar incelemesi yapıldığı saptanan 92 hasta (184 diz) çalışmaya dahil edildi.

Diz OA hastalarının demografik verileri (yaş, cinsiyet), vücut kilo indeksi (VKİ) tespit edildi. Çekilmiş diz grafileri normal eklem aralığı evre 0, en şiddetli radyolojik hasar ise evre 4 olmak üzere toplam 5 evrede sınıflandırma yapan Kellgren Lawrence skoruna göre radyolojik olarak evrelendi<sup>10</sup>. Bilateral diz OA olan ve Kellgren-Lawrence evrelemesi her iki dizde aynı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanemizde rutin laboratuvar incelemesi yapılan sağlıklı, yaş ve cinsiyet uyumlu 57 kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun demografik verileri de ayrıca kayıt edildi.

### Laboratuvar

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları incelendi. Biyokimyasal analizlerden c-reaktif protein (CRP)(mg/dL), sedimantasyon (ESR)(mm/saat) değerleri elde edildi. Hemogram incelemesinden lökosit(K/uL), nötrofil(K/uL), lenfosit(K/uL), trombosit(K/uL) sayıları ile MPV(fL) değeri alındı. NLR değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile PLR değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile saptandı. Laboratuvar ile klinik değerlendirme verileri hastanın aynı vizitinden yapıldı. Bir hastanın sadece bir adet vizit verisi çalışmaya alındı. Hasta ve kontrollerin verileri ile diz OA hastalarının grafilerine göre ayrılması ile oluşan 2 grubun verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrollerin özelliklerinin belirlenmesinde tanımlayıcı istatistikler, grup karşılaştırmaları bağımsız iki örnek T testi, Mann Whitneu U testi ile yapıldı. Klinik parametrelerinin tanı koymada sensitivite ve spesifite açısından değerlendirmelerinde ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort  $\pm$  SS) olarak belirtildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza 92 hasta ve 57 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma gruplarının demografik verileri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Demografik verilerin özeti tablo 1'de gösterilmektedir.

Kontrol ve OA grubundaki hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, OA grubundaki olguların CRP değerleri kontrol grubu olguların CRP değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). OA hastalarının NLR değeri ortalamaları kontrol grubuna göre ılımlı yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tablo 2'de laboratuvar verileri özetlenmektedir.

Evrelerine göre OA hastaları gruplandırıldığında, evre 2 OA tanılı olgularının yaşları evre 3 olgularının yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu

( $p<0.05$ ). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Osteoartrit hastalarının evrelerine göre demografik ve laboratuvar bulguları tablo 3'de gösterilmektedir.

Yaş, VKI ve laboratuvar parametrelerinin OA tanısını tahmin güçleri için yapılan ROC analizi sonuçları incelendiğinde yaş değerlerinde cut-off olarak 58 ve lenfosit değerlerinde cut-off olarak 7.79 alındığında bu değişkenlerin tahmin güçleri istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Diğer değişkenlerin tahmin güçleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). ROC analiz sonuçları Tablo 4'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda diz OA hastalarında kontrollere göre MPV, NLR, PLR değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. CRP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. OA hastalarının NLR değeri kontrol grubuna göre ılımlı yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

**Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik verileri**

	Osteoartrit (n=92)	Kontrol (n=57)	p
Yaş (yıl)	56.21 $\pm$ 6.23	54.21 $\pm$ 7.26	0.109*
Cinsiyet (K/E), n	81/11	47/10	0.341**
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28.36 $\pm$ 4.17	27.66 $\pm$ 4.81	0.142*
OA evresi, n			
Evre 2	44	-	-
Evre 3	48		

OA:Osteoartrit, VKI: Vücut kitle indeksi. \*Mann Whitney U test, \*\*PearsonChi-Square test

**Tablo 2. Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları**

	Osteoartrit (n=92)	Kontrol (n=57)	P
CRP (mg/dL)	0.63 $\pm$ 0.80	0.35 $\pm$ 0.30	0.004*
ESR (mm/saat)	24.67 $\pm$ 12.96	21.38 $\pm$ 12.20	0.144*
Lökosit (K/uL)	7.46 $\pm$ 1.56	6.97 $\pm$ 1.79	0.080**
Nötrofil (K/uL)	4.19 $\pm$ 0.91	3.95 $\pm$ 1.28	0.066*
Lenfosit (K/uL)	2.26 $\pm$ 0.69	2.41 $\pm$ 0.77	0.533*
Trombosit (K/uL)	263.42 $\pm$ 62.74	269.17 $\pm$ 72.91	0.610**
NLR	2.02 $\pm$ 0.75	1.76 $\pm$ 0.66	0.060*
PLR	127.81 $\pm$ 55.26	119.03 $\pm$ 37.41	0.685*
MPV (fL)	10.40 $\pm$ 1.09	10.19 $\pm$ 1.03	0.258**

OA:Osteoartrit, ESR:sedimantasyon, CRP:C-reaktif protein, NLR:nötrofil/lenfosit oranı, PLR:trombosit/lenfosit oranı, MPV:ortalama trombosit hacmi. \*Mann Whitney U test, \*\*Independent sample t test

**Tablo 3. Osteoartrit hastalarının evrelerine göre demografik ve laboratuvar bulguları**

	Osteoartrit evre 2 (n=44)	Osteoartrit evre 3 (n=48)	P
Yaş (yıl)	54.72± 5.65	57.58 ± 6.48	0.012*
Cinsiyet (K/E) N	39/5	42/6	0.867***
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28.99± 3.68	27.77± 4.54	0.227*
CRP (mg/dL)	0.57± 0.58	0.69 ± 0.96	0.611*
ESR (mm/saat)	27.09± 12.53	22.45± 13.08	0.087**
Lökosit (K/uL)	7.20± 1.51	7.70± 1.59	0.130**
Nötrofil (K/uL)	4.11± 0.92	4.27 ± 0.91	0.406**
Lenfosit (K/uL)	2.11± 0.64	2.40 ± 0.72	0.052**
Trombosit (K/uL)	266.59± 56.78	260.52± 68.22	0.555*
NLR	2.11± 0.79	1.93± 0.70	0.243*
PLR	139.15± 62.86	117.41± 45.45	0.102*
MPV (fL)	10.35± 1.14	10.44± 1.05	0.698**

OA:Osteoartrit, VKI: Vücut kitle indeksi, ESR:sedimentasyon, CRP:C-reaktif protein, NLR:nötrofil/lenfosit oranı, PLR:trombosit/lenfosit oranı, MPV:ortalama trombosit hacmi. \*Mann Whitney U test, \*\*Independent Sample t test, \*\*\*Pearson Chi-Square test

**Tablo 4: Yaş, VKI ve laboratuvar bulgularının osteoartrit tanısı koyma güçleri için yapılan ROC analizi sonuçları**

GRUP	Kesme	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	p	95% CI	
Yaş	>51	76,1	42,1	0,578	0,110	0,482	0,675
VKI	>27,1	70,7	52,6	0,572	0,142	0,475	0,669
CRP	>0,19	79,4	49,1	0,642	0,004	0,551	0,733
ESR	>7	94,6	17,5	0,571	0,144	0,476	0,666
Lökosit	>7,64	52,2	66,7	0,596	0,049	0,499	0,693
Nötrofil	>3,45	78,3	47,4	0,590	0,066	0,490	0,689
Lenfosit	>1,98	75,4	35,9	0,470	0,533	0,374	0,565
Trombosit	>293	35,1	76,1	0,498	0,960	0,399	0,596
NLR	>1,3246	89,1	33,3	0,592	0,060	0,497	0,687
PLR	>142,8571	29,4	82,5	0,520	0,685	0,426	0,614
MPV	>9,7	70,7	38,6	0,546	0,345	0,451	0,641

VKI: Vücut kitle indeksi, ESR: sedimentasyon, CRP: C-reaktif protein, NLR: nötrofil/ lenfosit oranı, PLR: trombosit/lenfosit oranı, MPV: ortalama trombosit hacmi AUC: Area Under Curve, CI:Confidence Interval

NLR, PLR ve MPV onkolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, son dönem böbrek hastalığı ve inflamatuvar hastalıklar (örneğin, ankilozan spondilit, ülseratif kolit, apandisit, ve pelvik iltihabi hastalık) da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda inflamasyonu değerlendirmek için yeni bir potansiyel belirteç olarak tanımlanmıştır<sup>7-9,11</sup>. Hemogram sonucundan kolaylıkla ek bir ekonomik yük getirmeden elde edilebilmeleri önemli avantajlarıdır ve bu nedenle kullanımları yaygınlaşmaktadır.

Sistemik inflamasyon belirteçlerinden biri olan NLR, farklı kanserlerde prognoz ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir<sup>12</sup>. NLR, nötrofil ve lenfositlerin dengesinin nasıl olduğunu gösterebilir ve hastanın bağışıklık fonksiyonunu yansıtabilir<sup>13,14</sup>. Taşoğlu ve arkadaşları 176 hastada yaptığı çalışmada, Kellgren ve Lawrence

(KL) sınıflandırmasına göre evre 4 (şiddetli diz OA) hastaları, evre 1-3 (hafif ve orta şiddette diz OA) hastaları ile kıyaslamış, şiddetli diz OA olan hastalarda kan NLR seviyelerini yüksek saptamıştır. NLR değerinin diz OA'nin radyolojik şiddeti ile ilgili bilgi sağladığını öne sürmüşlerdir<sup>15</sup>. Bizim çalışmamızda NLR oranı ile diz OA'nin radyolojik şiddeti arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Anlamlı fark olmaması inflamasyonun lokal bir alanda sınırlı kalmasıyla açıklanabilir ya da dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerde düşük seviyede etkilenme olduğunu düşündürmektedir.

PLR, trombosit mutlak sayısına oranının lenfosit mutlak sayısına oranı olarak tanımlanır. PLR, sistemik inflamatuvar yanıt patogenezinde önemli bir etkisi olan başka bir faktördür<sup>16</sup>. Lenfositler, esasen CD4+ T lenfosit tarafından salınan kemokin

ve sitokinler de dahil inflamatuvar mediyatörlerin üretimini teşvik eder<sup>17</sup>. Trombositler, hemostaz, enflamasyon ve doku onarımında enflamatuvar mediyatörler ve büyüme faktörleri salgılar<sup>18</sup>. Kan PLR ve OA arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmadığı kabul edilerek, bu çalışma diz OA şiddeti ve kan PLR düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızın sonucunda PLR düzeyi ve OA şiddeti arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızda hasta sayısının az ve retrospektif olması ile ilişkili olabilir. Ancak, bu bulgu, literatürde bu konuyla ilgili ilk bulgu olmuştur.

MPV genellikle klinisyenler tarafından gözardı edilir, aslında rutin hemogram testinin bir parçası olarak tam kan sayımı analizörü tarafından oluşturulan bir parametredir<sup>19</sup>. Literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Yazıcı ve arkadaşları AS ve RA hastalarında MPV değerlerini yüksek bulmuşlar ve hastalık aktivitesi ile ilişkilendirmişlerdir<sup>20</sup>. Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MPV değerinin kontrollere kıyasla aktif romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında düştüğünü göstermiştir. MPV, bu çalışmada hastalık aktivite indeksleri ile ilişkili olmasa da MPV değerlerinin tedaviden sonra artması nedeniyle, AS ve RA hastalarının değerlendirilmesinde yararlı bir test olabilir. Ancak MPV değerinin teknik nedenlerden dolayı değişiklik gösterebilmesi ve sürekli olarak hastalık aktivite indeksleri ile ilişkili olmamasından dolayı bulgularının dikkatle yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır<sup>21</sup>. Şahin ve arkadaşları romatizmal hastalığı olan hastalarda yaptığı çalışmada düşük MPV düzeyinin vücutta aktif ve /veya kronik inflamatuvar durumu temsil ettiğini, bu nedenle, MPV düzeyinin romatizmal hastalıklarda negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir<sup>22</sup>. Balbaloğlu ve arkadaşları OA tanısı olan, OA ile ilişkili sinoviti olan ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, sinoviti olan hasta grubunda MPV ve ESH arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır<sup>23</sup>. Bizim çalışmamızda MPV ve diz OA arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. MPV ile ölçülen trombosit boyutu, trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir ve platelet faktör 4, tromboglobulin, tromboksan A2'nin salınması ve agregasyonu sağlayan platelet aktivitesi ile pozitif ilişkilidir<sup>24,25</sup>. Büyük trombositlerin küçük boyutlu trombositlere göre pro-enflamatuvar ve trombotik ajanların salınmasında daha aktif olduğu

bilinmektedir ve bunların ihtiyacı inflamasyonun akut aşamasında artar<sup>26,27</sup>. RA'nın aktif evresi gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksek aktivitesi ile ilişkili koşullarda nispeten kısa bir sürede MPV değerleri inflamatuvar sürecin yoğunluğunu gösterebilir. MPV değerlerinin aktif hastalıkta düşük bulunması, pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarının aşırı üretimi megakaryopoeze müdahale ederek kemik iliğinden küçük boyutlu trombositlerin serbest bırakılması ile trombosit boyutunu bastırabilmesi ile ilişki olduğu bildirilmektedir<sup>28</sup>.

CRP pro-inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenen bir akut faz proteindir<sup>29</sup>. Sinoviti varlığı sıklıkla OA'da radyografik hasar gelişiminden önce bulunur ve sinoviyumdaki inflamatuvar mediyatörlerin aşırı salınması ve mononükleer hücre infiltrasyonu erken OA'da belirgindir<sup>30,31</sup>. Aynı şekilde, inflamatuvar belirteç olan CRP'nin serum seviyelerinin yükselmesi, OA'nın gelişimini ve ilerlemesini öngörür<sup>32</sup>. İlerlemiş OA'da sinoviti, hem plazma CRP hem de sinoviyal sıvı IL-6 ile korelasyon gösterir<sup>33</sup>. Balbaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kontrol grubuna göre sinoviti olan diz OA hastalarında CRP düzeyi anlamlı olarak farklıydı<sup>23</sup>. Bizim çalışmamızda CRP değeri kontrol grubuna göre diz OA'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

OA'da aşınma ve yıpranma süreci, genellikle non-inflamatuvar veya biyomekanik nedenli olduğu düşünülmekteyken artık subklinik, düşük dereceli inflamasyon olduğu kabul edilmektedir<sup>34</sup>. Tüm diğer dokulardan farklı olarak, eklem kıkırdağı bir kez hasarlandığında, olağan inflamatuvar yanıt veremez. Çünkü non-vaskülerize ve non-innervedir. Sitokinler veya prostaglandinler gibi birçok soluble mediyatörlerin, kondrositlerde matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini artırabilmesinin keşfi inflamatuvar teorinin ilk adımları olmuştur<sup>35</sup>. Neden sinoviyum OA'da inflamasyonlu olur halen tartışmalıdır<sup>36</sup>. En çok kabul gören hipotez, dejenere olmuş kartilaj parçalarının eklem içine düşmesi ve sinovya ile temas etmesidir. Sinoviyal hücrelerin inflamatuvar mediyatörleri üretmek tepki verdiği yabancı cisimler sinovyal sıvıda bulunmuştur. Bu mediyatörler, kartilajın süperfisyel tabakasında mevcut kondrositleri aktive edebilir, buda MMP sentezine neden olur ve kartilajın dejenerasyonunu artırır. Mediyatörler sinovyal anjiyojenezisi indükleyebilir ve sinovyal hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin ve MMP'lerin sentezini artırabilir. Bu nedenle OA

sinoviyakartilajın yıkımını devam ettirir<sup>37</sup>. Sinovyal inflamasyon, makrofaj aktivasyonu üzerinden, OA ağrısı ile ilişkili sinovyal anjiyogenezisi artırabilir<sup>38,39</sup>. Eklem içinde meydana gelen inflamatuvar olaylar, OA hastalarının plazma ve periferik kan lökositlerinde eklem dışına yansıtılabilir. Bazı inflamatuvar mediyatör düzeyleri OA hastalarında sağlıklı serumundan daha yüksektir<sup>40-42</sup>. Ancak, belirtilen OA belirteçleri pratik klinikte kullanılmaz. OA progresyonu üzerine, inflamasyonun etkisinin gösterilmesinin amaçlandığı bir çalışmada, OA hastalarının sinovyal membranlarında RA benzeri ama onda gözlemlendiği gibi geniş kapsamlı olmayan hücrel infiltrasyon ve pannus artışı gösterilmiştir<sup>42,43</sup>. Hayvan çalışmalarında nötrofillerin kırıkta yıkımında potansiyel rolü incelenmiş ve sinovyal sıvıda total protein ve nötrofil sayılarında artış gösterilmiştir<sup>44</sup>. Bununla birlikte, OA hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılacak düşük maliyetli laboratuvar testi henüz tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın retrospektif olması hastaların klinik olarak inflamasyon varlığının değerlendirilmesine engel olmuş olabilir. Bu açıdan klinik parametrelerin de çalışmaya dahil edildiği ileri çalışmalar literatüre anlamlı katkı yapabilir. Ayrıca hasta ve kontrol grubundaki katılımcı sayısı da azdır. Hasta grubundaki radyolojik evreleri tüm evre gruplarında homojen değildir. Bu da erken evre ve son evre hastalar için klinik süreç hakkında fikir edinmemizi engellemiştir.

Sonuç olarak, klinik pratikte, NLR, PLR, MPV değerleri gibi hemogram parametrelerinin, farklı hastalıklarda sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. NLR, PLR, MPV değerleri ucuz ve pratik uygulanabilir. Ancak çalışmamızda diz OA hastalarında hastalık şiddetini ve subklinik inflamasyonu belirlemede bu oranlar uygun bir parametre olarak değerlendirilmemiştir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve klinik değerlendirme parametreleri ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26-35.
- Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2006;354:841-8.
- Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med.* 2000;133:726-37.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:24-33.
- Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:729-37.
- 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;12:580-92.
- Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoglu C, Eteül S, Halil M et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34:69-74.
- Boyraz I, Koç B, Boyacı A, Tutoğlu A, Sarman H, Ozkan H. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:2912-15.
- Kılınçalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamcı M, Karahmet F, Coşkun Y et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24:328-33.
- Kellgren JH, Lawrance JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502.
- Akopuz A, Turan V, Ozcan A, Kopuz Y, Toz E, Kurt S. A novel marker for the assessment of the treatment result in pelvic inflammatory disease. *Minerva Ginecol.* 2016;68:117-23.
- Botta C, Barbieri V, Ciliberto D, Rossi A, Rocco D, Addeo R et al. Systemic inflammatory status at baseline predicts bevacizumab benefit in advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer Biol Ther.* 2013;14:469-75.
- Correale P, Tagliaferri P, Fioravanti A, Del Vecchio MT, Remondo C, Montagnani F et al. Immunity feedback and clinical outcome in colon cancer patients undergoing chemoimmunotherapy with gemcitabine + FOLFOX followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and aldesleukin (GOLFIG-1 Trial). *Clin Cancer Res.* 2008;14:4192-9.
- Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, Messina G, Ghezzi V, Frontini L et al. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to the pretreatment number of lymphocytes in patients with metastatic solid tumors. *Int J Biol Markers.* 2004;19:135-40.

15. Taşoğlu Ö, Bölük H, Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity Clin Rheumatol. 2016;35:1579-83.
16. Liu H, Wu Y, Wang Z, Yao Y, Chen F, Zhang H et al. Pre treatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with nonsmall cell lung cancer. J Thorac Dis. 2013;5:783-9.
17. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454:436-44.
18. Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polińska B, Osada J, Kemonia H. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. Clin Dev Immunol. 2013;2013:401623.
19. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? Am J Clin Pathol. 2002;118:787-93.
20. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Bulur S et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. Platelets. 2010;21:126-31.
21. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadağ O, Akdogan A, Ozturk MA et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2008;75:291-4.
22. Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, Durmaz Y, Cengiz AK. Can Mean Platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? West Indian Med J. 2015;65:165-9.
23. Balbaloglu O, Korkmaz M, Yolcu S, Karaaslan F, Beceren NG. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in patients with synovitis associated with knee osteoarthritis. Platelets. 2014;25:81-526.
24. Martin JF, Bath PMW. Platelets and megakaryocytes in vascular disease. In: Antithrombotics: Pathophysiological Rationale for Pharmacological Interventions (Ed AG Herman):49-62. Dordrecht, Boston, Kluwer Academic Publishers, 1991.
25. Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Elwood PC. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost. 1995;74:730-5.
26. Schmitt-Sody M, Metz P, Gottschalk O, Birkenmaier C, Zysk S, Veihelmann A et al. Platelet P-selectin is significantly involved in leukocyte-endothelial cell interaction in murine antigen-induced arthritis. Platelets. 2007;18:365-72.
27. Schmitt-Sody M, Metz P, Klose A, Gottschalk O, Zysk S, Hausdorf J et al. In vivo interactions of platelets and leucocytes with the endothelium in murine antigen-induced arthritis: The role of P-selectin. Scand J Rheumatol. 2007;36:311-9.
28. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 1996;7:157-61.
29. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1112-3.
30. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5:77-94.
31. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:1263-7.
32. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum. 2001;44:1237-47.
33. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15:516-23.
34. Fernandez-Madrid F, Karvonen RL, Teitge RA, Miller PR, An T, Negendank WG. Synovial thickening detected by MR imaging in osteoarthritis of the knee confirmed by biopsy as synovitis. Magn Reson Imaging. 1995;13:177-83.
35. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010;6:625-35.
36. Hussein MR, Fathi NA, El-Din AME, Hassan HI, Abdullah F, AlHakeem E et al. Alterations of the CD4(β), CD8 (β) T cell subsets, interleukins-1β, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor α and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. Pathol Oncol Res. 2008;14:321e8.
37. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2012;8:390e8.
38. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, Gill SE, Ganesan A, Wilson D et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. Arthritis Rheum 2003;48:2173e7.
39. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. Arthritis Res Ther. 2012;14:R7
40. Attur M, Statnikov A, Aliferis CF, Li Z, Krasnokutsky S, Samuels J et al. Inflammatory genomic and plasma biomarkers predict progression of symptomatic knee OA (SKOA). Osteoarthritis Cartilage. 2015;23:1915-24.
41. Fernández-Puente P, Mateos J, Fernández-Costa C,

- Oreiro N, Fernández-López C, Ruiz-Romero C et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res.* 2011;10:5095-101.
42. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:300-7.
43. Furuzawa-Carballeda J, Macip-Rodriguez PM, Cabral AR. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis pannus have similar qualitative metabolic characteristics and pro-inflammatory cytokine response. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:554-60.
44. Ross TN, Kisiday JD, Hess T, McIlwraith CW. Evaluation of the inflammatory response in experimentally induced synovitis in the horse: a comparison of recombinant equine interleukin 1 beta and lipopolysaccharide. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:1583-90.