

Bruselloz Olgularında Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin Enflamasyon Göstergesi Olarak Rolü

The Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width as Inflammatory Markers in Brucellosis

© Ezgi Gülten¹, © Sengül Üçer², © Sümeyye Kazancıoğlu³

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bruselloz zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. C-reaktif protein (CRP) bruselloz tanı ve tedavi takibinde yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Ancak, CRP özgül bir test değildir. Bu çalışmada nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) brusellozda enflamasyon göstergesi olarak rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1 Ocak 2017 ve 1 Ocak 2019 tarihleri arasında takip edilen ≥ 18 yaş ve üzeri bruselloz hastaları dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi sistemleri vasıtasıyla elde edildi. Başlangıç ve aylık ardışık nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları, RDW ve CRP değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 136 hasta dahil edildi. Olguların %63,2'si (n=86) erkekti. Hastaların %7,4'ünde kültürde *Brucella* spp. ürediği saptandı. Hastalara ortalama 7 (6-40) hafta süreyle antibakteriyel tedavi verildi. CRP ve NLO tedavi altında anlamlı biçimde geriledi (p<0,05). RDW birinci ve ikinci ay sonunda anlamlı değişiklik göstermekteyken (p<0,05), aynı ilişki üçüncü ay sonunda saptanamadı (p=0,059). CRP değerleri ve değişimiyle yalnız NLO ve değişimi arasında anlamlı korelasyon bulundu (p<0,05).

Sonuç: Bruselloz olgularında NLO ve RDW değerlerinin tedavi yanıtının izleminde yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu değerler otomatize tam kan sayımıyla, hızlı bir şekilde ve ek maliyet ve iş gücü gereksiz ölçülebildiğinden avantaj taşımaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Genişliği, Bruselloz, Brusellozda enflamasyon Göstergeleri

Abstract

Objectives: Brucellosis is a zoonotic infectious disease. C-reactive protein (CRP) is widely used in the diagnosis, treatment and follow-up of brucellosis. However, CRP is not a specific test. In this study, it is aimed to investigate the role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width (RDW) as inflammatory markers in brucellosis.

Materials and Methods: In our study, ≥ 18 year old brucellosis patients followed between January 1st, 2017 and January 1st, 2019 were included. Patients' data were obtained through hospital information systems. Initial and monthly consecutive values of neutrophil counts, lymphocyte counts, platelet counts, RDW and CRP levels were recorded.

Results: One hundred and thirty-six patients were included in the study. 63.2% (n=86) of the cases were male. It was determined that *Brucella* spp. was cultured in 7.4% of the patients' samples. The patients were given antibacterial treatment during the median period of 7 (6-40) weeks.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ezgi Gülten

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 530 934 63 20 E-posta: ezgiztop@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0248-7716

Geliş Tarihi/Received: 22.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2022

*Bu çalışma XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (13-16 Mart 2019, Antalya) P-035 poster numarasıyla poster olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Under treatment, CRP and NLR declined significantly ($p<0.05$). At the end of the first and second months, RDW declined significantly but the same association could not be detected at the end of the third month ($p=0.059$). It was found that only NLR was correlated with CRP levels and its declining trend ($p<0.05$).

Conclusion: It is concluded that the values of NLR and RDW are useful to monitor treatment response in brucellosis patients. These values provide advantage since they can speedily be measured via automated complete blood count analyzer with no necessity for additional cost and human capital.

Key Words: Neutrophil To Lymphocyte Ratio, Platelet To Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width, Brucellosis, Inflammatory Markers In Brucellosis

Giriş

Bruselloz önemli bir halk sağlığı sorunu olup Türkiye'de endemik olarak görülmektedir. Ülkemizde bruselloz insidansı 100.000'de 23-25 arasındadır (1). Zoonotik bir enfeksiyon hastalığı olan brusellozda etken; *Brucella* cinsi, küçük, Gram-negatif, fakültatif, hücre içi yerleşim özelliği gösteren, kapsülsüz ve sporsuz bakterilerdir (2). *Brucella* spp. hayvanlardan insana enfekte doku, vücut sıvısı, idrar, süt veya süt ürünleriyle bulaşır (3). Bruselloz; ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve eklem ağrısı gibi spesifik olmayan belirtilerle kendini gösterir (3). Sistemik bir enfeksiyon hastalığı olması nedeniyle, brusellozda klinik tablo ve laboratuvar bulguları tutulan doku ve organa göre değişkenlik gösterir (3). Ülkemizdeki olguların çoğunluğunda osteoartriküler ve hematopoetik sistem tutulumu görülmektedir (4).

Bruselloz tanısı klinik bulgular varlığında mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler test sonuçlarıyla konulmaktadır. Altın standart tanı yöntemi kültürde *Brucella* spp. üremesinin gösterilmesidir (5). Tüp aglütinasyon testinde 1:160 ve üzeri titrede antikor varlığının gösterilmesi brusellozun serolojik tanı yöntemlerinden biridir. Hastalığın neden olduğu enflamatuvar durum akut faz reaktanlarının yükselmesiyle sonuçlanmaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı bruselloz tanısı ve tedavi takibinde sık kullanılan enflamatuvar belirteçlerdir (6). Ancak bu değerlerin yaş, cinsiyet, enfeksiyon hastalıkları dışı enflamatuvar hastalıklar ve maligniteler gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (7). Enflamasyonu gösteren altın standart bir parametrenin yokluğu, enfeksiyon hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılabilecek belirteçlere olan ilgiyi gün geçtikçe artırmaktadır. Bu çalışmada klasik belirteç olan CRP'nin yanı sıra, rutin tam kan sayımının parçası olan değişkenlerle kolaylıkla hesaplanabilecek nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) bruselloz tanısı ve takibindeki rolü irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız üç merkezde gerçekleştirilmiş olup retrospektif ve tanımlayıcı niteliktedir. 1 Ocak 2017-1 Ocak

2019 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniklerince ayaktan/yatırılarak izlenmiş, tedavisi ve takipleri tamamlanmış 18 yaş ve üzeri bruselloz olguları değerlendirmeye alınmıştır. Bu olguların yaş, cinsiyet, bruselloz tanısının konulma yöntemi, enfeksiyonun tutulum yeri, reçete edilen antibakteriyel tedavi, tedavi süresi, tedavi başlangıcında ve takip süresince aylık nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, RDW ve CRP değerlerine ilişkin bilgiler hastane bilgi sistemleri vasıtasıyla geriye dönük elde edilmiştir. Tedavisi tamamlanmış olup takiplerinde relaps gözlenen bruselloz hastaları, bilinen ek enfeksiyöz, enflamatuvar ve neoplastik hastalık öyküsü olanlar ve çalışma için kullanılan klinik ve laboratuvar değerlerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

NLO ve PLO değerleri sırasıyla nötrofil ve platelet sayılarının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir. NLO ve PLO için uluslararası kabul görmüş normal değer aralığı bulunmamaktadır. RDW ve CRP için laboratuvar alt ve/veya üst sınır değerleri referans alınmıştır. Buna göre %11,5-14,5 aralığındaki RDW ve ≤ 5 CRP mg/L değerleri normal kabul edilmiştir. NLO, PLO ve RDW ölçümlerinin bruselloz olgularının ilk tanısı anında ve tedavi süresince aylık değerleri ve değerlerin değişimi değerlendirilmiştir. Bu değerler ve tedavi sürecindeki değişimleri CRP değerleri ve değişimiyle karşılaştırılmıştır.

Verilerin bir araya getirilmesi ve istatistiksel analizinde IBM SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences version 24) programı kullanılmıştır. Değişkenlerin bağımsız gruplar arasındaki farkının tespit edilmesinde ki-kare testi ve Fisher'in kesin testinden yararlanılmıştır. Niceliksel verilerin gruplar arasındaki dağılımının irdelenmesinde Mann-Whitney U analizi tercih edilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin ortalamalarının tekrarlayan ölçümlerdeki farklılığının belirlenmesinde one-way ANOVA analizi ve post-hoc testler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesi için $p<0,05$ değeri seçilmiştir.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun bir biçimde gerçekleştirilmiş olup Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10 Nisan 2019 tarihinde, 2019/62 karar numarasıyla onaylanmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza 136 hasta dahil edilmiştir. Olguların 86'sı (%63,2) erkek olup, kadın (48,24±16,19) ve erkek (45,41±13,47) olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların 47'sinin (%34,5) yatırılarak takip edildiği belirlenmiştir.

Hastalara bruselloz tanısının konma yöntemi irdelenmiştir. Tüm hastalarda Rose-Bengal testinin pozitif ve standart tüp aglütinasyon testinde saptanan antikor titresinin 1:160 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ek olarak; 8'i (%5,9) komplike olmayan akut bruselloz ve 1'i (%0,7) bruselloz ilişkili spondilodiskit tanısı konan 9 (%6,6) hastanın kan kültüründe ve nörobruselloz tanısı alan 1 (%0,7) hastanın da beyin omurilik sıvısında *Brucella* spp. üremesi tespit edilmiştir.

Olgular bruselloz tutulum şekilleri açısından incelendiğinde; sırasıyla 101 (%74,2), 13 (%9,6), 7 (%5,1), 6 (%4,4), 4 (%3), 4 (%3) ve 1 (%0,7) olgunun komplike olmayan akut bruselloz, bruselloz ilişkili spondilodiskit, bruselloz ilişkili epididimorşit, bruselloz ilişkili artrit, bruselloz ilişkili sakroileit, nörobruselloz ve bruselloz ilişkili lenfadenit nedeniyle takip edildiği belirlenmiştir. Bruselloz tutulum şekline göre yaş ve cinsiyet (epididimorşit olguları dışarıda bırakıldığında) dağılımı farklılık göstermemektedir ($p=0,645$ ve $p=0,103$). Tüm hastalara ortalama 9,09±5,09 ve ortalama 7 (6-40) hafta süreyle antibakteriyel tedavi verildiği saptanmıştır. Bruselloz tutulum şekline göre hastalara verilen tedavi rejimleri ve tedavi süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışma tasarımı gereğince; olguların tedavi başlangıcı ve takiplerdeki ardışık aylık laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Buna göre; hastaların bruselloz tutulum şekline göre en az altı ve en fazla 40 hafta süreyle tedavi aldığı belirlenmiş ve böylece hastaların 2-10 ardışık laboratuvar değerleri değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi süreleri post-hoc analizler ve tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizi sonucunda ancak 12. hafta dahil olmak üzere tekrarlayan

ölçümlerin analiz edilmesine olanak tanımıştır. Olguların tamamının başlangıç ve birinci ay sonu, ek olarak sırasıyla 63 (%46,3) ve 28'inin (%20,6) 2. ve 3. ay sonu değerleri dahil edilerek analizler tamamlanmıştır. Buna göre; CRP ve NLO değerlerinin tedavi başlangıcına göre 1., 2. ve 3. ay sonu değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde gerilediği belirlenmiştir ($p<0,05$). RDW değeri tedavi başlangıcına göre 1. ve 2. ay sonunda anlamlı değişiklik göstermekteyken ($p<0,05$), aynı ilişki 3. ay sonunda saptanmamıştır ($p=0,059$). PLO değerinin tedavi başlangıcıyla karşılaştırıldığında ardışık aylık takiplerde değişiklik göstermediği izlenmiştir ($p=0,115$). Tablo 2'de olguların başlangıç ve takiplerdeki CRP, NLO, RDW ve PLO değerleri ve değişimlerinin istatistiksel analizine yer verilmiştir. Hastaların başlangıç ve ardışık aylık takiplerde kaydedilen CRP, NLO, RDW ve PLO değerlerinin değişiminin yaş, cinsiyet ve tedavi süresiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Sırasıyla; yaş, cinsiyet ve tedavi süresine göre CRP için p değerleri $p=0,117$, $p=0,106$, $p=0,109$, NLO için p değerleri $p=0,445$, $p=0,605$, $p=0,869$, RDW için p değerleri $p=0,834$, $p=0,357$, $p=0,296$ ve PLO için p değerleri $p=0,09$, $p=0,585$, $p=0,62$ bulunmuştur.

NLO, RDW ve PLO'nun başlangıçtaki ve takiplerdeki ardışık aylık değerleri ve değişimleriyle, başlangıçtaki ve ardışık aylık CRP değerleri ve değişimleri arasındaki ilişkinin korelasyonu incelenmiştir. Buna göre; CRP değerleri ve değişimiyle yalnız NLO değerleri ve değişimi arasında pozitif yönde ve istatistiksel anlamlı korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tablo 3'te olguların NLO, RDW ve PLO değerlerinin CRP ile ilişkisi analiz edilmiştir.

Tartışma

Bruselloz ülkemizde sık rastlanan zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Fokal brusellozda en sık tutulan sistem osteoartriküler sistem olup ülkemizden yapılan yayınlarda sıklık %19-68 arasında değişmektedir (8,9). Kazak ve ark. (10) 164 bruselloz olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların

Tablo 1: Bruselloz tutulum şekline göre tedavi rejimleri ve tedavi süreleri

Bruselloz tutulum şekli	Tedavi verilen hasta sayısı (%)			Tedavi süresi (hafta)
	R*+DOKS [†]	R*+DOKS++ CIP [§] /STM [§] /CRO /TMP-SXT ^{††}	Diğer	Ortanca (min.-maks.)
Non-komplike akut bruselloz	80 (%59)	12 (%8,8)	9 (%6,6)	6 (6-17)
Spondilodiskit	1 (%0,7)	10 (%7,4)	2 (%1,5)	18 (11-40)
Epididimorşit	4 (%2,9)	3 (%2,2)	0	8 (6-12)
Artrit	3 (%2,2)	2 (%1,5)	1 (%0,7)	13 (7-15)
Sakroileit	3 (%2,2)	0	1 (%0,7)	14 (6-20)
Nörobruselloz	0	4 (%2,9)	0	11 (8-11)
Lenfadenit	1 (%0,7)	0	0	6
Toplam	92 (%67,7)	31 (%22,8)	13 (%9,5)	

*R: Rifampisin, †DOKS: Doksisisiklin, ‡CIP: Siprofloksasin, §STM: Streptomisin, ||CRO: Seftriakson, ††TMP: Trimetoprim sulfametoksazol, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

sırasıyla %53, %8, %6,1, %4,3 ve %1,8 inde osteoartriküler tutulum (artrit %6,7, spondilodiskit %39, sakroileit %20, bursit %1,8), orşit, nörobruselloz, deri tutulumu ve endokardit geliştiğini saptamışlardır. Çalışmamızda da, bruselloz olgularının %74,2'sinin komplike olmadığı ve en sık fokal tutulumun osteoartriküler tutulum olduğu belirlenmiştir (spondilodiskit %9,6, artrit %4,4, sakroileit %3).

Bruselloz tanısında altın standart; kan ya da doku kültüründe mikroorganizma varlığının gösterilmesidir (5). Çalışmamızda olguların yalnız %7,4'ünde kültürde *Brucella* spp. üretildiği belirlenmiştir. Kültürle tanı konan hastaların azlığının olguların

%65,5'inin ayaktan izlenmesi ve ayaktan izlenen olgularda kan kültürü alınmamasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bruselloz şüphesinde, serum aglütinasyon testinde tek serum örneğinde 1:160 ve üzeri titre olması ve/veya iki hafta aralıkla tekrarlanan serum örneklerinde en az dört kat titre artışı olması bruselloz tanısı koydurmaktadır (3). Nitelikim; hastalarımızın tamamında serum tüp aglütinasyon testinde 1:160 ve üzeri titrede antikor varlığı tespit edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü bruselloz tedavisinde öncelikli olarak doksisisiklin-rifampisin ve doksisisiklin-streptomisin tedavilerini önermektedir (11).

Tablo 2: Olguların başlangıç ve takiplerdeki CRP, NLO, RDW ve PLO değerleri ve tedavi sürecindeki aylık değişimleri

		Ortalama ± SS	Ortanca (min.-maks.)	F	P	1. ay değişimi	2. ay değişimi	3. ay değişimi
CRP (mg/L)	Tedavi öncesi	36,98±56,64	21,2 (1-477)	14.796	0,000	0,002	0,000	0,000
	1. ay sonu	7,82±13,5	4 (0,3-128)					
	2. ay sonu	5,02±7,68	3,2 (0,3-60)					
	3. ay sonu	4,26±2,33	4 (1-9,6)					
NLO	Tedavi öncesi	1,94±1,25	1,61 (0,52-9,33)	5.572	0,011	0,010	0,024	0,015
	1. ay sonu	1,5±1	1,35 (0,5-10,55)					
	2. ay sonu	1,48±0,65	1,42 (0,57-4,18)					
	3. ay sonu	1,44±0,66	1,37 (0,57-3,88)					
RDW (%)	Tedavi öncesi	14,16±1,8	13,85 (11,5-25,3)	9.829	0,000	0,000	0,000	0,059
	1. ay sonu	14,98±2	14,6 (11,7-23,9)					
	2. ay sonu	15,21±1,69	15,1 (12-20,2)					
	3. ay sonu	15,05±1,5	14,9 (13-18,7)					
PLO	Tedavi öncesi	125,7±61,73	115,5 (16,3-403,8)	2.426	0,115	0,08	0,44	0,09
	1. ay sonu	109,21±48,85	99,15 (6,5-457,1)					
	2. ay sonu	121,49±90,74	105,2 (50,6-780,9)					
	3. ay sonu	113,49±42,16	107,8 (52,3-246,8)					

Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Tablo 3: Olguların NLO, RDW ve PLO değerlerinin tedavi sürecindeki değişiminin CRP değişimiyle ilişkisi

		CRP		
		1. ay değişimi	2. ay değişimi	3. ay değişimi
NLO	1. ay değişimi	r p	0,233 0,006	-
	2. ay değişimi	r p	-	0,325 0,009
	3. ay değişimi	r p	-	0,395 0,037
RDW	1. ay değişimi	r p	-0,089 0,303	-
	2. ay değişimi	r p	-	-0,158 0,216
	3. ay değişimi	r p	-	-0,054 0,787
PLO	1. ay değişimi	r p	0,118 0,173	-
	2. ay değişimi	r p	-	0,079 0,538
	3. ay değişimi	r p	-	0,318 0,099

CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Bu öneriye uygun bir biçimde, çalışmamızda yer alan olguların %67,7'sine doksisisiklin-rifampisin tedavisinin verildiği tespit edilmiştir. Ancak; geri kalan hastaların tedavisinde, hastalığın tutulum şekli, ilaç yan etkileri ve hastaların ilaçları tolere edememesi nedeniyle, doksisisiklin, rifampisin, seftriksion, streptomisin, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol tedavilerinin diğer kombinasyonları kullanılmıştır.

Bruselloz olgularının tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CRP yararlı bir belirteç olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (12-14). CRP, duyarlı bir akut faz proteini olmakla birlikte tüm akut enflamatuvar durumlarda yükselebileceğinden özgüllüğü zayıftır. Bu nedenle, çalışmamızın tasarımında enflamasyona neden olabilecek diğer tıbbi durumları bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Olgularımızın CRP değerlerinin ilk tanı anında yüksek olduğu ve takipte gerilediği görülmüştür. Bu nedenle CRP halen tanı ve tedavide kullanılabilir değerli bir göstergedir. Ancak; ülkemizde brusellozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde tanısal ve takip amaçlı kullanılan tetkik olanakları yetersiz olabilir. Dahası; antikör titreleri tedavi sonrasında da uzun süre pozitif kalabilir. Bu nedenle; tedavinin kesilme zamanını belirlemek klinisyeni zorlayabilir (6). Takipte kullanılabilir basit ve yaygın kullanılan yöntemlerin varlığının tespiti, bu sorunun ortadan kalkmasına yardım edebilir.

NLO; ilk kez Zahorec (15) tarafından klinik pratikte kullanılabilir ek bir enfeksiyon belirteci olarak önerilmiştir. Takiben, pnömoni, bakteremi, enfektif endokardit, sepsis ve septik şokta hastalığın ciddiyetini öngören bir parametre olarak öne sürülmüştür (16-18). Bakteriyel enfeksiyonların da dahil olduğu çeşitli stres etkenlerine bağlı olarak dolaşımdaki total lökosit ve nötrofil sayıları artarken lenfosit sayısı azalmaktadır. Bu nedenle NLO'nun bakteriyel enfeksiyonlarda tek başına nötrofil veya lenfopeni kullanımından daha değerli bir belirteç olduğu düşünülmektedir (19,20). Bunun yanı sıra, malignitelerden kardiyovasküler hastalıklara kadar birçok klinik tabloda, NLO'nun hastalık ciddiyeti ve sağkalımla korelasyon gösteren bir belirteç olduğu ve takipte kullanılabilirliği raporlanmıştır (21,22). Bruselloz olgularının tam kan sayımı parametrelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada bruselloz tanısı konduğu andaki NLO değeri sağlıklı olgulardan belirgin daha yüksek saptanmıştır (23). Cift ve Yucel (24) başlangıçtaki NLO ve RDW değerlerini *Brucella* spp. ilişkili olan ve olmayan epididimorşit hastalarını birbirinden ayırt edebilen bir parametre olarak önermişlerdir. Olt ve ark. (23) erişkin bruselloz hastalarında NLO değerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Bozdemir ve ark. (25) NLO'nun çocukluk çağı bruselloz hastalarında tedavi takibinde kullanılabilir iyi bir enflamasyon belirteci olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da NLO değerinin tedavi altında gerilediği ve aylık kan takiplerindeki NLO değeri değişiminin istatistiksel anlamlılık taşıdığı belirlenmiştir.

RDW değeri otomatize tam kan sayımı sistemlerinin bir sonucu olarak rutin elde edilebilmektedir. RDW dolaşan eritrositlerin büyüklüğündeki heterojeniteyi yansıtır. RDW dolaşan eritrositlerin boyutunun bir ölçüsü olmasının yanı sıra immün aktivasyonu da göstermektedir (26,27). Enflamatuvar durumlarda RDW artışı proenflamatuvar sitokinlerin etkisiyle eritrosit yarı ömrünün kısalması, kemik iliğinde eritrosit üretiminin artması ve inefektif eritropoezle ilişkilendirilmektedir (28-30). Enflamatuvar barsak hastalığı, Çölyak hastalığı, romatoid artrit, pulmoner emboli, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ilişkili koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, akut pankreatit, bakteremi, pnömoni, sepsis, septik şok, enfektif endokardit ve transplantasyon enfeksiyonları gibi enflamatuvar ve enfeksiyöz patolojilerde RDW'nin prognostik değeri tanımlanmıştır (31-35). Bruselloz olgularında RDW'nin seyri değerlendirildiği çalışmalarda Togan ve ark. (36) RDW değerini başlangıçta ve takipte normal sınırlar içerisinde bulmuşlar, tanı ve tedavi takibinde güvenilir bir parametre olmadığını belirtmişlerdir. Diğer taraftan, erişkin ve çocukluk çağı bruselloz hastalarını değerlendiren çeşitli çalışmalarda tedavi öncesi RDW değeri yüksek bulunmuş ve tedaviyle gerilediği saptanmıştır (24,37). Çalışmamızda RDW değerinin tedaviyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda gerilediği görülmüştür. Ancak tedavi süresi daha uzun olan komplike bruselloz olgularında daha sonraki tedavi ayında değişim olmadığı belirlenmiştir.

Trombositler enflamasyonda aktif rol oynar ve immün sistem üzerinde düzenleyici etkileri bulunmaktadır (38). Enflamasyonla değişen platelet ve lenfosit sayıları PLO'nun enflamatuvar belirteç olarak kullanımını gündeme getirmiştir. PLO'nun neoplastik, kardiyovasküler ve mikrobiyolojik etiyojolojiye bağlı gelişen birçok hastalıkta sistemik enflamasyonu ve prognozu öngören değerli bir parametre olduğu bildirilmiştir (39). Ancak bruselloz olgularında PLO'nun enflamatuvar belirteç olarak rolünün değerlendirildiği çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Aktar ve ark. (37) çocukluk çağı bruselloz olgularında tedavi öncesi PLO değerinin tedavi sonrası değere göre daha yüksek olduğunu bildirirken, Bozdemir ve ark. (25) bruselloz artritinde PLO değerinin sağlıklı kontrol grubuyla fark göstermediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da PLO değerinin tedavi öncesi ve takipteki değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda literatürdeki NLO, RDW ve PLO değerlerinin bruselloz olgularında enflamatuvar belirteç olarak kullanımını irdeleyen diğer çalışmalardan farklı olarak bu değerlerin tedavi altındaki değişimi CRP değerinin değişimiyle karşılaştırılmıştır. Buna göre; yalnız NLO değerinin değişiminin CRP değişimiyle korele olduğu belirlenmiştir.

Sonuç

Tüm bruselloz olgularında NLO ve komplike olmayan brusellozda RDW değeri tedavi takibinde kullanılabilir. Bu değerler otomatize tam kan sayımıyla, hızla, ek maliyet ve iş gücü gereksizdir ölçülebilir. Bu açıdan bruselloz tedavi takibinde NLO ve RDW tüm merkezlerde yararlanılabilecek parametrelerdir. NLO değişiminin CRP ile korele olması NLO'nun tedaviye yanıtı göstermede daha güvenilir bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10 Nisan 2019 tarihinde, 2019/62 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif ve tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Konsept: Dizayn: Veri Toplama veya İşleme: Analiz veya Yorumlama: Literatür Arama: Yazan: Tüm yazarlar eşit derecede katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Keşli R, Bilgin H, Yılmaz H. Determination of in vitro susceptibilities of *Brucella* spp. strains against 11 different antibacterial agents isolated from blood cultures. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51:260-268.
- Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de bruselloz: Genel bakış. *Klinik Derg.* 2006;19:87-97.
- Young EJ. *Brucella* Species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. pp. 2921-5.
- Çalık S, Gökengin AD. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci.* 2011;41:549-55.
- Hekmatimoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, et al. Comparison of PCR, wright agglutination test and blood culture for diagnosis of brucellosis in suspected patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2013;16(22):1589-1592.
- Öztürk ZA, Sayiner H, Kuyumcu ME, et al. Mean platelet volume in assessment of brucellosis disease. *Biomed Res.* 2012;23(4):541.
- Kayıpmaz AE, Findik M, Kavalci C, et al. Red Blood Cell Distribution Width Increases During Infection in Renal and Liver Graft Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(1):61-64.
- Ertek M, Yazgı H, Kadanalı A, et al. Complications of *Brucella* infection among adults: an 18 year retrospective evaluation. *Turk J Med Sci.* 2006;36:377-81.

- Aygen B, Doganay M, Sümerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Méd Mal Infect.* 2002;32:485-93.
- Kazak E, Akalin H, Yılmaz E, et al. Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore Med J.* 2016;57(11):624-629.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. Sixth report. Technical report series no. 740. Geneva: World Health Organization; 1986.
- Sanaei Dashti A, Karimi A. Skeletal involvement of *Brucella melitensis* in children: a systematic review. *Iran J Med Sci.* 2013;38(4):286-92
- Brown AS, Hong Y, de Belder A, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(4):802-7.
- Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, et al. Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):75-82.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislav Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
- Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratislav Lek Listy.* 2017;118(9):513-516.
- Bozbay M, Uyarel H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel and simple prognostic marker for infective endocarditis. *J Crit Care.* 2015;30(4):822.
- Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181704.
- Zwerdling A, Delpino MV, Pasquevich KA, et al. *Brucella abortus* activates human neutrophils. *Microbes Infect.* 2009;11(6-7):689-97.
- Skendros P, Boura P. Immunity to brucellosis. *Rev Sci Tech.* 2013;32:137-147.
- Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *American heart journal.* 2007;154(5):995-1002.
- Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2008;34(1):55-60.
- Olt S, Ergenç H, Açıkgöz SB. Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:210502.
- Cift A, Yucel MO. Comparison of inflammatory markers between brucella and non-brucella epididymo-orchitis. *Int Braz J Urol.* 2018;44(4):771-778.
- Bozdemir ŞE, Altıntop YA, Uytun S, et al. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *Korean J Intern Med.* 2017;32:1075-1081.
- Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(3):230-8.
- Lorente L, Martin MM, Abreu-González P, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PLoS One.* 2014;9(8):e105436.
- Jo YH, Kim K, Lee JH, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2013;31(3):545-548.
- Scharte M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl):S651-S657.
- Maury CP, Andersson LC, Teppo AM, et al. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(12):972-8.
- Küçükbayrak A, Taş T, Tosun M, et al. Brusellozun seyriinde eritrosit parametreleri. *Abant Tıp Dergisi.* 2013;2(1):36-9.
- Chandrashekar S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, et al. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(10):1457-1467.

33. Guray Y, Ipek EG, Guray U, et al. Red cell distribution width predicts mortality in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(5):299-307.
34. Al-Kindi SG, Kim CH, Morris SR, et al. Brief Report: Elevated Red Cell Distribution Width Identifies Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(3):298-302.
35. Kayipmaz AE, Findik M, Kavalci C, et al. Red Blood Cell Distribution Width Increases During Infection in Renal and Liver Graft Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2017 Feb;15(1):61-64.
36. Togan T, Narci H, Turan H, et al. The impact of acute brucellosis on mean platelet volume and red blood cell distribution. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(2):e20039.
37. Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Ital J Pediatr.* 2016;42:3.
38. Okan DH, Gkmen Z, Seyit B, et al. Mean platelet volume in brucellosis: correlation between brucella standart agglutination test results, platelet count, and C-reactive protein. *Afr Health Sci.* 2014;14(4):797-801.
39. Meng X, Wei G, Chang Q, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis.* 2016;45:72-7.