

## Araştırma Makalesi | Research Article

# NÖROMYELITİS OPTİKA SPEKTRUM HASTALIĞI VE MULTIPL SKLEROZ HASTALARINDA İLK DEMİYELİNİZAN ATAKTA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARISON OF INFLAMMATION MARKERS AT THE FIRST DEMYELINATING ATTACK IN NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISEASE AND MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

 Sena Destan Bünül<sup>1\*</sup>,  Beyza Canik<sup>1</sup>,  Hüsnü Efendi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, nöromyelitis spektrum hastalıkları (NMOSH) ve multipl skleroz (MS) hastalarında ilk akut atak döneminde periferik kan inflamasyon belirteçlerini değerlendirmek ve bu belirteçlerin hastalıklar arasındaki farklılıklarını ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı MS polikliniği tarafından izlenen hastalara ait veriler retrospektif olarak dahil edildi. NMOSH ve MS tanıları 2015 ve 2017 kriterlerine göre konuldu. İlk akut atak döneminde, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI), sistemik inflamasyon agregat indeksi (AISI) gibi inflamatuvar parametreler, periferik kan örneklerinden hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri ve "Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği-Expanded Disability Status Scale (EDSS)" skorları hastane veri tabanından alındı.

**Bulgular:** Toplam 44 hasta çalışmaya dahil edildi. NMO tanılı hastaların NLR, PLR, SII ve SIRI değerleri, MS hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti.

**Sonuç:** NMO tanılı hastalarda saptanan NLR, PLR, SII ve SIRI değerlerindeki göreceli yükseklik, NMOSH ve MS immün patogeneziindeki farklılıkları yansıtabilir. NLR, PLR, SII ve SIRI gibi inflamatuvar belirteçlerin NMOSH ve MS ayırıcı tanısında kullanılabileceği ve hastalığın başlangıç dönemindeki inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, daha büyük ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, nöromyelitis optika spektrum hastalıkları, inflamatuvar belirteç, inflamasyon

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate peripheral blood inflammation markers in patients with neuromyelitis spectrum diseases (NMOSH) and multiple sclerosis (MS) during the first acute attack period and to reveal the differences in these markers between diseases.

**Methods:** Data of patients followed up by the MS outpatient clinic of the Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kocaeli University Medical Faculty were retrospectively included in the study. NMOSH and MS diagnoses were made according to 2015 and 2017 criteria. Inflammatory parameters such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), systemic inflammation aggregate index (AISI) were calculated from peripheral blood samples during the first acute attack. Demographic characteristics and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were obtained from the hospital database.

**Results:** A total of 44 patients were included in the study. NLR, PLR, SII and SIRI values of patients with NMO were significantly higher than those of MS patients.

**Conclusion:** The relatively higher NLR, PLR, SII and SIRI values in patients with NMO may reflect differences in the immune pathogenesis of NMO and MS. Inflammatory markers such as NLR, PLR, SII and SIRI may be used in the differential diagnosis of NMOSH and MS and may play an important role in assessing inflammatory activity at the onset of the disease. These findings should be confirmed by larger and multicenter studies.

**Keywords:** Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases, inflammatory marker, inflammation

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Sena Destan Bünül; Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Umuttepe, 41001, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (262) 303 75 75 e-posta/e-mail: destansena@gmail.com

Başvuru/Submitted: 03.10.2023

Kabul/Accepted: 18.10.2023

Online Yayın/Published Online: 21.10.2023



## Giriş

Nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSH) ve multipl skleroz (MS) her ikisi de inflamasyon ve demiyelinizasyon ile seyreden demiyelinizan hastalıklar grubu içinde yer alan iki hastalıktır. Her iki hastalık da temel olarak santral sinir sisteminde özürüllüğe yol açacak şekilde inflamatuvar ataklar, miyelin ve akson kaybı semptomları ile seyreder.<sup>1,2</sup> NMOSH ve MS patofizyolojik olarak birbirlerinden farklı iki antite olmasına karşın özellikle başlangıç aşamasında birbirine benzer klinik, paraklinik ve radyolojik bulgular oluşturabilirler. Sonuçta bu iki hastalığın kesin ayırımı tedavi yaklaşımının farklı olmasından, uygun olmayan tedavilerin özürüllüğe yol açabileceğinden ve prognostik açıdan önemlidir.<sup>3,4</sup>

Hem perifer hem de santral sinir sisteminde immün hücrelerin aktivasyonu ve yüksek oranda proinflamatuvar sitokin salınımı NMOSH ve MS patogenezinde önemli bir rol oynar.<sup>3,4</sup> MS ve NMOSH'de hastalık aktivitesi ve inflamasyon kanıtı olarak klinik aktivite, özürüllük artışı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de radyolojik aktivite veya beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları belirteç olarak kullanılabilir.<sup>5</sup> Bunun yanında son yıllarda birçok hastalıkta periferik kan bulgularının inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Periferik kanda farklı beyaz hücre grupları sistemik enfeksiyonun belirteci olarak kullanılmasına karşın, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi oranların kullanılmasının inflamasyon açısından duyarlılığı arttırdığı belirtilmektedir. Güncel çalışmalarda sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI), daha duyarlı belirteçler olarak tanımlanmıştır.<sup>6</sup>

Bu çalışmanın amacı MS ve NMOSH hastalarında akut atak döneminde tam kan sayımından elde edilen NLR, MLR, PLR, SII, AISI ve SIRI gibi inflamatuvar parametreleri değerlendirerek anlamlı farklılıkları saptamak ve ucuz, uygulaması kolay ve yaygın kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini değerlendirmektir.

## Yöntem

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı MS polikliniği tarafından izlenen hastalara ait hastane elektronik yazılımından elde edilen veriler retrospektif olarak dahil edildi. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Etik kurulundan onay alınarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların NMOSH tanısı için 2015 tanı kriterlerini karşılamış olması, MS tanısı için 2017 McDonald revize kriterlerini karşılamış olması istendi.<sup>7,8</sup> İki deneyimli nörolog tarafından bağımsız olarak değerlendirilen bir hastada, ateş veya enfeksiyon olmadan en az 24 saat boyunca devam eden yeni nörolojik bulguların saptanması, bir atak olarak kabul edildi.<sup>7</sup> Çalışmaya alınan 18-55 yaş, EDSS skoru 0-5,5 arasında olan hastalardan, atak tedavisi olarak pulse steroid, oral steroid, intravenöz immunglobulin (IVIG) veya plazmaferez tedavisi başlanmadan önce periferik kan örnekleri alındı.

Sistemik hastalığı olan, enfeksiyon öyküsü veya bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İlk akut ataktan sonra Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalına başvuran NMOSH veya MS hastalarının klinik ve demografik bilgileri hastane veri tabanından retrospektif olarak değerlendirildi. NMOSH tanısı için uluslararası 2015 revize tanı kriterleri, MS tanısı için Mc Donald 2017 kriterleri kullanıldı.<sup>7,8</sup> Tüm hastalarda bu çalışmada değerlendirilen tam kan sayımları pulse metilprednizolon, oral steroid, plazmaferez veya IVIG gibi akut atak tedavilerinden önce, başvurudan en geç 24 saat sonra alınmıştır. Tam kan sayımında lenfosit alt grupları ve trombosit sayısı değerlendirilmiştir. NLR değeri nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek, PLR değeri trombosit ve lenfosit sayısının oranından hesaplanmıştır. MLR değeri monosit ve lenfosit oranından hesaplanmıştır. NLR, PLR ve MLR değerleri tam kan sayımından elde edilen değerlerden hesaplandı. AISI; [(nötrofil x platelet x monosit/lenfosit)] formülü, SII değeri ise trombosit x nötrofil/ lenfosit formülü ile hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve EDSS skorları hastane elektronik hasta kayıt programından alınmıştır. İnflamatuvar belirteçler değişik tıbbi durumlardan etkilenebileceği için 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, aktif enfeksiyon bulgusu olan hastalar, herhangi bir otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar (romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozis [SLE], inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar), malignite tanısı olan, hematolojik hastalığı olan, son 6 ayda kan transfüzyonu olan hastalar, antitrombositler ilaç alan hastalar (salisilik asit veya klopidogrel), gebelik, diabetes mellitus tanılı hastalar, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalar, sistemik hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Hipotez testlerinde  $p < 0,05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## Bulgular

Toplam 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 19'u (%43,2) AQP4-IgG seropozitif NMOSH, 25 hastada (%56,8) MS tanısı mevcuttu. NMOSH tanılı hastaların 16'sı kadın (%84,2), MS tanılı hastaların ise 17'si kadındı (%68,0). NMOSH tanılı hastaların yaş ortalaması  $43,95 \pm 13,31$  iken MS tanılı hastaların yaş ortalaması  $37,16 \pm 8,84$  saptandı. NMOSH tanılı hastaların ortanca EDSS değeri 3,5 (1,00-5,00), MS

tanılı hastaların ortanca EDSS değeri 2,5 (1,00-2,50) bulundu.

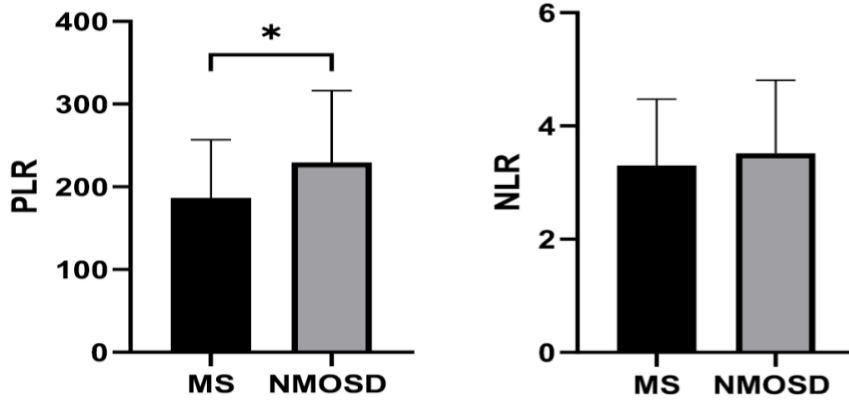
Hastalığın başlangıcındaki ilk atakta ölçülen NLR, NMOSH hastalarında MS hastalarına göre daha yüksek saptandı [1,98 (1,73-3,66) vs. 1,23 (0,84-1,79), p=0,01]. PLR benzer şekilde, NMOSH hastalarında MS hastalarına göre daha yüksek saptandı (138,26 (89,42-199,37) vs. 46,26 (38,49-79,39), p<0,001] (Şekil 1).

Sistemik immün-inflamasyon indeksi, NMOSH hastalarında, MS hastaları ile kıyaslandığında daha yüksek saptandı [638,00 (331,74-1144,68) vs. 338,61 (242,47-562,95), p<0,05]. SIRI, NMOSH hastalarında MS hastalarına göre daha yüksek saptandı [1,045 (0,78-2,20) vs. 0,66 (0,52-1,07), p<0,05].

**Tablo 1.** NMOSH ve MS hastalarının demografik ve klinik bulguları

	NMOSH (N=19)	MS (N=25)	p değeri
Yaş (Ortalama ± SS)	43,95 ± 13,31	37,16 ± 8,84	
Cinsiyet, N (%)			
Kadın	16 (84,2)	17 (68)	
Erkek	3 (15,8)	8 (32)	
EDSS (Medyan [Q1-Q3])	3,5 (1,00-5,00)	2,5 (1,00-2,50)	0,058
Nötrofil (Medyan [Q1-Q3])	4,2 (3,28-6,19)	7,08 (5,28-9,36)	<b>0,012</b>
Platelet (Medyan [Q1-Q3])	288 (203-412)	271 (251-390)	0,427
Lenfosit (Medyan [Q1-Q3])	1,91 (1,55-2,75)	6,23 (4,69-7,20)	
Monosit (Ortalama ± SS)	0,61 ± 0,24	0,59 ± 0,13	
NLR (Medyan [Q1-Q3])	1,98 (1,73-3,66)	1,23 (0,84-1,79)	<b>0,001</b>
PLR (Medyan [Q1-Q3])	138,26 (89,43-199,38)	46,26 (38,49-79,39)	<b>&lt;0,001</b>
SII (Medyan [Q1-Q3])	638,00 (331,74-1144,68)	338,61 (242,47-562,95)	<b>0,018</b>
AISI (Medyan [Q1-Q3])	293,48 (190,12-1086,30)	200,85 (157,82-350,68)	0,082
SIRI (Medyan [Q1-Q3])	1,045 (0,78-2,20)	0,66 (0,52-1,07)	<b>0,016</b>

SS: Standart sapma, Q1-Q3: 25.-75. yüzdeler



**Şekil 1.** NMOSH ve MS tanılı hastaların NLR ve PLR değerleri

## Tartışma

MS immunopatogenezi genel olarak kabul edilen görüşe göre otoreaktif CD4+ T hücrelerin periferde aktive olduktan sonra kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine geçmesi ile başlar. Deneysel MS modelleri, patolojik çalışmalar ve ilaç çalışmaları santral sinir sistemine geçen aktive lenfositlerin antijen sunan hücreler, T ve B hücreler, makrofajları aktive ederek myelin hasarını başlattığını göstermektedir. T ve B hücreler, mikroglia, makrofaj, antikolar, çoğunlukla nötrofiller aracılığı ile proinflamatuvar sitokinler (nitrik oksit, matriks

metalloproteinler, tümör nekroz faktör, IL-1 $\beta$  bu hasarda rol oynar.<sup>1</sup>

Son yıllarda MS ve MS deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hastalık patogenezinde nötrofillerin rolünü vurgulayan sonuçlar gösterilmiştir. Deneysel modellerde hastalığın başlangıç aşamasından ve ataktan önce önemli oranda nötrofilin santral sinir sistemine geçen hücreler arasında yer aldığı saptanmıştır. Bu durum hastalığın ilerleyen döneminde gözlenmemiştir. Bu bulgular başlangıçtaki lezyon formasyonunda bu hücrelerin önemini desteklemektedir. Normal deneklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda MS hastalarında nötrofil oranlarında ve atak sırasında anlamlı farklılıklar

gösterilmiştir. Yüksek nötrofil-lenfosit oranı atak sıklığında ve özürllükte artış ile birliktedir.<sup>9-13</sup>

MS hasta grubunda erken hastalık döneminde bile hastalık seyri değişirecek tedaviler başlanmadan önce yapılan çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre artmış NLR değerleri tanımlanmıştır. Başka bir çalışmada NLR, PLR, MLR ve SII gibi inflamatuvar belirteçler kontrast tutan lezyon saptanan ve saptanmayan MS hasta gruplarında değerlendirilmiş, aktif MRG lezyonu olan hastalarda MLR değerinde artış saptanmıştır.<sup>10-12</sup>

NMOSH hastalarında yapılan çalışmalar da daha ilk atakta periferik inflamatuvar indekslerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini, radyolojik bulgular ile korele olabileceğini ve prognostik bir belirteç olabileceğini göstermiştir.<sup>14,15</sup> Bazı çalışmalar ise NLR değerinin seropozitif NMOSH hastalarında prognostik bir belirteç olarak anlamlı olmadığını saptamıştır.<sup>16</sup> Bu çalışmada ilk atakta çalışılan inflamatuvar belirteçlerden NLR ve PLR değeri NMOSH grubunda MS hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu durum her iki demyelinizan hastalığın farklı immunopatogenetik mekanizmalar ile ortaya çıkması ile açıklanabilir. MS'de inflamatuvar aktivite yanında aksonal kesi, akson, nöron kaybı ve atrofi ile seyreden dejeneratif mekanizmalar da rol oynamaktadır.<sup>1</sup> NMOSH ise temel olarak farklı inflamatuvar süreçler sonucu ortaya çıkan demyelinizasyon söz konusudur.<sup>2</sup> NMOSH'de inflamatuvar belirteçlerden NLR ve PLR değerinin MS grubuna göre yüksek olması bu olası immunopatogenezdeki farklılık ile açıklanabilir.

Yapılan bir meta analizde SLE hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında NLR ve PLR oranlarında SLE inflamasyon indeksi ile pozitif olarak korele olacak şekilde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu durum NLR ve PLR'nin SLE izleminde yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.<sup>17</sup> Diğer romatolojik hastalıklarda da inflamatuvar indekslerin diğer inflamatuvar bulgular ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Behçet hastalığında yapılan bir meta analiz çalışmasında aktif hastalarda inaktif hastalara ve sağlıklı kontrollere göre NLR değerinin daha yüksek saptandığı ve Behçet hastalığında inflamasyon ve hastalık aktivitesi belirteci olarak NLR değerinin kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>19</sup> İnflamatuvar indeksler ile ilgili çalışmalar birçok başka nörolojik hastalıkta çalışılmıştır. Güncel çalışmalarda yeni bir inflamasyon belirteci olarak sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) tanımlanmış, bu indeksin NLR ve PLR'den daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. Yüksek SII değerinin değişik kanser türlerinde, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, kardiyovasküler hastalıklarda, pulmoner embolide artmış değerlerin daha güçlü inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>20-23</sup> SII indeksi beyin cerrahisi veya kardiyak cerrahi geçiren hastalarda değerlendirilmiş ve yüksek SII indeksinin post operatif deliryum gelişiminin öngörülmesi açısından bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.<sup>24</sup>

#### Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle çalışma dizaynı retrospektiftir. Çalışmada inflamasyon belirteci olarak kullanılan tam kan sayımı dışında diğer

belirteçler çalışmaya dahil edilmemiştir. Diğer bir sınırlılık hastalık aktivitesi göstergesi olarak kabul edilen MRG incelemesi bulgularının dahil edilmemesidir. Ek olarak BOS incelemesi bu çalışmada yer almamıştır. Göreceli olarak hasta sayısının az olması ve tek merkez verisinin değerlendirilmesi çalışmanın diğer sınırlılıklarıdır. Daha çok hasta içeren çok merkezli çalışmalar daha ayrıntılı bilgiler verebilir.

#### Sonuç

Bu çalışmada NLR ve PLR değerleri yanında güncel çalışmalarda inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği belirtilen SII ve AISI indeksleri de çalışılmış ve NMOSH hasta grubunda MS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulguların NLR ve PLR gibi NMOSH grubunda inflamasyon göstergesi olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Bu belirteçler NMOSH ve MS ayırıcı tanısında klinik, radyolojik, BOS bulguları ve antikor pozitifliği yanında inflamatuvar belirteçlerin de yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

#### Etik Standartlara Uygunluk

Kocaeli Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul komitesinden 08.09.2023 tarihinde GOKAEK-2023/14.38 koduyla etik kurul onayı alınmıştır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Yazar Katkısı

SDB: Veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı; BC: Veri toplanması ve analizi; HE: Çalışmanın tasarımı

#### Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

- Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):37-44. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.11.015
- Dos Passos GR, Sato DK, Becker J, Fujihara K. Th17 cells pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5314541. doi:10.1155/2016/5314541
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-558. doi:10.1038/nri3871
- Cree B. Neuromyelitis optica: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8(5):427-433. doi:10.1007/s11910-008-0066-2
- Gokce SF, Bolayır A, Cigdem B, Yildiz B. The role of systemic immune inflammatory index in showing active lesion in patients with multiple sclerosis: SII and other inflamatuvar biomarker in radiological active multiple sclerosis patients. *BMC Neurol.* 2023;23(1):64. doi:10.1186/s12883-023-03101-0
- Fest J, Ruitter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based

- inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):10566. doi:10.1038/s41598-018-28646-w
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
  8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
  9. Woodberry T, Bouffler SE, Wilson AS, Buckland RL, Brüstle A. The emerging role of neutrophil granulocytes in multiple sclerosis. *J Clin Med.* 2018;7(12):511. doi:10.3390/jcm7120511
  10. D'Amico E, Zanghi A, Romano A, Sciandra M, Palumbo GAM, Patti F. The Neutrophil-to-lymphocyte ratio is related to disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis. *Cells.* 2019;8(10):1114. doi:10.3390/cells8101114
  11. Guzel I, Mungan S, Oztekin ZN, Ak F. Is there an association between the Expanded Disability Status Scale and inflammatory markers in multiple sclerosis? *J Chin Med Assoc.* 2016;79(2):54-57. doi:10.1016/j.jcma.2015.08.010
  12. Hasselbalch IC, Søndergaard HB, Koch-Henriksen N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4(4):2055217318813183. doi:10.1177/2055217318813183
  13. Miller JM, Beales JT, Montierth MD, Briggs FB, Frodsham SF, Davis MF. The Impact of multiple sclerosis disease status and subtype on hematological profile. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(6):3318. doi:10.3390/ijerph18063318
  14. Zhou Y, Xie H, Zhao Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity of neurological impairment at disease onset in patients with a first episode of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:1493-1503. doi:10.2147/NDT.S311942
  15. Lin J, Xue B, Li J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be a helpful marker to evaluate disease activity in NMOSH. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1859-1863. doi:10.1007/s10072-017-3068-5
  16. Carnero Contentti E, Delgado-García G, Criniti J, et al. An abnormally high neutrophil-to-lymphocyte ratio is not an independent outcome predictor in AQP4-IgG-Positive NMOSH. *Front Immunol.* 2021;12:628024. doi:10.3389/fimmu.2021.628024
  17. Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019;76:105949. doi:10.1016/j.intimp.2019.105949
  18. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(4):345-357. doi:10.3343/alm.2019.39.4.345
  19. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(12):2180-2187. doi:10.1111/1756-185X.13404
  20. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):e13230. doi:10.1111/eci.13230
  21. Yan SL, Russell J, Granger DN. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(2):353-362. doi:10.1097/O1.MIB.0000440614.83703.84
  22. Güçlü M, Ağan AF. Relationship of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and irritable bowel syndrome. *Turk J Med Sci.* 2017;47(4):1067-1071. doi:10.3906/sag-1509-44
  23. Yıldız G, Selvi F, Bedel C, Zortuk Ö, Yavuz YF. Systemic inflammatory response index (Siri) and systemic immune-inflammation index (SII) to show thrombus localization in patients with acute pulmonary embolism. *Osmangazi Journal of Medicine.* doi:10.20515/otd.1276480
  24. Song Y, Luo Y, Zhang F, et al. Systemic immune-inflammation index predicts postoperative delirium in elderly patients after surgery: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):730. doi:10.1186/s12877-022-03418-4