

# Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Atak ve Atak Dışı Dönemlerdeki Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Attack and Attack-Free Periods in Familial Mediterranean Fever Patients

**ÖZET** Cem ÖZİŞLER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Romatoloji Kliniği,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 29.08.2018  
Received in revised form: 30.01.2019  
Accepted: 24.02.2019  
Available online: 06.03.2019

Correspondence:  
Cem ÖZİŞLER  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Romatoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
cemozisler@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tanılı hastaların atak ve atak dışı dönemlerindeki nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) değerlerinin tespit edilmesi ve bu değerlerin akut faz belirteçleri ve MEFV gen mutasyonları ile olan ilişkisinin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 97 AAA tanılı hasta ve 60 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Demografik özellikler ve laboratuvar verileri retrospektif olarak kaydedildi. **Bulgular:** NLO değeri atak dönemindeki AAA hastalarında ataksız dönem hasta ve kontrol gruplarına göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla 4,67±3,66 vs 1,83±0,64, 4,67±3,66 vs 2,03±0,66). OTH düzeyleri atak dönemde ataksız döneme göre anlamlı olarak daha düşük saptanırken, atak dönemi ile kontrol grubu arasında bir fark tespit edilmedi (sırasıyla 8,53±1,12 vs 8,89±1,28, 8,53±1,12 vs 8,74±0,89). Atak döneminde NLO ile C-reaktif protein (CRP) arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. Ataksız dönemdeki NLO değeri, M694V homozigot mutasyonu taşıyan olgularda taşımayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (2,16±0,79 vs 1,76±0,57). **Sonuç:** AAA tanılı hastaların atak dönemlerinde NLO düzeylerindeki yükselme ve OTH değerlerindeki düşme birer akut faz belirteci olarak kullanılabilir. Ataksız dönemlerdeki NLO düzeylerinde yükselme, özellikle M694V homozigot mutasyonu taşıyan olgularda, bir subklinik inflamasyon belirteci olarak değerlendirilebilir ve amiloidoz gelişimi açısından daha farkında olmamızı sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz ateşi; inflamasyon

**ABSTRACT Objective:** To determine the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) values in the attack and attack-free periods of familial Mediterranean fever (FMF) patients and to investigate their association with acute phase reactants and MEFV gene mutations. **Material and Methods:** 97 patients with FMF and 60 healthy controls were included in this study. Demographic characteristics and laboratory data were retrospectively recorded. **Results:** NLR values were significantly higher in the FMF patients at the time of attack than in the attack-free patients and control groups (4.67±3.66 vs 1.83±0.64, 4.67±3.66 vs 2.03±0.66, respectively). MPV levels were significantly lower in the attack period compared with attack-free period and there was no difference between the attack period and the control group (8.53±1.12 vs 8.89±1.28, 8.53±1.12 vs 8.74±0.89, respectively). There was a significant correlation between NLR and C-reactive protein (CRP) during the attack period. The NLR value in the attack-free period was significantly higher in the cases with M694V homozygote mutation than in the cases without this mutation (2.16±0.79 vs 1.76±0.57). **Conclusion:** Increase in NLR levels and decrease in MPV values can be used as acute phase reactants in the attack periods of patients with FMF. Elevation of NLR levels in attack-free period can be considered as a subclinical inflammatory marker especially in cases with M694V homozygous mutation and allows us to be more alert to the development of amyloidosis.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever; inflammation

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) en sık görülen monogenik otoinflamatuar hastalık olup, kendi kendini sınırlayan poliserözit ve ateş atakları ile karakterizedir.<sup>1</sup> Otozomal resesif geçiş özelliği gösteren bu hastalık sıklıkla Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap kökenli toplumlarda ve Ak-

deniz coğrafyasında görülmektedir.<sup>1,2</sup> AAA tanılı hastalarda pürin adlı proteini kodlayan ve 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MEFV (MEditerranean FeVer) geninde mutasyon vardır. Bu mutasyon sonucunda interlökin-1 $\beta$  (IL1-  $\beta$ ) seviyeleri artar ve aşırı bir inflamasyon meydana gelir.<sup>2</sup> Bu inflamatuvar süreç nedeniyle oluşan ataklar sırasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz belirteçlerinde belirgin artışlar meydana gelmektedir.<sup>3</sup>

Sistemik inflamasyonun dolaşımdaki kan hücrelerinin kompozisyonu ve miktarındaki değişimle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nötrofili, lenfopeni, normokromik anemi ve trombositozun birçok inflamatuvar durumla bağlantılı olduğu belirtilmektedir.<sup>4</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) değerlerinin hem kardiyak hem de non-kardiyak hastalıklardaki inflamasyonun belirlenmesinde potansiyel birer belirteç oldukları vurgulanmaktadır.<sup>5-8</sup> Gerek NLO gerekse de OTH rutin bir tetkik olan tam kan sayımı sonuçlarından elde edildiğinden ek bir maliyet gerektirmeyen, ucuz, hızlı ve kolay hesaplanabilen yeni birer inflamatuvar belirteçtir.<sup>5,7-9</sup> NLO düzeylerindeki yüksekliğin kardiyak ve non-kardiyak hastalıklarda inflamasyonun bir göstergesi ve bu hastalıklar için prognostik bir faktör olduğu belirtilmektedir.<sup>5,8,9</sup> Düşük OTH düzeylerinin inflamatuvar durumlarla genellikle ilişkili olduğu saptanmıştır. Romatolojik hastalıklarda OTH'nin negatif bir belirteç olarak çalıştığı belirtilmektedir. Ancak sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlar da vardır. Romatolojik olmayan veya organ spesifik diğer hastalıklarda da OTH ile ilişkili veriler yine heterojen olarak sunulmuştur.<sup>7</sup> Yani OTH değerlerinin inflamatuvar süreçlerdeki durumunun NLO kadar net olmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada AAA tanısı ile takip edilen hastaların atak ve atak dışı dönemlerindeki NLO ve OTH değerlerinin tespiti ve bu değerlerin akut faz belirteçleri ve MEFV mutasyonları ile olan ilişkisinin saptanması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2014-Haziran 2018 tarihleri arasında hastanemiz Romatoloji polikliniğine atak döneminde başvuran AAA tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Atak ve atak dışı dönem verilerine eksiksiz ulaşılabilen 97 hasta ve polikliniğimize başvurup herhangi bir romatolojik hastalık tanısı almamış yaş-cinsiyet uyumlu 60 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastalara AAA tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre konulmuştur.<sup>10</sup> Hasta ve kontrol grubu olgularında; diabetes mellitus, hipertansiyon, akut/kronik enfeksiyon varlığı, hipo/hipertiroidi, akut/kronik renal yetmezlik, akut/kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, malignite, anemi, alerjik rinit, astım ve AAA dışı romatolojik hastalık öyküsü olması bu çalışma için dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grubu olgularının tam kan sayımı, ESH, CRP değerleri ile hasta grubunun fibrinojen ve MEFV gen mutasyonları hastane otomasyon sisteminden geçmişe dönük olarak tespit edilip kaydedildi. Nötrofil ve lenfosit sayıları ile OTH değerleri tam kan sayımı sonucundan elde edildi. NLO değeri mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Kullanılan bu tetkikler hastanemiz laboratuvarlarında çalışılmıştır. Hasta grubundaki tüm olguların hem atak hem de atak dışı dönemlerindeki değerleri kaydedildi. Klinik (ateş ve karın veya göğüs ağrısı veya artrit veya erizipel benzeri eritem) ve laboratuvar (ESH ve/veya CRP ve fibrinojen yüksekliği) bulguların bir arada tespit edildiği dönem atak dönemi olarak kaydedildi. Ataksız dönem ise son atak üzerinden en az 2 hafta geçmiş olan, klinik bulguların ve semptomların olmadığı, ESH, CRP ve fibrinojen düzeylerinin normal seyrettiği dönem belirtmektedir.

Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay Tarihi: 11.06.2018, Karar No: 51/02). Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun; nicel verilerin karşılaştırılması için Student t test (parametrik test varsayımları sağlandığında) veya Mann-Whitney U test (parametrik test varsayımları sağlanmadığında), kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde ise Pearson ki-kare testi uygulandı. Bağımlı iki grubun nicel verilerin karşılaştırılmasında Wilkonson testi (parametrik test varsayımları sağlandığında) veya Paired-t test (parametrik test varsayımları sağlanmadığında) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 97 AAA tanılı olgunun yaş ortalaması  $36,7\pm 9,5$  yıl (20-54) olup, 53'ü (%54,6) kadın, 44'ü (%45,4) erkekti. 60 sağlıklı kontrol grubu olgusunun yaş ortalaması  $39,1\pm 9,24$  yıl (20-55) olup, 34'ü (%56,7) kadın, 26'sı (%43,3) erkekti. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p>0,05$ ). Hastaların MEFV gen mutasyonu so-

nuçlarında; 40'ında (%41,2) birleşik heterozigot, 28'inde (%28,9) homozigot, 21'inde (%21,6) heterozigot mutasyon olduğu, 8'inde (%8,3) ise herhangi bir mutasyon bulunmadığı tespit edildi. Hasta grubunun ortalama tanı ve tedavi süresi  $8,89\pm 1,28$  (1-32) yıldır ve bu olguların 90'ı (%92,8) 1,5 mg/gün, 4'ü (%4,1) 1 mg/gün, 3'ü (%3,1) ise 2 mg/gün dozlarında kolşisin tedavisi kullanılmaktadır.

Hasta grubunun atak döneminde ataksız dönemine göre lökosit, nötrofil, NLO, ESH, CRP ve fibrinojen düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0,001$ ), hemoglobin, lenfosit ve OTH değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük ( $p<0,001$ ) olduğu tespit edildi. Trombosit değerleri de atak döneminde anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,035$ ). Hasta grubunun atak dönemi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; lökosit, nötrofil, NLO, ESH ve CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken ( $p<0,001$ ) lenfosit değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,003$ ). Hemoglobin ve OTH düzeyleri daha düşük, trombosit düzeyleri ise daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa erişmedi (sırasıyla  $p=0,241$ ,  $p=0,108$ ,  $p=0,557$ ). Hasta grubunun ataksız dönemi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise bahsedilen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi ( $p>0,05$ ). Belirtilen bu bulgular **Tablo 1**'de görülmektedir.

**TABLO 1:** Hasta grubu atak dönemi, ataksız dönem ve kontrol grubu arasında değişkenlerin değerlendirilmesi.

	Hasta Grubu Atak Dönemi n=97 (ort±SS)	Hasta Grubu Ataksız Dönem n=97 (ort±SS)	Kontrol Grubu n=60 (ort±SS)	p1	p2	p3
Lökosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	9,98±3,48	7,15±1,54	7,15±1,58	<0,001	<0,001	0,982
Hemoglobin (g/dL)	13,87±1,24	14,31±1,64	14,12±1,28	<0,001	0,241	0,613
Trombosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	268±79,11	251,22±66,69	259,13±60,85	0,035	0,557	0,320
OTH (fL)	8,53±1,12	8,89±1,28	8,74±0,89	<0,001	0,108	0,432
Nötrofil sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7,3±3,36	4,12±1,18	4,24±1,18	<0,001	<0,001	0,347
Lenfosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1,87±0,67	2,34±0,59	2,20±0,611	<0,001	0,003	0,116
NLO	4,67±3,66	1,83±0,64	2,03±0,66	<0,001	<0,001	0,066
ESH (mm/s)	34,45±19,64	10,68±8,23	9,05±5,91	<0,001	<0,001	0,928
CRP (mg/L)	89,65±67,59	3,72±2,08	3,85±2,07	<0,001	<0,001	0,635
Fibrinojen (mg/dL)	529,58±127,56	286,28±45,4		<0,001		

OTH: ortalama trombosit hacmi; NLO: nötrofil lenfosit oranı; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein.; p1: hasta grubu atak ve ataksız dönemleri arasındaki; p2: hasta grubu atak dönemi ile kontrol grubu arasındaki; p3: hasta grubu ataksız dönem ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma sonuçlarını ifade eder.

Hasta grubundaki olgular MEFV gen mutasyonları açısından gruplandırıldıklarında (homozi-got, birleşik heterozigot, heterozigot, mutasyon yok) atak ve ataksız dönemlerdeki NLO, OTH, ESH, CRP, fibrinojen, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve hemoglobin değerleri açısından bu gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Ayrıca bu karşılaştırma M694V homozi-got mutasyonu olan ve olmayan olgular arasında da yapıldı. Atak döneminde bu gruplar arasında NLO, OTH ve bahsedilen diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0,05$ ). Ancak ataksız dönemde M694V homozi-got mutasyonu taşıyan olgularda NLO, ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla  $p=0,028$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,002$ ), lenfosit düzeyi ise anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ( $p=0,003$ ). Lökosit, hemoglobin, trombosit, nötrofil ve OTH değerleri açısından bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Hasta grubu atak döneminde NLO ve OTH değerleri ile ESH, CRP, fibrinojen, hastalık süresi ve kolşisin dozları arasında yapılan korelasyon değerlendirmesinde sadece NLO ve CRP değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edildi ( $p=0,026$ ,  $r=0,226$ ) (Tablo 3). NLO ve OTH değerleri arasında yapılan değerlendirmede ise herhangi bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

AAA genel olarak Doğu Akdeniz coğrafyasında yaşayan popülasyonları etkileyen ve en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Kendi kendini sınırlayan ateş ve poliserözit atakları ile karakterizedir.<sup>1,2</sup> AAA 16. kromozomda lokalize MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. MEFV geni 781 aminoasitten oluşan ve immüno-regülatör bir protein olan pyrin (marenostri) kodlar. Pyrin doğal immün sistemde önemli bir role sahiptir ve IL1- $\beta$  üretimi için kaspaz-1 ve diğer inflamazom proteinleri ile etkileşim içindedir.<sup>1</sup> Normalde pyrin proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder. Ancak MEFV genindeki mutasyon sonucunda pyrinin ortadan kaybolması nedeniyle başta IL1- $\beta$  olmak üzere, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin artışı ile aşırı bir inflamasyon ve bunun sonucunda da atak meydana gelir. Yine bu sitokinlerin etkisi ile karaciğerden CRP, SAA gibi akut faz proteinleri salgı-nır.<sup>1,2,11</sup>

NLO mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunan bir değerdir. Tam kan sayımı sonucundan kolaylıkla elde edilebilir ve böylece ek bir maliyet gerektirmez. NLO'nun birçok değişken klinik durumdaki (kardiyak hastalıklar, maligniteler, ülseratif kolit, sepsis, karaciğer sirozu gibi) inflamasyonun bir belirteci olduğu gösteril-

**TABLO 2:** Hasta grubunun ataksız dönemindeki değişkenlerin m694v homozi-got mutasyonu taşımayan ve taşıyan gruplar arasındaki karşılaştırılması.

Hasta Grubu Ataksız Dönem (n=97)	M694V Homozi-got Mutasyonu Taşımayan Grup n=78 (ort±SS)	M694V Homozi-got Mutasyonu Taşıyan Grup n=19 (ort±SS)	p
Lökosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7,26±1,46	6,7±1,79	0,054
Hemoglobin (g/dL)	14,32±1,35	14,31±2,55	0,186
Trombosit sayısı ( $10^9/\mu\text{L}$ )	253,33±67,92	242,57±62,35	0,416
OTH (fL)	8,84±1,06	9,11±1,37	0,456
Nötrofil Sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4,12±1,09	4,12±1,51	0,498
Lenfosit Sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	2,43±0,58	1,98±0,49	<b>0,003</b>
NLO	1,76±0,57	2,16±0,79	<b>0,028</b>
ESH (mm/s)	9,57±7,9	15,21±8,18	<b>0,005</b>
CRP (mg/L)	3,44±1,98	4,83±2,15	<b>0,013</b>
Fibrinojen (mg/dL)	279,61±44,34	313,68±39,97	<b>0,002</b>

OTH: ortalama trombosit hacmi; NLO: nötrofil lenfosit oranı; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein.

**TABLO 3:** Hasta grubu atak dönemi değişkenler arası korelasyon değerlendirmesi.

Hasta Grubu Atak Dönemi (n=97)	ESH	CRP	Fibrinojen	Hastalık Süresi	Kolşisin Dozu
NLO	p=0,680 r=-0,042	p=0,026 r=0,226	p=0,446 r=-0,078	p=0,966 r=-0,004	p=0,162 r=-0,143
OTH	p=0,137 r=-0,152	p=0,531 r=0,064	p=0,463 r=-0,075	p=0,182 r=-0,137	p=0,852 r=-0,019

NLO: nötrofil lenfosit oranı; OTH: ortalama trombosit hacmi; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein.

miştir.<sup>9,11-13</sup> Çünkü sistemik inflamasyon dolaşım-daki kan hücrelerinin de kompozisyonunu değiştirir ve nötrofili, lenfopeni ve trombositoz meydana gelir. Bu durum sonucunda da NLO değeri artar.<sup>4,12</sup>

Bu çalışmada NLO değeri atak dönemindeki AAA hastalarında ataksız dönem hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır. Ataksız dönem ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çelikkilek ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada da atak dönemindeki NLO düzeyleri ataksız dönem ve kontrol gruplarından anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, ataksız dönem ile kontrol grubu arasında bir fark bulunmamıştır.<sup>14</sup> Uslu ve ark. yaptıkları çalışmada AAA hastalarının ataksız dönemlerini kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve NLO değerleri hasta grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmış. Bahsedilen çalışmada ayrıca amiloidozu olan gruptaki NLO değerleri olmayan gruba göre de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Sonuç olarak da NLO'nun ataksız dönemde subklinik inflamasyonu gösterdiği ve amiloidoz gelişimi açısından faydalı bir belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.<sup>11</sup> Bir diğer çalışmada da yine ataksız dönemdeki AAA hastalarının NLO değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış.<sup>8</sup> Bahsedilen bu son iki çalışmada atak dönemleri ile ilgili bir sonuç belirtilmemiş. Pediyatrik AAA hastaları ile yapılan iki çalışmada ise, bu çalışmayla benzer bir şekilde, atak dönemindeki olguların NLO düzeyleri ataksız dönem ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Bu anlamlı yükseklik ataksız dönem ile kontrol grubu arasında tespit edilmiştir.<sup>9,13</sup> Ataksız dönemde NLO düzeylerinin daha yüksek saptandığı çalışmalardaki hastaların kolşisin tedavisine uyumları, olguların bu tedaviye ya-

nıtları, kolşisin direncinin olup olmadığı konusunda net bir bilgi yoktu. Bu bahsedilen durumdaki olumsuzluklar NLO düzeylerinin ataksız dönemde yüksek saptanmasına neden olabilir. Bu çalışmanın hasta grubundaki olguların kolşisin direnci yoktu, tedavi uyumları ve yanıtları iyiydi. Bu nedenle de NLO düzeylerinin ataksız dönemde kontrol grubuna göre farklı çıkmadığı düşünülmektedir.

NLO ile CRP arasında atak döneminde pozitif yönde bir korelasyon tespit edildi. Daha önce yapılan benzer bir başka çalışmada ise herhangi bir korelasyon bulunmamış.<sup>13</sup> Mercan ve ark. tarafından RA ve ankilozan spondilit (AS) hastaları ile yapılan bir çalışmada ise her iki hastalık grubunda da NLO ile CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiş.<sup>15</sup>

Trombositler, genomik DNA içermeyen ve yaklaşık 7 ila 11 fL'lik bir hacme sahip olan küçük, anükleer, sitoplazmik hücrelerdir. OTH, otomatik hematolojik analiz cihazları ile saptanan, trombosit büyüklüğünün hassas bir ölçümüdür. OTH, tam kan sayımının rutin bir bileşenidir, sonucuna oldukça kolay ulaşılır ve ek bir maliyet gerektirmez.<sup>6,13,16</sup> OTH birçok hastalıkta inflamatuvar bir belirteç olarak çalışılmıştır.<sup>16</sup> Ancak OTH'nin inflamasyon ve subklinik inflamasyon ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları heterojen ve tutarsızdır.<sup>7</sup> Bazı çalışmalarda OTH'nin miyokard infarktüsü ve serebrovasküler hastalıklarda yükseldiği belirtilirken, diğer bazı çalışmalarda ise RA ve AS gibi aktif romatolojik hastalıklarda ve ülseratif kolitte düştüğü belirtilmektedir.<sup>16-20</sup> Gasparyan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise RA tanılı hastalarda OTH düzeylerinin başlangıçta daha düşük olduğu, bu düzeyin anti-TNF tedavi sonrası hastalık aktivasyonu baskılandığında istatistiksel olarak

anamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Görüldüğü üzere çeşitli hastalık grupları ile yapılan çalışmalarda, OTH seviyelerinin inflamasyon durumlarındaki düzeyleri geniş bir yelpazede ve oldukça değişken bir şekilde ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada OTH değerleri hastaların atak dönemlerinde ataksız dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. Atak dönemindeki hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise OTH değerleri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık kazanmadı. Ataksız dönem ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi. Şahin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OTH değerleri atak ve ataksız dönemde kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ancak atak dönemi ve ataksız dönem arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.<sup>16</sup> Makay ve ark. pediatrik AAA vakaları ile yaptıkları çalışmada atak dönemindeki vakaların OTH düzeylerini ataksız dönemden anlamlı bir şekilde daha düşük saptamışlardır. Aynı çalışmada ataksız dönemdeki hastaların OTH değerleri ile kontrol grubu arasında bir fark tespit edilmemiştir.<sup>22</sup> Çoban ve Adanır ise OTH'yi ataksız dönemdeki AAA hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışma atak dönemindeki hastaları içermemektedir.<sup>23</sup> Yine ataksız dönemdeki AAA tanılı hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise OTH değerlerinin gruplar arasında istatistiksel bir fark oluşturmadığı tespit edilmiş ve bu durumun kolşisinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.<sup>24</sup> Özkayar ve ark. OTH'nin amiloidozu olan AAA hastalarında olmayanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptarken, amiloidozu olmayan AAA grubunda kontrollere göre OTH'yi anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır.<sup>25</sup> Görüldüğü gibi AAA hastalarında OTH ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar oldukça değişken bir şekilde tespit edilmiştir. Sahin ve ark. çalışmalarında inflamatuvar olaylar sırasında dolaşımda artan mikropateletlerin megatrombositlerin sayısında azalmaya neden olduğunu ve AAA hastalarında atak sırasında meydana gelen sekonder trombositoz sonucunda OTH düzeylerinin daha düşük olmasının

beklendiğini belirtmişlerdir.<sup>16</sup> Çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü gibi atak dönemindeki hastaların trombosit değerleri ataksız döneme göre anlamlı yüksek, OTH değerleri de atak dönemde ataksız döneme göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu durum biraz önce bahsedilen çalışmanın sonucunda belirtilen sekonder trombositoz açıklaması ile desteklenmektedir. Bu nedenle aslında OTH değerlerindeki değişimin trombosit sayısındaki değişimle birlikte değerlendirilmesi ve buna göre yorumlanması daha uygun olacaktır.

Hasta grubundaki olgular taşıdıkları MEFV gen mutasyonları açısından gruplandırıldıklarında, bu gruplar arasında gerek atak gerekse de ataksız dönemlerde başta NLO ve OTH olmak üzere değişkenler açısından herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu durum daha önce yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.<sup>9,26</sup> M694V homozigot mutasyonuna sahip olan AAA olgularının hastalık başlangıç yaşının daha erken, ataklarının daha şiddetli, hastalık seyrinin daha ciddi, kolşisin yanıtının daha düşük olup, atak kontrolü için daha yüksek kolşisin dozlarına gereksinim duyduğu ve amiloidoz riskinin de daha yüksek olduğu belirtilmektedir.<sup>1-3,27</sup> Hastaları M694V homozigot mutasyonu taşıyan ve taşımayan olgular olarak gruplandırdığımızda; atak döneminde her iki grup arasında değişkenlerimiz açısından herhangi bir fark bulunmadı. Ancak ataksız dönemde M694V homozigot mutasyonuna sahip olan grupta NLO, ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit düzeyi ise anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Ahsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da NLO düzeylerinin M694V homozigot mutasyonu taşıyan olgularda diğerlerine göre daha yüksek olarak saptandığı belirtilmiştir.<sup>8</sup> Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada yine M694V mutasyonu taşıyan olgularda NLO düzeyi daha yüksek saptanırken, diğer iki çalışmada ise herhangi bir fark tespit edilmemiştir.<sup>9,13,27</sup> Ancak bahsedilen bu son iki çalışmada M694V homozigot mutasyonu taşıyan olguların CRP düzeyleri diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.<sup>9,13</sup> AAA tanılı hastalarda subklinik inflamasyonun ataksız dönemde saptanabile-

ceği tespit edilmiştir. Bu subklinik inflamasyonun kronik bir gidiş gösterebileceği ve bunun da oldukça mortal bir komplikasyon olan amiloidoza sebep olabileceği belirtilmektedir.<sup>11,28,29</sup>

Bu çalışmanın en önemli sınırlılıkları retrospektif ve kesitsel oluşu, tek merkezli ve hasta sayısının görece az olması, AAA ilişkili amiloidozu olan vaka içermemesidir.

## SONUÇ

NLO özellikle AAA atak döneminde CRP gibi bir akut faz belirteci olarak kullanılabilen hızlı, ucuz ve kolay bir ölçüm metodu olarak görülmektedir. Bu çalışmada NLO düzeyleri ataksız dönemde sadece M694V homozigot mutasyonu taşıyanlarda yüksek saptandı. Bu da subklinik inflamasyon ve özellikle de bunun sonucunda gelişebilecek amiloidoz açısından oldukça önemli bir bulgudur. Bu açıdan özellikle bu mutasyonu taşıyan hastalar ataksız dönemlerinde dahi sıkı kontrol altında tutulup tedavi uyumları en üst seviyeye çıkarılmalıdır. Gerekirse kolşisin doz regülasyonu veya biyolojik tedaviler düşünülmelidir. OTH'nin inflamasyon sırasındaki düzeyi ile ilgili birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilse de özellikle AAA tanılı hastaların atak dönemlerindeki düşüklük sekonder trombositoz ile açıklanabilmektedir. Bu nedenle de bu çalış-

mada olduğu gibi atak döneminde OTH düzeyindeki düşüklüğün negatif bir akut faz belirteci olarak kullanılabilmesini göstermektedir. AAA tanılı hastalarda OTH ile ilgili heterojenitenin ortadan kaldırılması, NLO ve OTH düzeyleri için birer sınır değer tespit edilebilmesi, genetik korelasyonun tespiti ve amiloidoz gelişimi açısından umut vadeden birer gösterge olduklarının kanıtlanabilmesi açısından prospektif, çok merkezli ve daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1707-13. [Crossref] [PubMed]
- Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. J Inflamm Res. 2016;9:13-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(5):523-9. [Crossref] [PubMed]
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54. [Crossref] [PubMed]
- Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(5):573-7. [Crossref] [PubMed]
- Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. Korean J Intern Med. 2016;31(6):1009-17. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Schmoeller D, Picarelli MM, Paz Munhoz T, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean platelet volume and immature platelet fraction in autoimmune disorders. Front Med (Lausanne). 2017;4:146. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. Inflammation. 2013;36(6):1357-62. [Crossref] [PubMed]
- Kelesoglu FM, Aygun E, Okumus NK, Ersoy A, Karapinar E, Saglam N, et al. Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. Clin Rheumatol. 2016;35(11):2757-63. [Crossref] [PubMed]
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-85. [Crossref] [PubMed]
- Uslu AU, Devci K, Korkmaz S, Aydin B, Senel S, Sancakdar E, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? Biomed Res Int. 2013;2013:185317. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14.

13. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydın F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *J Res Med Sci.* 2017;15;22:35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Celikbilek M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with familial Mediterranean fever. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(1): 80-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):597-601. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets.* 2013;24(4): 320-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117(2):399-404. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35(3):622-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvaci N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets.* 2009;20(4):277-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag 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(3):291-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatol Int.* 2010;30(8):1125-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Makay B, Türkyılmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2009;28(8):975-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with familial Mediterranean fever. *Platelets.* 2008;19(6):405-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volume and  $\beta$ -thromboglobulin levels in familial Mediterranean fever: effect of colchicine use? *Eur J Intern Med.* 2012;23(7):661-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Ozkayar N, Piskinpasas S, Akcel F, Dede F, Yildirim T, Turgut D, et al. Evaluation of the mean platelet volume in secondary amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013;33(10):2555-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Uluca Ü, Ece A, Şen V, Karabel D, Yel S, Güneş A, et al. Usefulness of mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio for evaluation of children with familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit.* 2014;20:1578-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit.* 2015;21:298-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(4):509-14.