

Multipl Skleroz Hastalık Aktivitesinde Nötrofil Lenfosit Oranı

Neutrophil Lymphocyte Ratio in Multiple Sclerosis Disease Activity

Nuray Bilge^{1*}, Fatma Şimşek¹, Yıldız Dağcı²

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Erzurum

ÖZET

Giriş: Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin otoimmün kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), çeşitli hastalıklarda bir hastalık aktivite markeri olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda NLO'nun MS'de atak ve remisyon dönemlerinde önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 49 MS hastası ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı. MS hastalarının atak ve remisyon dönemi ile sağlıklı bireylerin c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), nötrofil ve lenfosit sayıları ve NLO düzeyleri retrospektif olarak karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesi SPSS 22 programı ile yapıldı.

Bulgular: MS hastalarında kontrol grubuna göre lenfosit sayısı daha düşüktü ($p < 0,05$), nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. NLO, MS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksekti ($p < 0,001$). Kontrol grubuna göre MS hastalarında sedimentasyon değeri daha yüksekti ($p < 0,05$). MS hastalarında atak ile remisyon dönemi NLO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). MS atak döneminde, remisyon dönemine göre sedimentasyon hızı daha yüksekti ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada immünomodulator tedavi kullanan MS hastalarında NLO değerinin atak için bir belirteç olmadığı sonucuna varıldı. Ayrıca MS hastalarında kontrol grubuna göre NLO değerindeki artışın lenfosit sayısındaki düşmeye bağlı olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, atak, nötrofil lenfosit oranı.

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, chronic, inflammatory disease of the central nervous system. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is defined as a marker of disease activity in various diseases. In this study, we aimed to evaluate the significance of NLR during the periods of attack and remission in MS.

Materials and Methods: The study included 49 MS patients and 30 age-matched and gender-matched healthy controls. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), neutrophil and lymphocyte count, NLR of MS patients in the periods of attack and remission, and those of healthy controls were compared retrospectively. SPSS 22 program was used for data evaluation.

Results: There was no significant difference in age and gender between MS patients and the control group. The number of lymphocytes was lower in MS patients compared to the control group ($p < 0,05$). NLR was significantly higher in patients with MS than healthy controls ($p < 0,001$). Sedimentation rate was higher in MS patients than the control group ($p < 0,05$). There was no statistically significant difference between NLR levels of MS patients during attack and remission periods ($p > 0,05$). Sedimentation rate was higher in the MS attack period than in the remission period ($p < 0,05$).

Conclusion: This in study, it was concluded that NLR was not a marker for attack in MS patients receiving immunomodulatory therapy. In addition, in our study, it was thought that the increase in NLR in MS patients compared to healthy controls was related to the decrease in lymphocyte counts.

Key Words: Multiple sclerosis, relapse, neutrophil lymphocyte ratio

Giriş

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin demiyelinizan ve dejeneratif değişikliklerle karakterize kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalığıdır (1,2). Uzun yıllardan beri MS, T hücre

aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. MS'de Th2 hücrelerinin lokal inflamasyonu azaltmasına rağmen proinflamatuvar Th1 hücrelerinin yeni lezyonların gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür (3). Güncel gelişmelerde MS immünopatogenezinde başka T hücre alt

*Sorumlu Yazar: Nuray Bilge, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

E-mail: nuraybilge25@hotmail.com, Tel: 0 (505) 928 52 28

ORCID ID: Nuray Bilge: 0000-0002-9328-1678, Fatma Şimşek: 0000-0003-1662-5534, Yıldız Dağcı: 0000-0002-3650-3254

Geliş Tarihi: 29.01.2020, Kabul Tarihi: 02.02.2021

gruplarının (Th17, CD4 (+), CD25(+)) regülatör T hücreler (=T reg, naturel killer hücreler), B hücreler, aktive dentritik hücreler, mikroglia ve monositlerinde rol aldığı görülmektedir (4). MS hastalarının kronik pro-inflamatuar ortamı, nötrofillerin daha fazla sayıda olmasına, iltihap ve doku hasarlanmasına neden olur (5). Son yıllarda çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda sistemik inflamatuvar durumlarını belirlemek için periferik bir biyolojik belirteç olduğu öne sürülen nötrofil lenfosit oranının (NLO) hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (6-9). Multipl sklerozda NLO düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışma sayısı azdır. Sadece birkaç çalışmada, herhangi bir immünsüpresif veya immünomodülatör tedavi almayan MS hastalarında NLO düzeylerinin önemi araştırılmış ve artan NLO değerlerinin MS hastalık aktivitesini öngörebileceği vurgulanmıştır (10,11). Ancak pratik uygulamada MS tanısı alan hastaların çoğu immünoterapotik ilaç kullanmakta olup, ilaç tedavisi altında atak geçirmektedirler ve MS atağı öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç adayının bu grup hastaları da kapsamı gerektiğini düşünüyoruz. Literatürde immünoterapotik tedavi alan MS hastalarında NLO değerleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. İmmünoterapotik ilaçlar nötrofil ve lenfosit düzeylerinde değişiklik yapabileceğinden immünomodülatör tedavi alan MS hastalarında NLO değerlerinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygun olmayacağı düşünüldü. Bu çalışmada immünomodülatör tedavi kullanan atak ve remisyon dönemlerindeki MS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde NLO düzeylerinin önemi, NLO'nun MS hastalık aktivitesi belirteci olup olmayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

01.08.2017-01.08.2018 tarihleri arasında çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan, nöroloji polikliniğine atak ile başvuran 49 Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin kan değerleri (c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), nötrofil ve lenfosit sayısı), hastaların demografik ve klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. MS hastalarının atak dönemi ve ataktan en az üç ay sonraki remisyon dönemdeki kan değerleri çalışmaya alındı. Tanı aldığı dönemdeki güncel Mc.Donald kriterlerine göre MS tanısı alan ve en az 6 aydır MS profilaktik immünomodülatör tedavi kullanan MS hastaları çalışmaya alındı ve MS atak ve remisyon dönemi

verileri karşılaştırıldı. MS atak dönemi ateş yada enfeksiyon olmaksızın en az 24 saat süren yeni bir semptomun ortaya çıkması veya eski bir semptomun kötüleşmesi olarak tanımlandı ve bu grupta steroid tedavi öncesi hastaların kan değerleri çalışmaya alındı. MS hasta remisyon dönemi için ataktan en az 3 ay sonra, tekrar nöks yaşamayan hastalar kabul edildi ve bu dönemde kontrol kan değerleri bulunan hastalar çalışmaya alındı. Hastanemize başvuran herhangi bir risk faktörü veya kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak kabul edildi. Kan örneği alındığı dönemde; aktif enfeksiyonu olan, eşlik eden akut veya kronik inflamatuvar hastalığı (romatizmal hastalık, vaskülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik solunum yolu hastalığı, kronik kalp hastalığı, vb), diğer otoimmün ve nörolojik hastalıkları ile malignite öyküsü olan, son 3 ay içinde kan transfüzyonu, ameliyat veya büyük travma aktif kanaması olan, hamile olan ve sigara içen bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın başlangıç öncesinde Üniversitemiz Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulundan etik kurul onayı (Sayı: B.30.2.ATA.0.01.00/96) alındı.

İstatistiksel Analiz: Araştırma verilerinin girişi ve değerlendirilmesi SPSS for Windows version 22 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlar median (minimum-maximum) olarak ifade edildi. Hipotezlerin gerçekleştirilmesinde, numerik değişkenlerin karşılaştırılması amacı ile normal dağılıma uyan verilerde Student t testi ve normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı grupların değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan verilerde Bağımlı örneklerde t testi ve normal dağılıma uymayanlarda Wilcoxon testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Tartışma

Multipl skleroz, santral sinir sisteminde beyaz cevher ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (12). MS'in görülme sıklığı genç erişkinlerde ve kadınlarda fazladır. Literatürdeki prevalans çalışmalarında kadın erkek oranı 2-3/1 olarak saptanmıştır (2). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kadın hastalar %75,5 ile daha fazlaydı ve yaş ortalamaları $35.94(\pm 10.06)$ yıl olup

Tablo 1. MS hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri ve nötrofil, lenfosit, NLO, ESH, CRP düzeyleri

	MSr n=49 Ort±ss; median(min-max)	Sağlıklı kontrol n=30 Ort±ss; median(min-max)	p
Cinsiyet (%)			
Erkek	12(24,5)	8(26,7)	0,707*
Kadın	37(75,5)	22(73,3)	
Yaş, yıl	35.94±10.06	35.90±4,14	0,953**
NLO	2.73±1.50; 2.35(0,62-7,81)	1.85±0.63 1,88(0,89-3,45)	0.002***
Nötrofil (/µL)	4230.42±1491.08; 3985(1880-8150)	4357.67±1486.19; 3885(2320-8950)	0.708***
Lenfosit (/µL)	1875.06±936.34; 1650(440-4760)	2471.33±792.75 2205(1590-4880)	0.005***
CRP (mg/L)	3.74±2.14; 3.45(0.10-16)	4.42±1.95; 4(3-13)	0.162***
ESH (mm/h)	8.56±5.75; 8.90(1-29)	5.10±3.14; 4.5(1-11)	0.003***

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, r: Remisyon, ss:Standart sapma, Ort:ortalama, min:minimum, max: maksimum * Ki-kare testi ** Student t testi *** Mann Whitney U test

Tablo 2. MS hastalarında Atak ve Remisyon Döneminde Nötrofil, Lenfosit, NLO, ESH, CRP Düzeyleri

	MSa Ort±ss; median(min-max)	MSr Ort±SS; median(min-max)	p
NLO	2.95±2.48; 2.11(0,78-13,75)	2.73±1.50; 2.35(0,62-7,81)	0.958*
Nötrofil (/µL)	4449.58 ±2700.77; 4020 (1610-19400)	4230.41±1491.08; 3985(1880-8150)	0.861*
Lenfosit(/µL)	1873.95±818.23; 1885 (350-3500)	1875.06±936.34; 1650(440-4760)	0.773*
CRP (mg/L)	3.99±2.07; 3.20(0,10-11,7)	3.74±2.14 3.45(0.10-16)	0.701*
ESH (mm/h)	14.83±17.28; 11,50(1-94)	8.56±5.75; 8.90(1-29)	0.003*

ss: Standart sapma, min: Minimum, max: Maksimum, CRP: C-reaktif protein, a: Atak, r: Remisyon, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, *Wilcoxon testi

genç erişkin grubundaydı. MS akut nörolojik disfonksiyon epizodları ile ortaya çıkmaktadır ve bunu kısmi veya tam düzelme ile remisyon periyodları izlemektedir. Bu süreç, hastalığın relapsing-remitting fazını oluşturmaktadır (13). Çalışmamızda MS hastaların hepsi relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) tipindeydi.

Sistemik inflamasyon, birçok biyokimyasal ve hematolojik testlerle saptanabilir. Son zamanlarda

NLO' nun çeşitli hastalıklarda sistemik inflamasyonu belirlemek için spesifik testlere oranla daha kolay ve ucuz etkili bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (4,15). Daha önce yapılan çalışmalarda NLO 'nun inflamatuvar barsak hastalığı, sjögren sendromu, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6-9). Multipl sklerozda NLO değeri ile ilgili yakın

Tablo 3. MS hastalarının ilaç tedavilerine göre nötrofil ve lenfosit sayıları, NLO değerleri

	INF- β n=23 Ort \pm ss	GA n=9 Ort \pm ss	TRF n= 4 Ort \pm ss	DMF n=4 Ort \pm ss	Fingolimod n= 9 Ort \pm ss
aNötrofil / μ L	4970,4 \pm 3664	4341,6 \pm 1363	4205 \pm 115,9	2877,5 \pm 1176	4436,6 \pm 1095,9
rNötrofil / μ L	4191,3 \pm 1340	4185 \pm 1303	4650 \pm 1823	2940 \pm 579,1	5061,1 \pm 1842
p	0,648*	0,780**	0,706**	0,865**	0,401**
aLenfosit / μ L	1919,1 \pm 688,7	2748,3 \pm 736,4	1867,5 \pm 208	1222,5 \pm 387,2	1340 \pm 917,4
rLenfosit / μ L	1900,8 \pm 933,3	2186,6 \pm 813,3	1800 \pm 827	1460 \pm 565,3	1681,4 \pm 1187,8
p	0,465*	0,233**	0,879**	0,139**	0,258**
aNLO	2,91 \pm 2,59	1,62 \pm 0,46	2,27 \pm 0,29	2,43 \pm 0,83	4,88 \pm 3,25
rNLO	2,58 \pm 1,27	2,02 \pm 0,58	3,08 \pm 2,19	2,26 \pm 0,91	3,89 \pm 1,96
p	0,927*	0,333**	0,541**	0,596**	0,372**

a:Atak , r: Remisyon, INF:İnterferon, GA: Glatiramer asetat, TRF:Teriflunamid, DMF:Dimetil fumarat, NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı ,OT: Oral tedaviler,Ort:ortalama, ss:Standart sapma *Wilcoxon Testi

**Bağımlı örneklem T testi

zamanda yapılan bir çalışmada; immünsüpresif veya hastalık modifiye edici tedavi kullanmayan RRMS'li hastalarda NLO'nun hastalık aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek değere sahip olduğu ve MS atağı öngörebilen hızlı ve ucuz bir beliteç olabileceği vurgulanmıştır (10). Çalışmamızda MS (remisyon) hastalarında kontrol grubuna göre NLO değeri anlamlı olarak yüksek, lenfosit sayıları anlamlı seviyede düşüktü. MS hastalarında kontrollere göre nötrofil sayılarında anlamlı fark yoktu. NLO oranındaki artışın lenfosit sayısındaki düşmeye bağlı olduğu düşünüldü (Tablo-1). MS atak döneminde remisyon dönemine göre NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-2). Çalışmamızda tedavi altındaki MS hastalarında NLO değeri MS atağı öngörmedi.

MS hastalarımızın 23'ü interferon beta (INF- β)(1a+1b), 8'i glatiramer asetat (GA), 17'si oral tedavi (OT) (4 teriflunamid, 4 dimetil fumarat (DMF), 9 hasta fingolimod) kullanmaktaydı. Hastalar en az 6 ay süre ile ilaç tedavisi almaktaydılar. MS hastaları ilaç tedavilerine göre gruplandırıldığında, interferon beta, GA ve oral tedavi gruplarında atak ile remisyon dönemi karşılaştırıldığında nötrofil ve lenfosit sayıları ile NLO değerleri arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo-3).

MS hastalarının kronik proinflatuar ortamı nötrofillerin uyarılmasına ve sayılarının artmasına neden olarak inflamasyon ve doku hasarına neden olur. Ayrıca daha önce klinik relaps sırasında nötrofil sayısının remisyonla kıyasla artışı gösterilmiştir (5). Çalışmamızda MS hastalarında atak döneminde remisyon dönemine göre nötrofil sayılarında artış vardı, ancak bu artış istatistiksel

olarak anlamlı değildi. İlaç tedavi grupları incelendiğinde atak döneminde remisyonla göre nötrofil sayılarında GA ve INF- β grubunda anlamlı olmayan bir artış, dimetil fumarat ile fingolimod tedavisi kullanan hastalarda anlamlı olmayan düşme izlendi. Çalışmamızda nötrofeni gelişen hasta yoktu (Tablo 3).

Çalışmamızda MS hastalarında lenfosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo 1). Ayrıca MS atak döneminde remisyon dönemine göre lenfosit sayılarında anlamlı olmayan düşme vardı. Aslında lenfosit sayılarının immunomodulator ilaç tedavisi ile azalmış olması beklenen bir durumdu ancak atak dönemindeki lenfosit sayısının remisyon dönemine göre daha düşük değerlerinin olması daha çok sayıda hasta grubu ile yapılacak olan çalışmalarla aydınlatılabilir. MS hastalarında ilaç tedavi gruplarına göre lenfosit sayılarına bakıldığında atak döneminde remisyon dönemine göre dimetil fumarat ile fingolimod tedavisi alanlarda lenfosit sayıları daha düşüktü ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3). Lenfopeni mutlak lenfosit sayılarına göre ; evre-1 (800-1000/ μ L), evre-2 (500-799/ μ L) ve evre-3 (<500/ μ L) lenfopeni olarak üç grupta evrelendirilir (16). Çalışmamızda 3 MS hastasında lenfopeni tespit edildi. Lenfopeni gelişen 3 hastanın 2'si fingolimod, 1'i dimetil fumarat tedavi grubundaydı.

Fingolimod, sifingozi-1 fosfat reseptörüne etki eder ve lenfositlerin lenf düğümlerinden periferik dolaşıma girmesini azaltır. Periferik lenfosit sayısının azalması fingolimodun yan etkileri arasındadır (17). Fingolimod tedavisinde faz III klinik çalışmalarında evre 3 lenfopeni hastaların

yaklaşık % 5'inde gelişmiştir (18,19). Çalışmamızda fingolimod tedavisi alan dokuz hastanın ikisinde (lenfosit sayıları; birinci hasta: atak dönemi: 440/ μ L, remisyon dönemi: 450/ μ L; ikinci hasta atak dönemi: 350/ μ L, remisyon dönemi: 620/ μ L) evre-3 lenfopeni gelişmişti.

Daha önce DMF kullanan hastalar lenfopeni sıklığını değerlendirmek için retrospektif değerlendirilmiş, toplam kohortun % 6' sında evre-3, %14' ünde evre-2 veya 3 lenfopeni geliştiği gözlenmiştir (16). Çalışmamızda DMF kullanan bir hastada (lenfosit sayısı; atak dönemi: 670/ μ L, remisyon dönemi: 680/ μ L) evre-2 düzeyinde lenfopeni saptandı.

Teriflunomid kullanımı ile nötropeni ve lenfopeni gelişme riski vardır. Bu yan etkiler doza bağlı olup, nadiren tedavinin kesilmesine neden olur (20). Çalışmamızda teriflunamid kullanan hastalarımızda lenfopeni yada nötropeni saptanmadı.

İnterferon beta (IFN- β) MS tedavisinde immünomodülatör ve anti-proliferatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlarla tedavi sırasında herhangi bir zamanda trombositopeni, anemi, lökopeni, veya karaciğer enzimlerinde bir artış meydana gelebilir (21). Daha önce IFN- β tedavisinin 5. ve 2. yılında Myelodisplastik sendrom gelişmiş ve ilaç tedavileri kesildikten sonra konservatif tedavi ile tam kan değerleri normale dönen ve ilaç tedavileri tekrar başlanan iki vaka bildirilmiştir (22). Çalışmamızda IFN- β kullanan 23 hastanın nötrofil ve lenfosit sayıları normal sınırlardaydı. NLO düzeyleri ile nötrofil ve lenfosit sayıları MS atak ile remisyon dönemleri arasında anlamlı bir değişkenlik görülmedi. Glatiramer asetat RRMS tedavisinde kullanılan, myelin basic protein (MBP) analogu olan bir immünomodülatör ilaçtır. GA antijen sunan MHC-II molekülüne antijenik bağlanmada MBP ile yarışır. Kan testleri ile izlem gerekmez. Çalışmamızda GA kullanan hastalarda nötrofil, lenfosit ve NLO oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda olduğu gibi; MS tanısı ile takip edilen hastaların büyük bir bölümü immünomodülatör veya immünsüpresan profilaktik tedavi kullanmakta ve bu ilaçların kullanımı ile lenfosit ve nötrofil sayıları etkilenebilmektedir. Çalışmamızda bu nedenle NLO düzeylerinin atağı öngörmediğini düşünüyoruz.

Laboratuvar bulgularında en sık kullanılan inflamasyon göstergesi ESH ve CRP düzeylerindeki artıştır. Klinik ile uyumlu olduğunda; hastalığa özgü olmasa da CRP ve ESH' nin yüksek bu-

lunması hastalığın aktif olduğunu düşündürür (23). Yapılan bir çalışmada hem MS hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda spesifik olmayan inflamatuvar belirteçler olarak yüksek duyarlı CRP ve ESH ölçtükleri çalışmalarında; yüksek duyarlı CRP için gruplar arasında hiçbir fark yok iken; MS hastalarında ESH değerlerini daha yüksek bulmuşlar (24). Çalışmamızda gruplar arasında CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ESH değerleri MS hastalarında normal sınırlardaydı ancak kontrol grubuna göre ve atak döneminde remisyo dönemine göre anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 1, 2).

Bu çalışmada immünomodülatör tedavi kullanan MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre NLO değerindeki artışın lenfosit sayılarındaki düşmeye bağlı olduğu düşünüldü ve NLO' nun immünomodülatör tedavi kullanan MS hastalarında hastalık aktivitesi için belirteç olmadığı sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease?. J Neural Transm 2013; 120(10): 1459-1462.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372(9648): 1502-1517.
3. Arnason BG, Dayal A, Qu ZX, Jensen MA, Genç K, Reder AT. Mechanisms of action of interferon-beta in multiple sclerosis. Springer Semin Immunopathol 1996; 18: 125-148.
4. İdman E. Multipl Skleroz: İmmünopatogenetik özellikler. Karabudak R. Editör. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji 1.baskı. Ankara: Ada yayıncılık 2013; 193.
5. Naegele M, Tillack K, Reinhardt S, et al. Neutrophils in multiple sclerosis are characterized by a primed phenotype. J Neuroimmunol 2012; 242 (1-2): 60-71.
6. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. Bratisl. Lek. Listy 2015; 116 (4): 213-217.
7. Hu ZD, Sun Y, Guo J, Huang YL, Qin BD, Gao Q et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. Clin Biochem 2014; 47 (18): 287-290.
8. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. Clin Lab 2015; 61(3-4): 269-273.

9. 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.
10. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *Int. J. Neurosci* 2016; 126(8): 700-706
11. Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017; 18: 213-217.
12. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology* 2007; 17(2): 210-218.
13. Kremenchutzky M. Primary progressive MS. *International MS journal/MS Forum* 2003; 10 (3): 89-95.
14. 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; 5 (1): 2.
15. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2014; 33 (3): 223-227.
16. Longbrake EE, Cross AH. Dimethyl fumarate associated lymphopenia in clinical practice. *Mult Scler* 2015; 21(6): 796-797.
17. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33 (2): 91-101.
18. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1087-1097.
19. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-1107.
20. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 22; 3.
21. Hauser SL. Multiple Lessons for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359 (17): 1838-1841.
22. Nabavi SM, Hamzehloo A, Shams J, Morsali D. Reversible therapy-related dysplastic hematopoiesis following Beta Interferon Therapy in Multiple Sclerosis Patients: Report of 2 Cases. *Iran J Neurol* 2011; 10 (1-2): 32-34.
23. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1): R40.
24. Aksungar FB, Topkaya AE, Yildiz Z, Sahin S, Türk Ü. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2008; 15 (4): 393-397.