

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Hakan EMMUNGİL

**SİSTEMİK SKLEROZDA TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİ VE NÖTROFİL/LENFOSİT,
MONOSİT/LENFOSİT, EOZİNOFİL/LENFOSİT
ORANLARININ HASTALIK BULGULARI, AKTİVİTESİ VE
ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hatice Beyza ARBAK KOPAN

EDİRNE – 2020

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emekleri geçen Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL ve diğer hocalarıma, tez yazım sürecimdeki katkılarından ötürü değerli hocam ve tez yöneticim Doç. Dr. Hakan EMMUNGİL'e, tezimin hazırlanmasında büyük yardımı ve emeği geçen Uzm. Dr. Ufuk İLGEN'e, veri toplama sürecindeki tüm desteklerinden ötürü Aylin KARAGÖZ'e, asistanlık süresince birlikte çalıştığımız tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecim boyunca her türlü sabır ve anlayışı gösteren sevgili eşim Cevat KOPAN'a ve eğitim hayatım boyunca her türlü desteğiyle bugünlere gelmemi sağlayan kıymetli aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
ETİYOLOJİ.....	3
PATOGENEZ	4
KLİNİK SEYİR.....	6
LABORATUVAR BULGULARI.....	13
TANI VE SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ.....	14
HASTALIK ŞİDDETİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ.....	15
TEDAVİ.....	17
PROGNOZ.....	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR	24
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR.....	55
ÖZET	57
KAYNAKLAR.....	59
EKLER	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACA	: Anti sentromer antikor
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACR	: American College of Rheumatology
ANOVA	: Analysis of variance
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
ASA	: Asetil salisilik asit
ASKH	: Aterosklerotik kalp hastalığı
CENP	: Sentromer protein
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
dcSSc	: Diffüz kutanöz sistemik skleroz
DLCO	: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DU	: Dijital ülser
EBV	: Epstein Barr virüs
ECM	: Ekstraselüler matriks
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ELR	: Eozinofil/Lenfosit oranı
ERA	: Endotelin reseptör antagonisti
EScSG	: European Scleroderma Study Group
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FVC	: Fonksiyonel vital kapasite
GIS	: Gastrointestinal sistem
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi
HT	: Hipertansiyon
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı

İPF	: İdyopatik pulmoner fibrozis
İPH	: İzole pulmoner hipertansiyon
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
lcSSc	: Limitli kutanöz sistemik skleroz
LES	: Alt özofagus sfinkteri
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MLR	: Monosit/Lenfosit oranı
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
mRCS	: Modifiye Rodnan cilt skoru
NLR	: Nötrofil/Lenfosit oranı
NSIP	: Nonspesifik interstisyel pnömoni
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteryal hipertansiyon
PDE-5	: Fosfodiesteraz-5
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PLR	: Trombosit/lenfosit oranı
PPI	: Proton pompa inhibitörü
RA	: Romatoid artrit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RP	: Raynaud fenomeni
RVD	: Restriktif ventilatuar defekt
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SRK	: Skleroderma renal kriz
SSc	: Sistemik skleroz
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SVT	: Supraventriküler taşikardi
TGFβ	: Transforming growth faktör
UIP	: Usual interstisyel pnömoni
VT	: Ventriküler taşikardi
WBC	: Beyaz kan hücresi

GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik skleroz (skleroderma, SSc); ciltte ve gastrointestinal sistem, akciğer, kalp ve böbrek gibi iç organlarda fibrozis, vasküler obliterasyon ve inflamasyon ile karakterize, küçük damarlar ve bağ dokusunun yaygın bir hastalığıdır (1). Etiyolojisi bilinmeyen bu hastalık, yaygın fibroproliferatif mikroanjyopati ve otoantikörlerin varlığıyla ortaya çıkan bir bağ dokusu hastalığıdır.

SSc; endotel disfonksiyonu ve kollajen aşırı üretimi ile giden, fibroblast disregülasyonu ve inflamasyon sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekte, ancak genetik ve çevresel faktörler ayrıca vaskülopati ve immün aktivasyon patogenezi de rol almaktadır (2-6).

SSc insidansı ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlere göre farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı milyonda 18.7-19.1 yeni vaka, prevalansı milyonda 240 vaka olarak saptanmıştır. Tanıdan itibaren ortalama sağkalım süresi 13 yıl olup kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (7).

Hastalığın en erken ve en yaygın klinik belirtisi Raynaud fenomenidir. Raynaud fenomeni, soğuğa ve strese maruz kalma sonrası el ve ayak parmaklarında görülen paroksizmal beyazlaşma ve siyanozdur. Altta yatan bilinen bir hastalık yoksa primer, ilişkili bir hastalık varsa sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. En sık ilişkili olduğu hastalık ise sistemik skleroz olup bu hastaların %95'inde görülebilmektedir (8, 9).

Sistemik skleroz hastalığının en belirleyici özelliği ciltte fibrozis olmasına karşın organ tutulumu prognostik öneme sahiptir. Hastalık, ciltte yaygın tutulum ve organ tutulumu ile giden diffüz kutanöz ve cilt tutulumunun daha sınırlı görüldüğü limitli kutanöz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1).

Semptomların başlangıç yaşı, sistemik skleroz alt grubu, interstisyel akciğer hastalığı varlığı, pulmoner hipertansiyonu içeren kardiyak tutulum olması, total cilt skoru, renal tutulum, tanı anında eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) artmış olması ve eşlik eden malignite varlığı artmış mortalite ile ilişkilidir. Geç yaşta tanı almış olmak, diffüz SSc, proteinüri, pulmoner hipertansiyon ve ESH artışı mortalite için bağımsız risk faktörleridir (10).

SSc tedavisi; periferik kan akımını arttıran vazodilatör ilaçlar, antiagreganlar, zararlı sitokinlerin sentez ve salınımını önleyen immünsüpresif ilaçlar ve fibrozisi önlemek ya da azaltmak amacıyla kollajen sentezini azaltan ya da kollajenaz üretimini arttıran ajanlarla

sağlanmaktadır. Tedavi seçimi, hastalık alt tipi ve iç organ tutulumuna göre belirlenmektedir. Ancak iç organ tutulumunun erken tanısı ve progresif hastalık riski olan hastaların belirlenmesi gibi konuların halen belirsizliğini korumakta olması, hastalığın yönetimini zorlaştırmaktadır (11, 12).

Hastalık şiddeti ve prognozu Medsger tarafından belirlenen ve dokuz organ sistemini içeren şiddet skalası ile değerlendirilebilmekte olup bu skalada her organ sistemi için 0 (normal) ile 4 (son dönem) arasında puanlama sistemi geliştirilmiştir. Yüksek şiddet skorunun azalmış sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Hastalık aktivitesi ise cilt bulguları ve organ tutulumu ile ilgili değerlendirmeyi içeren European Scleroderma Study Group=Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu (EScSG) kriterleri ile belirlenmektedir (14).

Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi diğer romatolojik hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda, hastalık aktivitesinin rutin hemogram testi parametreleriyle öngörülebilirliği değerlendirilmiş olup SLE hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerinde artış görülmüş ve hastalık aktivite indeksi skoru ile NLR ve PLR değerleri arasında ilişki saptanmıştır (15). Bir başka çalışmada ise Romatoid Artrit tanılı hastalarda NLR değerlerinin hastalık aktivite skorlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (16).

Bu çalışmanın birincil amacı sistemik skleroz tanılı hastaların hastalık şiddeti ve hastalık aktivitelerinin Medsger hastalık şiddeti skorlaması ve EScSG kriterleri kullanılarak değerlendirilmesi ve hemogram parametreleri, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, eozinofil/lenfosit oranları ile ilişkisinin saptanmasıdır. İkincil amacı ise SSc tanısı bulunan hastalarda rutin hemogram parametreleri ile organ tutulumu arasındaki potansiyel ilişkiyi ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

Skleroderma adı, sert anlamına gelen Yunanca skleros kelimesinden ve cilt anlamına gelen derma kelimesinden oluşur ve dolayısıyla “sert cilt” teriminden türetilmiştir. Bu isim, heterojen bir hastalık grubunu içeren cilt sertleşmesinin ve kalınlaşmasının fiziksel özelliğini tanımlar (17). Skleroderma terimi 1847’de Gintrac tarafından kullanılmış olup hastalığın karakterize özellikleri olan vasküler ve fibrotik değişikliklerin kutanöz belirtilerini ifade etmektedir (18).

Sistemik skleroz (SSc); immun disregülasyon, obliteratif mikro dolaşım bozukluğu ve kollajen aşırı üretimi sonucu gelişen fibrozisle karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır (19). Hastalığın en belirgin özelliği ciltte fibrozis (skleroderma) olmasına karşın otoimmün, fibrotik ve vasküler değişikliklerin iç organlarda da (gastrointestinal sistem, böbrek, akciğer ve kalp gibi) görülebilmesi nedeniyle, hastalık “sistemik skleroz” olarak adlandırılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Sistemik sklerozun nadir görülen, sinsi başlangıçlı ve değişken prezantasyonlarla ortaya çıkan bir hastalık olması, hastalıkla ilgili epidemiyolojik çalışmaları zorlaştırmakta ve yapılan çalışmalarda ciddi farklılıklar görülebilmektedir. Ayrıca SSc insidans ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Amerika’da Avrupa’ya oranla hastalık daha sık görülmektedir. SSc insidansı, Amerika’da milyonda 18,7-19,3 iken Avrupa’da milyonda 3,7-3,8 olarak bildirilmiştir. Genel olarak hastalığın prevalansı ise milyonda 50 ila 300 arasında değişmektedir. İnsidansı 5. Dekatta pik yapmakta ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir (20).

ETİYOLOJİ

Sistemik sklerozun etiyojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Çeşitli çevresel ajanlar, genetik faktörler ve virüslerin hastalık oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden vinil klorür, trikloretilen, triptofan içeren ürünler, organik solventler, pestisitler, bleomisin ve silikanın SSc ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21, 22). Vinil klorüre bağlı gelişen SSc, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II insan lökosit antijeni (HLA)-DR5 ile ilişkilidir ve kronik maruziyetten 2-6 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (23).

Retrovirüsler, Parvovirus B19 ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler de SSc patogeneğinde rol almaktadır. SSc’ye özgü Scl-70 antikorunun hedef antijeni olan topoizomera I ve retrovirüsler arasında dizilim benzerlikleri saptanmıştır. Bu da

göstermektedir ki SSc hastalarının serumları, retrovirüslerin topoizomeras benzeri proteini olarak tanınan Scl-70'e karşı antikorlar içerir (21). CMV enfeksiyonu da endotel ve monosit/makrofaj hücrelerini enfekte ederek fibrojenik sitokinlerin artışına ve immun disregülasyonun indüklenmesine neden olmak suretiyle SSc patogenezinde rol oynayabilmektedir. Parvovirus B19 enfeksiyonunun ise endotel hücre disfonksiyonuna neden olması ve fibroblastları enfekte etmesi nedeniyle SSc etiolojisinde yer alabildiği gösterilmiştir. Ayrıca Epstein-Barr virüs (EBV) ve Helicobacter Pylori enfeksiyonlarının da SSc gelişimde rol oynayabildiği düşünülmektedir (24).

Genetik ve epigenetik sapmalar da SSc gelişiminde önemli bir role sahiptir. Genetik çalışmalar göstermiştir ki, SSc aile öyküsü varlığında hastalık insidansı %1,5-1,7'ye kadar artmaktadır. SSc, Mendelyen kalıtımla kalıtılmamaktadır; ancak pozitif aile öyküsü rölatif riski kardeşlerde 15-19 kat, birinci derece akrabalarda 13-15 kat arttırmaktadır. Bununla birlikte, monozigotik ve dizigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin SSc gelişimini tam olarak açıklayamayacağını göstermektedir. SSc için genetik kalıtımın rolü sadece binde 8'dir. Genetik faktörlere ek olarak, çevresel faktörler de SSc gelişimini tetiklemede önemli bir rol oynamaktadır (25).

HLA antijenleri (A23, B18 ve DR11), SSc hastalarında istatistiksel olarak artmıştır. Her ne kadar HLA antijenleri ile spesifik SSc alt tipi ilişkisi saptanmamış olsa da klinikte daha ciddi hastalık gidişatıyla ilişkili bulunmuştur (25).

PATOGENEZ

Sistemik skleroz patogenezinin üç ayağı bulunmaktadır:

1. Fonksiyonel ve yapısal vaskülopati: Klinik olarak Raynaud fenomeni şeklinde görülür. Ancak patolojik olarak, hastalığın diğer özelliklerinden önce ortaya çıkan endotel hücre hasarı ve aktivasyonu olarak kendini gösterir.
2. İnflamasyon: Başlangıçta perivasküler monositik/makrofaj infiltrattır, ancak daha sonra pek çok inflamatuvar hücre tipi ortaya çıkar.
3. Fibrozis: Normal doku mimarisinin tahribatı ile artan ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimi, doku ve organ disfonksiyonunun temelini oluşturur (26).

1. Vaskülopati

Vasküler disfonksiyon, SSc'nin en erken klinik bulgularından biridir ve hastalık patogenezinin başlatan önemli bir olaydır. Etiyolojik faktörler, genetik yatkınlığı olan bireylerde yapısal ve fonksiyonel endotel hücre anormalliklerini tetikler, bu da mikrovasküler

yaralanmaya yol açar ve endotel hücre aktivasyonu gerçekleşir. Endotel aktivasyonu, dolaşımdan ve kemik iliğinden spesifik inflamatuvar hücresel elementlerin kemokin ve sitokin aracılı çekimini ve çevre dokulara geçişini tetikler. Bu olaylar, makrofajların ve T ile B lenfositlerin katılımıyla kronik bir inflamatuvar sürecin kurulmasına neden olur. Bu hücrelerden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri fibroblastların damar duvarına kemoatraksiyonuna ve yerleşik damar duvarı fibroblastlarının fibrotik süreçten sorumlu efektör hücreler olan aktif miyofibroblastlara dönüşümüne neden olur. Bu da artmış kollajen sentezine ve birikmesine yol açar (25, 27, 28).

2. İnflamasyon

Etkilenen organlardaki dolaşan antikorlar, çeşitli immun medyatörler ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonu immun sistem disfonksiyonunun patogenezi belirlediğini gösterir (29). İmmun sistem aktivasyonu, vasküler anormallikler ve fibrozis için önemli bir uyarıcıdır.

T hücreleri aktive olduğunda deriyi infiltre eder ve profibrotik sitokinleri salgılar. Deriyi infiltre eden mononükleer hücreler ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositler ve makrofajlardır (28). Özellikle T hücreleri fibroblastların kollajen sentezi için önemli bir uyarı sağlar (3).

SSc'nin patogenezinde otoantikor üretimi ile karakterize B hücresi anormallikleri ve poliklonal B hücre aktivasyonu da önemli bir rol oynamaktadır. SSc'de otoantikor üretimini düzenleyen bellek B hücreleri önemli ölçüde artmıştır. Özellikle bellek B hücrelerinin, otoreaktif B hücreleri olarak önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Spesifik otoantikorların varlığı, SSc'nin en yaygın bulgularından biridir ve SSc hastalarının %90'ından fazlasının serumlarında antinükleer antikorlar mevcuttur.

Anti-Scl-70 antikorları, DNA topoizomerez I olarak tanımlanan bir proteinle reaksiyona girer. Bu antikorlar, diffüz SSc formuna sahip hastaların hemen hemen hepsinin serumlarında bulunur. Anti-sentromer antikorları ise üç farklı antijeni tanır: CENP-A, CENP-B, CENP-C sentromer proteini. Bu antikorlar genellikle limitli SSc formuna sahip hastalarda bulunur ve bu hastaların %80-96'sında pozitifdir.

Anti-Scl-70 antikorlarının aksine, anti sentromer antikorları diffüz SSc hastalarının sadece yaklaşık %10'unda bulunur. Bu iki otoantikor aynı hastada genellikle birlikte bulunmaz. SSc'de otoantikor pozitifliği her ne kadar çok yaygın olsa da bu antikorlar hastalığın klinik belirtilerini doğrudan etkilemezler ve titreleri hastalık aktivitesi veya klinik şiddeti ile ilişkili değildir (28).

Anti-RNA polimeraz III ve anti-fibrilların gibi sistemik skleroza nispeten spesifik ve özellikle nükleoler antijenlere karşı gelişen daha az spesifik birçok otoantikorun hastalık bulguları ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. Bu otoantikorların sadece birer belirteç olmayıp, insan dermal fibroblastlarında profibrotik aktivasyona yol açtığı in vitro olarak gösterilmiştir (31)

3. Fibrozis

Fibrozis, SSc'nin en karakteristik patolojik özelliğidir ve özellikle hastalığın diffüz kutanöz formunda belirgindir. Fibrozis, ağırlıklı olarak ekstraselüler matriks (ECM) komponentlerinin, özellikle kollajenin aşırı birikmesi sonucu doku mimarisini nihayetinde yok edebilen ve organ fonksiyon kaybına neden olabilecek ilerleyici doku remodelingine yol açan bir süreçtir. Fibroze neden olan süreçlerin başlatılmasında veya sürdürülmesinde büyük olasılıkla inflamasyon rol almaktadır. Enflamatuvar hücreler, sitokinler salgılayarak veya fibroblast metabolizmasını düzenleyen doğrudan hücre-hücre etkileşimleri yoluyla ECM üretimini etkileyebilir (3, 32).

Epitelyal hücrelerin, fibrozis gelişimi sırasında TGF β ve diğer büyüme faktörleri ve/veya sitokinlere yanıt olarak fibroblastlara ve miyofibroblastlara dönüşebileceği varsayılmaktadır (32). Fibroproliferatif süreçten sorumlu hücreler aktive miyofibroblastlardır. Bu hücreler, mezenkimal hücrelerin bir üyesi olup tip I ve tip III kollajen üretim artışı, aktive miyofibroblastların moleküler belirteci olan α -düz kas aktini (α -SMA) üretiminin başlaması, ECM yıkan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunun azaltılması gibi biyolojik fonksiyonları sergiler (27). Miyofibroblastlar, dokunun hücre dışı kompozisyonunu yeniden modelleme ve böylece fibroze yol açma yeteneğine sahip hücrelerdir (33).

KLİNİK SEYİR

SSc hastalarının %70'inin başlangıç şikâyeti Raynaud fenomeni olup sistemik hastalığın başlangıcından aylar-yıllar önce ortaya çıkabilir. Hastalar başlangıçta parmaklarda ve ellerde şişkinliğin yanı sıra artralji ve halsizlik gibi müphem şikayetlerle de başvurabilirler. Bazen de hastalık, cilt tutulumu veya gastroözofageal reflü, disfaji veya dispne gibi spesifik organ sistemi tutulumu ile ilgili şikayetlerle de ortaya çıkabilir (34).

Sistemik Skleroz Alt Tipleri

Sistemik skleroz; cilt, gastrointestinal sistem, akciğer, böbrek ve kalpte fibrozis ve vasküler obliterasyon ile karakterize jeneralize bir hastalıktır. Cilt tutulumu klinik belirteci

olsa da organ tutulumu prognostik öneme sahiptir. Hastalık klinik bulgulara göre diffüz kutanöz ve limitli kutanöz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (1).

a. Diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc)

SSc hastalarının 2/5'i diffüz kutanöz formda olup genellikle genç ya da orta yaşlı kadınları etkilemektedir. Aniden başlayan ellerde, yüzde ve ayakta şişme ve Raynaud fenomeni ile kendini gösterir. Bu bulgulardan 4-12 hafta öncesine kadar hasta tamamen sağlıklı ve aktiftir. Halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar yaygındır, belirgin güçsüzlük görülebilir. Cilt muayenesinde ciltte dolgunluk ve parmaklarda, ellerde, önkol ve kolda, yüzde, toraksta, abdomende, ayak parmaklarında, ayakta, baldırda ve bacakta kırışıklıkların kaybolduğu görülür. Bu yaygın cilt tutulumu 3 ila 12 ay arasında gelişir. El ve ayak parmakları siyahımsı ya da aşikâr şekilde siyanotik olabilir ve genellikle dokunmakla soğuktur. Poliartiküler, simetrik sinovit ve tenosinovit, tendonlarda friksiyon görülebilir. Bu hastalarda interstisyel akciğer hastalığı, oligürük renal yetmezlik, diffüz gastrointestinal hastalık ve miyokardiyal yetmezlik görülebilir. Yaklaşık %30 hastada antitopoizomeraz antikoru pozitif görülürken antisentromer antikor (ACA) negatiftir. Parmak ucu kapillerlerde dilatasyon ve kapiller yıkım görülür (1).

b. Limitli kutanöz skleroderma (lcSSc)

Bu gruptaki hastalar genellikle ileri yaş kadın hastalardır ve öncesinde 10-15 yıldır olan Raynaud fenomeni ve 5-10 yıldır parmaklarda, bazen de ellerde ve önkolda cilt sertliği ve eşlik eden yüz ve parmaklarda telanjiektazi bulunmaktadır. Cilt tutulumu el, yüz, önkol ve ayaklarla sınırlıdır ya da hiç görülmez. Özofageal motilite azalması, interstisyel akciğer hastalığı, biliyer siroz ve pulmoner hipertansiyon gelişimi yıllar ya da on yıllar alabilir. Genellikle hastalar bu hastalıkla yıllarca yaşar ve kanser gibi başka nedenlere bağlı ölürlür. ACA bu hastaların %70-80'inde pozitif görülür (1).

c. Lokalize skleroderma

Limitli morfea, lineer skleroderma ve jeneralize morfea olmak üzere üç formu bulunmaktadır (1). Limitli morfea, sıklıkla dermis ve bazen de pannikulusla sınırlı olan yüzeysel morfeadır. Sırt, üst ve alt ekstremiteler, kalça, yüz, boyun ve saçlı deriyi tutar. Lineer skleroderma dermis, subkutan doku, kas ve kemiği tutar. Ekstremiteler, yüz ve saçlı deride görülür ve sıklıkla çocukları ve adölesanları etkiler. Jeneralize sklerodermada ise tek bir plak

konfluent lezyon haline gelir ve iki ya da daha fazla anatomik bölge etkilenir. Başlangıcı sinsidir (35).

d. Overlap sendromlar

SSc'nin diğer bağ dokusu hastalıkları ile birlikte görülmesidir.

Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni ilk olarak 1862'de Fransız klinisyen Maurice Raynaud tarafından tanımlanmıştır (36).

Raynaud fenomeni parmakların, burun veya kulakların soğuk ya da strese maruziyeti sonucu meydana gelen epizodik solukludur; buna siyanoz ve akabinde eritem, kızarıklık, karıncalanma ve ağrı eşlik eder (1). SSc hastalarındaki vasküler disfonksiyonun genel ve progresif doğasını gösterir ve periferik arterlerin epizodik vazospazmı sonucu meydana gelmektedir. Histopatolojik olarak mikrosirkülasyon ve küçük kan damarı hasarının işaretidir (36, 37).

Vücudun etkilenen bölümü, küçük kan damarlarının vazokonstriksiyonu ile ilk olarak beyazlaşır (pallor), vazokonstriksiyona uğrayan damarlardaki kanda oksijen tükendiğinde mavileşir (siyanoz), en sonunda kan damarları genişler ve bölgeye yeniden kan akımı sağlanmasıyla kırmızıya döner. Her zaman aynı beyaz, mavi ve kırmızı dizisini takip eden bu renk değişimi döngüsü, Raynaud tanısı için karakteristiktir (36). Ancak bu trifazik renk değişimi yalnızca şiddetli hastalığı olanlarda görülmektedir (9).

Raynaud fenomeni, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer Raynaud, on vakadan dokuzunda görülür. Altta yatan başka bir hastalık bulunmamakta ve bu hastalarda Raynaud gelişiminin nedeni bilinmemektedir (36). Erken başlangıçlı olgularda (<40 yaş) genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülür (38). Sıklıkla ataklar simetrik olarak gerçekleşir ve her iki elin tüm parmakları ya da aynı parmakları etkilenir. Semptomlar sıklıkla daha hafiftir (36).

Sekonder Raynaud fenomeninde ise altta yatan skleroderma, sistemik lupus eritematosus (SLE), dermatomyozit gibi hastalıklar mevcuttur. Karpal tünel sendromu ya da beta blokerler, ergotamin, kemoterapi ilaçları, oral kontraseptifler ve vazokonstriksiyona neden olan ilaçlar gibi ajanların kullanımı da sekonder Raynaud fenomeninin diğer nedenleridir. Bu hastalar primer Raynaud ile aynı semptom ve belirtilere sahiptir ancak sıklıkla bu şikayetlerin ilk ortaya çıkışı 30 yaşından sonradır. Sekonder Raynaud genellikle daha ağırlıdır ve asimetrik tutulum yapar (36).

Cilt Tutulumu

Cilt tutulumunun yaygınlığı SSc alt tiplerini belirlemede majör kriterdir. Diffüz kutanöz SSc'de daha yaygın cilt tutulumu görülmekte, buna bağlı olarak daha ciddi iç organ tutulumu, kötü prognoz ve artmış morbidite görülmektedir.

Ciltteki kalınlık artışı, dermiste artmış kollajen ve hücreler arası matriks formasyonu ile mikrovasküler hasara ve inflamasyona bağlı gelişen ödem sonucunda meydana gelir. Ciltte kalınlaşmadan sonraki fazda cilt parlak, gergin ve cilt altı dokuya yapışık hale gelir. Son fazda ise cilt incelmış, atrofik ve alttaki dokuya sıkıca yapışiktır (39).

Deri sklerozu, genellikle ilk olarak parmaklarda ve ellerde gelişir ve SSc'nin en önemli özelliğidir. Parmaklarda ödem, genellikle SSc'nin erken kutanöz bir bulgusudur. Bundan sonra şişmiş parmakların derisi kalınlaşmaya başlar ve parmakların sklerozu (sklerodaktili) gelişir (18).

Ciltte kalınlık artışını değerlendirmede gold standart metot modifiye Rodnan cilt skorudur (mRCS). mRCS, cildin kalınlığını ve SSc'nin cilt tutulumu derecesini ölçmek için belirlenmiş 17 bölgeden oluşan ve her bölge için 0 ile 3 arasında puanlama ile değerlendirilen bir ölçüm aracıdır. Hastalık aktivitesini ve şiddetini yansıtır. Özellikle dcSSc'de cilt tutulumunun ve erken vakaların değerlendirilmesi için uygundur (40). İlk yıl mRCS \geq 35 olan hastaların, düşük olanlara göre belirgin artmış mortaliteye sahip olmalarına karşın bazı yüksek mRCS (\geq 35) sahip erken dcSSc vakalarında ciddi iç organ komplikasyonları gelişmeyebilir (39).

Lokal iskemi ve vasküler yetmezliğin bir sonucu olarak parmak uçlarında meydana gelen ağırlı dijital ülserler sık görülen bir komplikasyondur. Bu ülserlerin sekonder bakteriyel enfeksiyonu gangren, atrofi ve oto-amputasyona neden olabilir. Parmak uçlarında küçük ülserasyonlara bağlı gelişen dijital pitting skarlar da SSc hastalarında sık görülmektedir. Pitting skarlar eksojen travmaya bağlı parmak uçlarında ve proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerde görülen skarlardır (41).

SSc ile ilişkili tipik yüz özellikleri arasında telenjektaziler, gaga şeklinde bir burun ve ağız açıklığında azalma (mikrostomi) bulunur. Cilt kalınlaştıkça ve sertleştikçe hastanın yüzü ifadesiz, maske benzeri bir sertliğe ulaşır ve 'mumyalanmış' olarak görünür.

Kalsinozis, dokularda anormal kalsiyum birikimidir ve lcSSc'de yaygındır. Genellikle basınç noktaları üzerinde görülür. Ayrıca, kuru cilde bağlı kaşıntı ve eklem kontraktürleri de diğer cilt bulgularındandır (18).

Pulmoner Tutulum

SSc'li hastalarda pulmoner fonksiyon anormallikleri diffüzyon kapasitesinde azalma, restriktif anormallikler ve havayolu obstrüksiyonu olarak ortaya çıkar (42). SSc'nin pulmoner komplikasyonları olan interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner hipertansiyon, hastalığın en yaygın ölüm sebepleridir. İAH, inflamatuvar alveolit olarak başlar ve tedavi edilmezse restriktif ventilatuvar defekt (RVD) olarak kendini gösteren fibrozise kadar ilerler. Pulmoner hipertansiyon ise küçük ve orta çaplı damarları tutan bir damar hastalığıdır. (43).

Pulmoner hipertansiyon, primer olarak pulmoner damar anormalliklerine bağlı ya da kardiyak veya interstisyel akciğer tutulumuna sekonder olabilir. Birincisi izole pulmoner hipertansiyon (İPH) olarak kabul edilir ve genellikle limitli kutanöz SSc'de ve minimal pulmoner fibrozisi olan veya hiç olmayan hastalarda görülür. Ters olarak diffüz kutanöz SSc hastalarında pulmoner hipertansiyon ciddi pulmoner fibrozise bağlı gelişir, ancak bu nadirdir (44).

Diffüz kutanöz SSc formundaki hastaların yüksek bir yüzdesinde ve limitli kutanöz SSc'li hastaların ise oldukça düşük bir yüzdesinde, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ile benzer histolojik ve fizyolojik özelliklere sahip interstisyel akciğer hastalığı görülür (45). Hastalar genellikle asemptomatik olsalar da şiddetli pulmoner fibrozis gelişen hastalarda hastalığın ilk 2 yılında büyük oranda akciğer hacmi kaybı meydana gelir (46).

Anti-topoizomeraz I antikoru (anti-Scl-70), pulmoner fibrozis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (46). Anti-sentromer antikor (ACA) ise İAH için negatif prediktör iken, pulmoner hipertansiyonla ilişkili olan lcSSc içinse pozitif bir prediktördür (47).

Solunum fonksiyon testleri, özellikle FVC ve DLCO, SSc hastalarında akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için önemli parametrelerdir. Azalmış DLCO erken İAH için duyarlıdır, ancak aynı zamanda pulmoner hipertansiyonun da bir göstergesi olabilir. Hem FVC hem de DLCO, İAH gelişen SSc hastalarında prognostik faktörlerdir ve başlangıç DLCO ve FVC değerlerinin düşük olması mortalite ile ilişkilidir (48).

HRCT, SSc hastalarında İAH'nin tutulum paternini ve yaygınlığını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. HRCT'de görülen en yaygın patern nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSIP), ancak usual interstisyel pnömoni (UIP) de vakaların %25-40'ında görülebilir (48).

DLCO'da azalma, ileri yaş, diffüz hastalık ve pulmoner hipertansiyon ile ölüm riskinin artışı arasında ilişki saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyona sahip sklerodermalı hastalarda klinik semptomlar ortaya çıktığı andan itibaren median sağ kalım 12 ay gibi kısa bir süredir (49).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Ciltten sonra gastrointestinal sistem (GIS), SSc'nin en sık hedefidir ve hastaların %90'ından fazlasında görülebilir. Gastrointestinal tutulum; özofagus, mide, ince ve kalın bağırsağı etkileyebilir. Hem limitli hem de diffüz SSc formunda yaygındır (50, 51).

Şiddetli GIS tutulumu SSc hastalarının sadece %8'ini etkiler, ancak mortalite yüksektir. Ayrıca, malabsorpsiyon kötü bir prognostik faktördür ve hastaların bir kısmı total parenteral nütrisyona ihtiyaç duyabilir. SSc'nin GIS belirtileri sadece prognoz üzerinde değil, aynı zamanda yaşam kalitesi üzerinde de etkilidir. Birçok hasta asemptomatiktir ve genellikle ciddi komplikasyonlar meydana geldiğinde fark edilir (52).

En sık etkilenen bölge özofagus olup hastaların yaklaşık %90'ında tutulur ve ciltten sonra en sık etkilenen organdır. Klinik olarak, hastalar disfaji veya ciddi reflü semptomları ve mide yanmasından şikâyet edebilirler. Dispeptik yakınmalar, otonom nöropati ve gastrointestinal motilite bozukluklarına bağlı olarak gelişir. Sklerodermada özofagus motilite bozuklukları, düşük LES basıncı ve düşük amplitüdüli peristaltizm veya daha tipik olarak aperistaltizm ile karakterizedir. Komplikasyonları ise gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), peptik darlıklar ve Barrett özofagusudur (50, 51).

Mide ve ince bağırsak tutulumu olan hastalarda gecikmiş mide boşalması veya ince bağırsak hipomotilitesine bağlı mide bulantısı, kusma, abdominal şişkinlik ve gaz semptomları görülebilir. Kronik bağırsak psödo-obstrüksiyonu, bakteriyel aşırı çoğalma ve yetersiz beslenme, sklerodermada bulunan mide ve bağırsak motilite bozukluklarının temel sonuçlarıdır. Bu hastalarda ayrıca erken doyma, ishal, kabızlık ve ağrı gibi şikâyetler de görülebilir.

Skleroderma ayrıca kalın bağırsak ve kolon motilitesini de etkileyebilir. Klinik olarak, hastalarda ciddi kabızlık şikâyeti olabilir ve fekal impaksiyon, rektal prolapsus, megakolon ve divertikül görülebilir. Hastaların yarısından fazlasında ise anorektal problemler mevcuttur. Anorektal tutulum, iç anal sfinkterin rektal distansiyona yanıt olarak gevşememesi ile tanımlanmıştır (50).

Renal Tutulum

Progresif sistemik skleroz sıklıkla renal tutulumla ilişkilidir (53). SSc'de böbrek tutulumu genellikle klinik olarak sessizdir ve yavaşça böbrek yetmezliğine doğru ilerleyebilir (54). Yakın zamana kadar hastalığın en sık ölüm sebebiyken ACE inhibitörleri ile tedavi sonrası ölüm oranları dramatik olarak azalmıştır (55).

Skleroderma renal kriz (SRK), SSc seyri sırasında gelişen yeni başlangıçlı akselere hipertansiyon ve/veya hızlı progresse oligürik renal yetmezlik olarak tanımlanır. Malign hipertansiyon, hiperreninemi, azotemi ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Limitli kutanöz sklerodermalı hastaların sadece %1'inde skleroderma renal kriz gelişir. Öte yandan, diffüz kutanöz sklerodermalı hastaların %20'sinde SRK gelişebilmektedir. Anti-sentromer antikoru, renal krizli hastalarda nadiren pozitiftir. Anti-RNA polimeraz III antikoru SRK'yi öngörmeye prediktif değere sahiptir (55).

SRK, sıklıkla tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar ve haftalar ya da aylar içinde hızlı progresif renal yetmezliğe doğru ilerler. Klinik olarak baş ağrısına neden olabilen ciddi hipertansiyon, görme bozuklukları ve akut sol ventrikül yetersizliği görülür. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır, azotemi hızla ilerler ve idrar sedimenti aktiftir. Aşık proteinüri, mikroskobik hematüri ve granuler silendirler görülebilir (56).

Kardiyak Tutulum

SSc hastalarının %15-35'inde kardiyak belirtiler görülebilir. Hem lcSSc hem de dcSSc hastalarını etkileyebilir, ancak dcSSc'de daha sık görülmektedir. Bu hastaların çoğunda kardiyak bulgular subklinik olarak kalabilir. Ancak klinik olarak belirgin olduğunda, kardiyak tutulum çok kötü prognoza sahiptir (57-59).

SSc'nin kardiyak tutulumu primer hastalığın doğrudan sonucu olarak gerçekleşebilir ve miyokard, iletim sistemi, perikard ve daha az sıklıkla kalp kapakçıklarını etkileyebilir. Bunun sonucu olarak perikardiyal efüzyon, aritmiler, iletim defektleri, kapak yetmezliği (nadir durumlarda), miyokardiyal iskemi, miyokardiyal hipertrofi ve kalp yetmezliği meydana gelebilir (57, 60). Ayrıca kardiyak tutulum, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), interstisyel akciğer hastalığı ve renal patolojilere bağlı sekonder bir fenomen olarak da gelişebilir (60). Pek çok çalışmada SSc hastalarında dal bloğundan tedavi gerektiren aritmilere, kardiyomegali, diastolik disfonksiyon ve anormal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna kadar çeşitli kardiyak problemler görülebildiği bildirilmiştir (59).

dcSSc hastalarının %15'inde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve konjestif kalp yetersizliği semptomları ile kendini gösteren kardiyomiyopati, semptomatik perikardit (perikardiyal ağrı), kardiyak dekompanseasyon ve tedavi gerektiren aritmi gelişebilir. Ciddi kardiyak tutulum gelişen hastalarda bu durumun hastalık başlangıcının ilk 3 yılında gelişme olasılığı yüksektir (59). Semptomatik kardiyomiyopatisi olan hastalar en kötü prognoza sahip gruptur (46).

SSc'li hastalardaki mortalitenin %14'ü miyokardiyal hastalıklara (aritmler, sol veya sağ kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve perikardit) bağlı ve %2'si kardiyovasküler hastalıklara (SSc ile ilişkili olmadığı düşünülen) sekonder olarak gelişmektedir. SVT ve VT dahil ventriküler ektopik aktiviteler artmış mortalite ile ilişkilidir. Diastolik disfonksiyon ise mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (59).

Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Kas-iskelet sistemi tutulumunun en yaygın klinik özelliği artraljidir. Artrit, fleksiyon kontraktürleri, rijidite (çoğunlukla parmakları, bilekleri ve ayak bileklerini etkileyen), proksimal kas güçsüzlüğü (esas olarak omuz ve kalçada) ve tendon kılıfı tutulumu da görülebilir. SSc'de kas tutulumu miyopati ya da miyozit ile de kendini gösterebilir (61).

SSc'li hastaların %28'inde eklem tutulumu görülmektedir. dcSSc alt tipinde daha yaygındır ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Eklem kontraktürü ve ankiloza dönüşüm, SSc'nin ayırt edici özelliğidir ve fonksiyonel kısıtlılık meydana getirir.

Tendonlarda friksiyon da bu hastalarda yaygın olup SSc için spesifik bir bulgudur. Diffüz kutanöz alt tipinde ve hastalığın erken döneminde daha yaygın olarak görülür (62).

LABORATUVAR BULGULARI

SSc'de anemi sık görülen bir bulgu olup kronik hastalık anemisi, renal hastalığa bağlı anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemi veya demir eksikliği anemisi şeklinde görülebilmektedir. Demir eksikliği anemisinin en sık nedeni özellikle mukozal telanjiektazilere bağlı gastrointestinal kanamalardır (63, 64).

Lökosit sayısı genellikle normalken lökositoz ileri skleroderma ve viseral tutulum ile koreledir. Trombositoz SSc'li hastalarda prognostik değere sahiptir. Ayrıca C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) da SSc hastalarında artmıştır (63).

Sistemik sklerozda, hastaların % 95'inden fazlasında otoantikolar pozitif görülür (65). Anti-Scl-70, diffüz sklerodermalı hastalarda daha sıklıkla görülür ve interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkilidir. Anti-sentromer antikor (ACA) ise limitli skleroderma ile kuvvetli ilişkilidir, dijital nekroz ve pulmoner hipertansiyon bu hastalarda daha sık görülür. Hastaların sadece %1'inden azında birden fazla SSc'ye özgü antikor bulunur.

Diğer SSc ile ilişkili otoantikollardan anti-Th/To lcSSc'de sık görülmekteyken anti-RNA polimeraz III dcSSc'de görülür. Anti-U3 RNP ve anti-Th/To ile pulmoner hipertansiyon ve anti-RNA polimeraz III ile renal kriz ilişkilidir. Ancak bu otoantikolların prognozla ilişkisi saptanamamıştır (66, 67).

TANI VE SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

SSc sınıflandırması için 1980’de American College of Rheumatology (ACR) tarafından iki majör, üç minör kriterden oluşan sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Ancak bu kriterlerin doku hasarını göstermede yetersiz kalması ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle 2013 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu yeni kriterler bir majör ve yedi minör kriterden oluşmaktadır ve duyarlılığı %91, özgüllüğü %92’dir (68). ACR/EULAR 2013 sınıflandırma kriterleri ve öge/alt öge tanımlamaları Tablo 1 ve 2’de verilmiştir.

Tablo 1. ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz (SSc) sınıflandırma kriterleri

Öge	Alt-öge(ler)	Puan
Her iki metakarpofalangeal eklemin proksimaline kadar uzanan cilt kalınlaşması (yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ödemli parmaklar	2
	Sklerodaktili (4 metakarpofalangeal eklemin distalinde, ancak proksimal interfalangeal eklemlerin proksimalinde)	4
Parmak ucu lezyonları (sadece daha yüksek puan sayılır)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telanjiyektazi	-	2
Anormal kapilleroskopi	-	2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akciğer hastalığı (maksimum skor 2)	Pulmoner arteriyel hipertansiyon	2
	İnterstisyel akciğer hastalığı	2
Raynaud fenomeni	-	3
SSc ile ilişkili otoantikörler (antisentromer, anti-topoizomeraz I [anti-Scl-70], anti-RNA polimeraz III) (maksimum skor 3)	Antisentromer	3
	Antitopoizomeraz I	
	Anti-RNA polimeraz III	

*Bu kriterler bir SSc çalışmasına dahil edilmesi düşünülen tüm hastalar için geçerlidir. Kriterler, parmakların korunduğu deri kalınlaşması olan hastalar veya kliniğini daha iyi açıklayan skleroderma benzeri başka bir hastalığı olan (ör, nefrojenik sklerozan fibrozis, jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, sklerödem diabetikorum, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiri, liken skleroz, greft-versus-host hastalığı, diyabetik keriyootropati) hastalar için geçerli değildir.

* Toplam puan, her bir kategorideki maksimum puanın toplamı ile belirlenir. Toplam puanı ≥ 9 olan hastalar kesin SSc olarak tanımlanır.

Tablo 2. ACR/EULAR SSc Sınıflandırmasındaki öge/alt ögelerin tanımlamaları

Öge	Tanımlama
Cilt kalınlaşması	Yaralanma, travma vb. sonrası gelişen skarlaşma nedeniyle olmayan cilt kalınlaşması veya sertleşmesi
Ödemli parmaklar	Parmakların yumuşak doku kitlesinde, eklem kapsülünün normal sınırlarının ötesine uzanan diffüz ve genellikle çukurlaşma göstermeyen artışı. Normal parmaklar, dijital kemik ve eklem yapılarının konturlarını izleyen dokularla distale doğru sivrileşir. Ancak parmakların şişmesi bu konturları yok eder. İnflamatuvar daktilit gibi diğer nedenlere bağlı değildir.
Parmak ucu ülserleri ve pitting skarlar	Travmaya bağlı olduğu düşünülmeyen, proksimal interfalangeal eklemlerde veya distalinde ülser veya skarlardır. Dijital pitting skarlar, travma veya eksojen nedenlerden ziyade, iskemi sonucu parmak uçlarda meydana gelen çukurlaşmış bölgelerdir.
Telanjiyektazi	Telanjiyektaziler, basınçla solan ve basınç ortadan kalktığında yavaşça dolan gözle görünür makuler dilate yüzeyel kan damarlarıdır. Skleroderma benzeri paternde telanjiyektaziler, yuvarlak ve iyi sınırlıdır. Ellerde, dudaklarda, ağız içinde bulunan ve/veya büyük mat benzeri telanjiyektazilerdir. Santral arteriol ile hızla dolan spider anjiomalardan ve dilate yüzeyel damarlardan ayırt edilebilir.
SSc ile uyumlu anormal kapilleroskopi paterni	Tırnak yatağındaki, prekapiller kanamalar olsun ya da olmasın genişlemiş kapillerler ve/veya kapiller kayıplardır. Kütikülde de görülebilir.
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Standart tanımlara göre sağ kalp kateterizasyonu ile teşhis edilen pulmoner arteriyel hipertansiyon
İnterstisyel akciğer hastalığı	Konjestif kalp yetmezliği gibi başka bir nedene bağlı olmayan, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi veya göğüs radyografisinde en belirgin olarak akciğerlerin bazalarında görülen veya oskültasyonda “Velcro” rallerin duyulduğu pulmoner fibrozistir.
Raynaud fenomeni	Hastanın kendisi tarafından ifade edilen ya da bir hekim tarafından bildirilen, soğuğa ve emosyonel strese yanıt olarak gelişen el ve sıklıkla ayak parmaklarında solukluk, siyanoz ve/veya reaktif hiperemiyi içeren en az 2 fazlı renk değişikliğidir; genellikle tek fazlı solukluktur.
SSc ile ilişkili otoantikörler	Antisentromer antikor veya antinükleer antikor testinde görülen sentromer paterni, anti-topoizomeras I antikoru (anti-Scl-70 antikor olarak da bilinir) veya anti-RNA polimeraz III antikorunun yerel laboratuvar standartlarına göre pozitif olmasıdır.

HASTALIK ŞİDDETİ ve HASTALIK AKTİVİTESİ

Hastalık şiddeti, hastalığın organ fonksiyonu üzerindeki toplam etkisidir. Geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz bileşenlere sahiptir. Hasar, hastalık şiddetinin geri dönüşümsüz komponentidir. Aktivite ise geri dönebilen hastalık şiddeti bileşenidir. Aktivite gelecekte herhangi bir hasara neden olmayabilir, az bir hasarla sonuçlanabilir ya da tamamen hasara dönüşebilir (13).

Hastalık aktivitesi, hastalık sürecinin zaman içinde değişen ve ilaç tedavisi altında veya kendiliğinden geri dönüşümlü olabilen yönünü yansıtır. European Scleroderma Study Group (EScSG) tarafından aktif ve inaktif hastalığı ayırt edebilmek için on kriterden oluşan

ve toplam aktivite indeksi olan 10 puan üzerinden değerlendirilen bir kriter seti belirlenmiştir (Tablo 3) (14).

Hastalık şiddetinin değerlendirilebilmesi için ise Medsger ve arkadaşları tarafından dokuz organ sistemini içeren ve her organ sistemi için 0’da 4’e kadar puanlama yapılabilen bir şiddet skalası geliştirildi (Tablo 4) (13).

Tablo 3. EScSG aktivite indeksi

Kriter	Puan
Modifiye Rodnan Cilt Skoru >14	1.0
Sklerödem	0.5
Delta-cilt	2.0
Dijital nekroz	0.5
Delta-vasküler	0.5
Artrit	0.5
DLCO <%80	0.5
Delta kalp+Akciger	2.0
ESR>30mm/sa	1.5
Hipokomplementemi	1.0
Toplam maksimum hastalık aktivite indeksi	10.0

Tablo 4. Başlangıç SSc şiddet skalası

Organ sistemi	0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (ciddi)	4 (son dönem)
Genel	Kilo kaybı <%5 Hb>12,3	Kilo kaybı %5- 9,9 Hb 11-12.2	Kilo kaybı %10- 14,9 Hb 9,7-10,9	Kilo kaybı %15- 19,9 Hb 8,3-9,6	Kilo kaybı >%20 Hb<8,3
Periferik Vasküler	Reynoud yok ya da vasodilatatör ihtiyacı yok	Vasodilatatör ihtiyacı bulunan Raynaud	Dijital pitting skar	Dijital ülser	Dijital gangren
Cilt Eklem/Tendon	TSS 0 Parmak avuç mesafesi 0-0,09cm	TSS 1-14 Parmak avuç mesafesi 1-1,9cm	TSS 15-29 Parmak avuç mesafesi 2-3,9cm	TSS 30-39 Parmak avuç mesafesi 4-4,9cm	TSS >40 Parmak avuç mesafesi >5cm
Kas	Normal proksimal kas gücü	Hafif proksimal güçsüzlük	Orta proksimal güçsüzlük	Ciddi proksimal güçsüzlük	Destekli hareket
GIS	Normal özofagogram, normal ince barsak	Distal özofageal hipoperistaltizm ince barsak anormallikleri	Bakteriyal aşırı çoğalma için antibiyoterapi gereksinimi	Malabsorbsiyon sendromları, psödo-obstriksiyon epizodları	Aşırı beslenme gerekli
Akciğer	DLCO>%80 FVC>%80 PAB<35mmHg AC grafisinde fibrosiz yok	DLCO %70-79 FVC %70-79 PAB 35-49mmHg Bazallerde ral AC grafisinde fibrosiz	DLCO %50-69 FVC %50-69 PAB 50-64mmHg	DLCO <%50 FVC <%50 PAB >65mmHg	Oksijen ihtiyacı
Kalp	EKG normal EF>%50	EKG'de iletim defekti EF %45-49	EKG aritmik EF %40-44	Tedavi gerektiren aritmi EF %30-40	Konjestif kalp yetmezliği EF<%30
Böbrek	Skleroderma renal kriz öyküsü yok ve kre<1,3mg/dl	Skleroderma renal kriz öyküsü ve kre<1,5mg/dl	Skleroderma renal kriz öyküsü ve kre<1,5-2,4mg/dl	Skleroderma renal kriz öyküsü ve kre<2,4-5mg/dl	Skleroderma renal kriz öyküsü ve kre>5mg/dl ya da diyaliz ihtiyacı

TEDAVİ

SSc, klinik olarak kompleks ve heterojen olmasından ötürü tedavi edilmesi zor bir hastalıktır. SSc hastalarının tedavisi yalnızca farmakolojik tedaviden ibaret değildir. Bu hastalığın yönetimi aynı zamanda hastalığın erken tanısı, iç organ tutulumunun erken belirlenmesi, yeni organ komplikasyonları gelişme ve hastalığının kötüye gitme riski olan hastaların tanınması ve farmakolojik olmayan tedavileri de içerir (69).

SSc tedavisi tutulan organa ve klinik bulgulara yönelik olup hasarı önlemek adına tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak gereklidir ve her organa yönelik farklı tedavi seçenekleri mevcuttur (70).

Raynaud Fenomeninde Tedavi

SSc hastalarında soğuktan ve stresten kaçınmak, sigaradan uzak durmak gibi farmakolojik olmayan tedavilere rağmen Raynaud fenomeni (RP) hala semptomatikse (ağrı, hareket kısıtlılığı gibi) ve hasta haftada en az beş atak yaşıyorsa farmakolojik tedaviye başlanır (71, 72).

Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistlerinden olan nifedipin ve Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri Raynaud fenomeninin (RP) sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistleri, özellikle oral nifedipin, SSc ile ilişkili RP için ilk basamak tedavi olarak tercih edilir.

Şiddetli RP olan ve/veya kalsiyum kanal blokerlerine yanıtı olmayan hastalarda PDE-5 inhibitörleri de tedaviye eklenebilir. Ayrıca şiddetli RP atakları yaşayan hastalarda atakların sıklığını ve şiddetini azaltan diğer bir ilaç olan intravenöz ilioprost da oral ilaçlardan sonra tedavide kullanılabilir. Bir serotonin spesifik geri alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin de oral vazodilatörleri tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak yer alabilir (69). Ayrıca aspirin, statin ve topikal nitratlar da RP tedavisinde kullanılabilir. Şiddetli RP vakalarında selektif sympatektomi uygulanabilir (70).

Dijital Ülserlerin Tedavisi

Intravenöz iloprost, SSc hastalarında dijital ülserlerin (DU) iyileşmesinde etkilidir. Ağır vakalarda oral vazodilatör (ör: nifedipin) ile intravenöz iloprost kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır. PDE5 inhibitörleri de dijital ülserlerin iyileşmesine katkıda bulunmakta, bir endotelin reseptör antagonisti (ERA) olan bosentan ise yeni DU oluşumunu engellemektedir. Kalsiyum kanal blokerleri, PDE-5 inhibitörleri veya iloprost tedavisine rağmen, çoklu ülseri olan hastalarda yeni DU sayısının azaltılması için Bosentan tedaviye eklenebilir (69).

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

SSc ile ilişkili PAH tedavisinde bazı ERA'lar (ambrisentan, bosentan ve macitentan) kullanılabilir. Özellikle bosentan, PAH hastalarının serumunda sıklıkla yüksek bulunan endotelinin inhibe edilmesini sağlar. PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) veya çözünür bir guanilat siklaz stimülatörü olan riociguat da SSC'ye bağlı PAH'da kullanılabilen ajanlardır. Sildenafil bir vazodilatör olan nitrik oksit miktarını artırarak etki etmektedir.

Prostasiklin analogları (iloprost, treprostinil ve epoprostenol) ise pulmoner vasküler entotelin yeteri kadar karşılamadığı prostasiklini sağlar ve yine PAH tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır. Şiddetli ve diğer tedavilere dirençli PAH olan hastalarda

intravenöz epoprostenol kullanılması hastaların egzersiz kapasitesini, fonksiyonel durumunu ve hemodinamik ölçümlerini iyileştirebilmektedir. Bu ilaçlardan bosentan ve epoprostenolün SSc'ye bağlı PAH'ta sağkalımı arttırabildiği gösterilmiştir (17, 69).

Ayrıca şiddetli veya progresif PAH vakalarında, PAH'a özgü farklı ilaçlarla kombinasyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (69). Son dönem PAH bulunan seçilmiş hastalarda ise akciğer nakli (bazen kalp nakli ile birlikte) uygulanabilmektedir (70).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi

SSc'de interstisyel akciğer hastalığının (İAH) tedavisi, indüksiyon ve idame fazlarından oluşmaktadır. Özellikle progresif İAH olan hastalarda siklofosamid hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir (69). Ancak idame tedavisinde birinci basamakta mikofenolat mofetil (MMF), siklofosamidin yerini almıştır. Azatiopurin, hastalığın idame tedavisinde kullanılabilen bir diğer ajandır. Hem indüksiyon, hem de idame fazında steroidler de tedaviye eklenebilmektedir (71). Ayrıca rituximab da kurtarma tedavisi olarak SSc'ye bağlı İAH'de kullanılabilir (70).

İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda interferon gama'nın istirahat ve egzersizde toplam akciğer kapasitesi ve kandaki oksijen basıncı üzerine pozitif bir etkisi olduğu bildirilmiştir (17).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), SSc hastalarında akciğer fonksiyonunda stabilizasyon sağlayabilmekte ve sağkalımı arttırabilmektedir. HKHN, hızlı ilerleyen ve organ yetmezliği riski altında olan SSc'li seçilmiş hastaların tedavisi için uygun bir seçenektir. Ancak tedaviye bağlı yan etkiler ve mortalite riski yüksek olduğundan, bu tür tedavi için hastaların dikkatli seçimi ve tıbbi ekibin deneyimi çok önemlidir (69).

Cilt Tutulumunun Tedavisi

Metotreksat, diffüz sklerodermanın erken döneminde cilt tutulumunun tedavisi için kullanılabilir ve Rodnan cilt skorunda iyileşme sağlayabilmektedir. Ancak metotreksatın diğer organ tutulumlarına yönelik belirgin bir etkisi saptanamamıştır (69). Ayrıca MMF ve intravenöz siklofosamid de cilt tutulumunda kullanılabilen diğer ajanlardır. Tedaviye yanıtız hastalarda HKHN seçilmiş hastalara uygulanabilir (70).

Renal Kriz Tedavisi

ACE inhibitörleri SSc'ye bağlı renal kriz (SRK) tedavisinde sağ kalımı arttırabildiği için böbrek tutulumu gelişen hastalarda ivedilikle yüksek doz ACE inhibitörleri tedaviye

eklenmekte ve uzun dönem tedaviye devam edilmektedir. Ancak SRK riskini azaltmak için ACE inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir. SRK gelişen SSc hastalarında sadece hipertansiyonun hızlı kontrolünü sağlamak için tedaviye kalsiyum kanal blokerleri ya da anjiotensin reseptör blokeri (ARB) eklenmesi önerilmektedir (69, 71).

Glukokortikoidlerin kullanımının SRK riskini arttırabilmesinden ötürü bu hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın izlenmesi gerekmektedir (69).

Gastrointestinal Sistem Tutulumun Tedavisi

SSc ile ilişkili gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisinde, özofagus ülser ve darlıklarının önlenmesi amacıyla proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli PPI tedavisi intestinal emilimi azaltarak ve enfeksiyon riskini arttırarak nutrisyonel eksikliklere yol açabilir. Semptomatik motilite bozukluğu (disfaji, GÖRH, erken doyma, şişkinlik, psödo-obstrüksiyon, vb.) varlığında ise prokinetik ilaçlar (metoklopramid, domperidon, eritromisin, oktrotid gibi) tercih edilmektedir.

SSc hastalarında ince bağırsakta semptomatik bakteriyel aşırı çoğalma için dönüşümlü antibiyotik tedavisi uygulanabilmektedir. Bu amaçla kinolonlar, amoksisilin-klavulanik asit, metronidazol, neomisin veya doksisisiklin gibi hem aerobik hem de anaerobik enterobakterilere karşı aktivite gösteren bir veya daha fazla geniş spektrumlu antibiyotiğin ampirik tedavisi uygulanmaktadır (69). SSc'ye bağlı malabsorbsiyon durumunda ise hiperalimentasyon uygulanabilir (71).

İnflamatuvar Artrit Tedavisi

SSc'ye bağlı inflamatuvar artritlerde metotreksat ve hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Ayrıca düşük dozda ve kısa süreli glukokortikoidler de ikinci basamak tedavide uygulanabilmekte, kontrendike durum yoksa non steroid antiinflamatuvar ilaçlar da tercih edilebilmektedir. Bu tedavilere yanıt alınamayan durumlarda rituksimab ve tocilizumab gibi biyolojik ajanlar da inflamatuvar artrit tedavisine eklenebilir (70).

PROGNOZ

SSc mortalitesi yüksek bir hastalıktır ve normal popülasyona göre SSc hastalarında ölüm oranı dört kat artmıştır (73).

Farmakolojik tedavilerle renal kriz ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gibi komplikasyonların gidişatının değiştirilmesi sebebiyle ölüm nedenleri zamanla değişmiştir (74). SSc ile ilişkili ölümlerin en sık nedeni kalp-akciğer tutulumudur (İAH ve PAH). SSc'ye

bağlı diğer başlıca ölüm nedenleri ise gastrointestinal tutulum, miyokard tutulumu ve renal krizdir. SSc'ye bağlı olmayan ölüm nedenlerinin başında iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gelmektedir. Malignite ve immünsüpresif tedavilerin kullanımının artması nedeniyle sepsis de SSc'ye bağlı olmayan sık bir ölüm sebebidir (75).

SSc hastalarında sağ kalım erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür. Ayrıca dcSSc hastalarında lcSSc hastalarına göre daha düşük sağ kalım gözlenmektedir (75). Akciğer tutulumu, miyokard tutulumu, perikardiyal efüzyon, renal kriz, dijital ülser, serebrovasküler hastalık varlığı, eşlik eden malignite bulunması ve tanı yaşının 60 yaş üstü olması sağ kalımda azalma ile ilişkilidir (75, 76).

SSc'nin prognozu esas olarak kardiyovasküler, pulmoner ve böbrek bulgularının ciddiyeti ile ilişkili olan cilt tutulumunun derecesine bağlıdır (67). SSc'deki kötü prognostik faktörler arasında akciğerde restriktif patern, $FVC < \%70$ olması, PAH, tanı anında eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) artmış olması, proteinüri ve renal kriz bulunmaktadır (73, 74). PAH mortalite için en güçlü bağımsız risk faktörüdür (75).

Pulmoner fibrozisli hastalarda nadiren pozitif saptanan ACA antikoru iyi prognostik gösterge olup tersine antitopoizomeraz-I antikoru dcSSc ve pulmoner fibrozisli hastalarda bulunmakta olup kötü prognozla ilişkilidir (76).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan 50 sistemik skleroz tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı (Ek 1).

Bu çalışmaya 18 yaş ve üzerinde olan, 2013 American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre 9 ve üzerinde puan almış sistemik skleroz tanılı hastalar dahil edildi. Eşlik eden malignitesi bulunan ve enfektif süreçte olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar ve radyoloji sonuçları, solunum fonksiyon testi ve ekokardiyografi raporları, komorbid hastalıkları ve ilaç tedavilerine ilişkin verileri hasta dosyaları, hastane otomasyon sistemi incelemeleri ve hastalar ile yüz yüze görüşmelerden elde edildi. Hastalar LeRoy ve arkadaşları tarafından belirlenen kriterlere göre diffüz skleroderma ve limitli kutanöz skleroderma olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Cilt fibrozisinin derecesi ve yaygınlığı modifiye Rodnan cilt skoru (mRCS) kullanılarak değerlendirildi. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) tipik görünüm varlığı, pulmoner arteryal hipertansiyon (PAH) ise ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg üzerinde olması ile tanımlandı. Hastalık aktivitesi European Scleroderma Study Group (EScSG) tarafından geliştirilen aktivite skorlaması, hastalık şiddeti ise Medsger ve ark. tarafından geliştirilen skorlama ile hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS ver. 25 (Chicago, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım sergileyenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılım sergilemeyenlerde ortanca ve min-max değerleri ile belirtildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Kategorik verilerin kıyaslanmasında Bonferroni ile düzeltilmiş ki-kare ve z-testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ile iki alt grubu bulunan kategorik verilerin kıyaslanmasında normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi, normal dağılım gösterenler için t-testi uygulandı. İki'den fazla alt grubu bulunan kategorik verilerle sürekli verilerin kıyaslanmasında normal dağılım gösterenler için ANOVA, normal dağılım

göstermeyenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım gösterenler için Pearson, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon testleri uygulandı. Elde edilen verilerdeki karıştırıcı etkiyi ortadan kaldırmak amacıyla multiple regresyon analizleri yapıldı. Çıktı değişken sürekli ise multiple lineer, kategorik ise multiple lojistik regresyon modelleri oluşturuldu.

Tüm analizlerde p değeri 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya 43 kadın (%86), 7 erkek (%14) olmak üzere toplamda 50 sistemik skleroz hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $57,3 \pm 13,3$ yıl, tanı süresi 7 (0,5-25) yıl idi. Hastaların 29 (%58)'u limitli, 21 (%42)'i diffüz skleroderma hastası idi.

Hastaların 46 (%92)'sında Raynaud bulgusu mevcuttu. Pulmoner hipertansiyon 24 (%48), interstisyel akciğer hastalığı 24 (%48) hastada saptandı. PAB ortanca değeri 25 (15-93)mmHg, DLCO ortanca değeri %69 (15-191), FVC ortalama $83,4 \pm 22,1$ olarak hesaplandı. Hastaların EF'si ortanca %60 (40-70) idi. Hastaların 2 (%4) tanesinde renal kriz öyküsü mevcutken diyalize girmekte olan hasta yoktu. GIS tutulumu 39 (%78) hastada mevcuttu. 16 (%32) hastada kilo kaybı görülmüş olup hastaların ortanca kilo kaybı 0 (0-22) idi. Fleksiyonda parmak-avuç mesafeleri 0 (0-7) cm idi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 5 ve 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Skleroderma hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Özellik		Toplam (n=50)	Limitli SSc (29, %58)	Diffüz SSc (21, %42)
Cinsiyet	Kadın, n (%)	43 (%86)	26 (%90)	17 (%81)
	Erkek, n (%)	7 (%14)	3 (%10)	4 (%19)
Yaş, yıl (min-max)		59 (22-86)	57 (22-86)	62 (35-74)
Tanı süresi, yıl (min-max)		7 (0,5-25)	6 (0,5-19)	7 (0,5-25)
Sigara	Hiç içmemiş, n (%)	29 (%58)	16 (%69)	13 (%81)
	Eski içici, n (%)	4 (%8)	2 (%9)	2 (%13)
	Aktif içici, n (%)	6 (%12)	5 (%22)	16 (%6)
Pulmoner HT		24 (%48)	11 (%39)	13 (%65)
Akciğerde fibrozis		24 (%48)	7 (%25)	17 (%81)
GIS tutulumu		39 (%78)	20 (%69)	21 (%90)

Tablo 6. Klinik bulgular

Klinik bulgu	Toplam (n=50)	Klinik bulgu	Toplam (n=50)
Raynaud	46 (%92)	Puffy ödem	3 (%6)
Sklerödem	30 (%60)	Telanjiektazi	22 (%44)
Sklerodaktili	26 (%52)	Konstitüsyonel semptomlar	23 (%46)
Dijital nekroz	4 (%8)	Kilo kaybı	16 (%32)
Dijital pitting skar	27 (%54)	Proksimal kas güçsüzlüğü	19 (%38)
Dijital ülser	10 (%20)	Dispne	15 (%30)
Dijital gangren	1 (%2)	Oksijen ihtiyacı	4 (%8)
Sicca	26 (%52)	Plevrit	3 (%6)
Artrit/sinovit	5 (%10)	Perikardit	2 (%4)
Tendinit	0 (%0)	Aritmi	6 (%12)
Nöropati	3 (%6)	Konjestif kalp yetmezliği	0 (%0)
Kontraktür	4 (%8)	Renal kriz	2 (%4)

Modifiye Rodnan cilt skoru (mRCS) ortanca 10 (5-23) olarak hesaplandı. EScSG hastalık aktivite puanı ortalama $2,63 \pm 1,67$, Medsger hastalık şiddet puanı ortalama $9,23 \pm 4,36$ idi.

35 (%70) hastada ASA, 32 (%64) hastada PPI, 40 (%80) hastada KKB, 10 (%20) hastada Bosentan, 1 (%2) hastada sildenafil, 20 (%40) hastada steroid, 26 (%52) hastada immünsüpresif ilaç (azatiopurin, mikofenolat mofetil, rituximab ve siklofosfamid) kullanımı mevcut idi.

Komorbid hastalıklardan diyabetes mellitus 7 (%14) hastada, hipertansiyon 20 (%40) hastada, kronik böbrek hastalığı 6 (%12) hastada, hiperlipidemi 6 (%12) hastada, aterosklerotik kalp hastalığı 6 (%12) hastada, astım 2 (%4) hastada görülmekteydi. Kalp yetersizliği bulunan hasta mevcut değildi.

LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların lökosit sayısı $7052 \pm 1784 / \text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4350 (300-10900) / \text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1752 \pm 747 / \text{mm}^3$, Hb değeri $12,14 \pm 1,38 \text{gr/dl}$, trombosit sayısı

264023±63521/mm³, eozinofil sayısı 100 (0-800) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400) /mm³ olarak tespit edildi hastaların laboratuvar bulguları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Laboratuvar bulguları

Birim	Laboratuvar değeri
WBC	7052±1784/mm ³
Nötrofil	4350 (300-10900) /mm ³
Lenfosit	1752±747/mm ³
Hb	12,14±1,38gr/dl
Trombosit	264023±63521/mm ³
Eozinofil	100 (0-800) /mm ³
Monosit	600 (300-1400) /mm ³
Bazofil	0 (0-100) /mm ³
MCV	85,6 (62-104) fL
RDW	%15,1 (13,1-21,4)
MPV	9,1 (7,6-11,7) fL
CRP	0,39 (0,30-20,30) mg/dL
Sedimentasyon	22 (3-66) mm/sa
C3	113 (79,9-204) mg/dL
C4	20,2 (7,1-53,1) mg/dL
Albümin	3,94±0,42 mg/dL
Kreatinin	0,69 (0,3-3,13) mg/dL
eGFR	99,6 (18-135) ml/dk

Hastaların 47 (%94)’sinde ANA pozitif, 3 (%6)’ünde ise negatifti. Anti-sentromer antikor pozitif olan hasta sayısı 35 (%70), negatif hasta sayısı 15 (%30) idi. Anti-scl70 antikor ise 20 (%40) hastada pozitifken, 30 (%60) hastada negatifti. 5 (%10) hastada anti-SSA, 1 (%2) hastada anti-SSB, 2 (%4) hastada anti-Sm, 2 (%4) hastada anti-Ro52, 1 (%2) hastada anti-PM-Scl, 1 (%2) hastada anti-Sm-RNP pozitif saptandı.

DEMOGRAFİK VERİLER VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Hastaların yaşı ile Hb arasında negatif korelasyon saptandı Tanı süresi ile MCV arasında negatif, RDW arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (tablo 8’de verilmiştir).

Hastaların cinsiyetleri ile hemogram parametreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 9’da verilmiştir).

Tablo 8. Laboratuvar bulguları ile yaş ve tanı yaşı korelasyonları

Hemogram parametreleri		Yaş	Tanı yaşı
WBC	rho	0,062	0,199
	p değeri	0,667	0,167
Nötrofil	rho	0,009	0,198
	p değeri	0,950	0,168
Lenfosit	rho	-0,028	0,015
	p değeri	0,850	0,915
Eozinofil	rho	0,135	0,180
	p değeri	0,350	0,210
Monosit	rho	0,121	0,124
	p değeri	0,403	0,392
Bazofil	rho	-0,063	0,034
	p değeri	0,663	0,815
Hemoglobin	rho	-0,306	-0,158
	p değeri	0,031	0,275
MCV	rho	0,134	-0,331
	p değeri	0,352	0,019
RDW	rho	0,032	0,488
	p değeri	0,823	<0,001
Trombosit	rho	0,038	0,090
	p değeri	0,793	0,534
MPV	rho	-0,230	0,122
	p değeri	0,109	0,399
NLR	rho	0,068	0,027
	p değeri	0,638	0,853
MLR	rho	0,115	0,083
	p değeri	0,428	0,567
ELR	rho	0,161	0,184
	p değeri	0,264	0,202

Tablo 9. Hemogram parametreleri ve cinsiyet

Hemogram parametreleri	Kadın	Erkek	P değeri
WBC	7250±1461/mm ³	6175±2193/mm ³	0,827
Nötrofil	4700±1395/mm ³	3175±1307/mm ³	0,459
Lenfosit	1500 (200-4200) /mm ³	2000 (1600-2500) /mm ³	0,891
Eozinofil	100 (0-800) /mm ³	350 (0-700) /mm ³	0,913
Monosit	600 (300-1400) /mm ³	550 (300-800) /mm ³	0,913
Bazofil	0 (0-100) /mm ³	-	0,476
Hemoglobin	12,08±1,34gr/dl	13,7±1,66	0,806
MCV	85,1 (70,7-104)fL	82,8 (78,2-88,9)fL	0,493
RDW	%15,2 (12,7-21,4)	%14,6 (13,1-17)	0,459
Trombosit	251650±74638/mm ³	255250±42374/mm ³	0,827
MPV	9,6±0,8fL	8,7±0,5fL	0,133
NLR	2,77 (1,1-39)	1,74 (0,88-1,76)	0,379
MLR	0,36 (0,14-1,5)	0,28 (0,19-0,32)	0,935
ELR	0,07 (0-0,5)	0,16 (0-0,28)	1,000

KLİNİK BULGULAR VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Diffüz SSc'li hastalarda WBC sayısı (7736±1388/mm³), limitli SSc hastalarından (6507±1596/mm³) yüksek bulundu (p=0,048). Ayrıca diffüz SSc'li hastalarda nötrofil sayısı (5245±1417/mm³) da limitli SSc hastalarındaki nötrofil sayısından (3769±1182/mm³) yüksek saptandı (p=0,033). Diffüz SSc'li hastalarda Hb'nin (11,73±1,43gr/dL) limitli SSc'li hastalardan (12,87±1,38gr/dL) daha düşük olduğu görüldü (p=0,062). Diğer hematolojik parametreler ile hastalık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo 10'da hemogram parametreleri ve hastalık alt tipleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Sigara kullanımı ile MLR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,019). Hiç sigara içmeyenlerde MLR 0,33 (0,14-1,5), eski içicilerde 0,23 (0,2-0,36), aktif içicilerde 0,36 (0,29-0,40) idi. Diğer hematolojik veriler ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 10. Hemogram parametreleri ve hastalık alt tipleri

Hemogram parametreleri	Limitli SSc	Diffüz SSc	P değeri
WBC	6507±1596/mm ³	7736±1388/mm ³	0,048
Nötrofil	3769±1182/mm ³	5245±1417/mm ³	0,033
Lenfosit	1600 (1000-4200) /mm ³	1600 (200-2800) /mm ³	0,575
Eozinofil	100 (0-800) /mm ³	200 (0-700) /mm ³	0,887
Monosit	600 (300-800) /mm ³	600 (300-1400) /mm ³	0,897
Bazofil	100 (0-100) /mm ³	0 (0-100) /mm ³	0,637
Hemoglobin	12,87±1,38gr/dL	11,73±1,43gr/dL	0,062
MCV	85,3 (78,2-104)fL	84 (70,7-91,2)fL	0,491
RDW	%14,5 (12,7-17)	%15,6 (13,9-21,4)	0,069
Trombosit	249615±87404/mm ³	255364±44051/mm ³	0,821
MPV	9,2±0,7fL	9,6±1,0fL	0,783
NLR	2,25 (0,88-4,42)	3 (1,76-39)	0,118
MLR	0,31 (0,14-0,8)	0,36 (0,2-1,5)	0,381
ELR	0,63 (0-0,35)	0,13 (0-0,5)	0,969

Raynaud ile hematolojik parametreler kıyaslandığında Raynaud bulgusu olan hastalarda WBC sayısı 6714±1185/mm³, nötrofil sayısı 4442±1658/mm³, lenfosit sayısı 1529±844/mm³, eozinofil sayısı 129±76/mm³, monosit sayısı 529±150/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 11,7±1,5gr/dl, MCV 82,1±6fL, RDW %15,2±1,3, trombosit sayısı 248286±81749/mm³, MPV 9 (8,6-11)fL, NLR 2,69 (1,13-39), MLR 0,31 (0,23-1,5), ELR 0,12 (0-0,5) idi, Raynaud bulgusu olmayan hasta sayısı yeterli olmadığı (n=4) için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Sklerödem ile hematolojik parametreler kıyaslandığında, sklerödem bulunan hastalarda WBC sayısı 7338±1790/mm³, nötrofil sayısı 4600 (2400-10900) /mm³, lenfosit sayısı 1684±802/mm³, eozinofil sayısı 100 (0-700) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400) /mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12±1,2gr/dL, MCV 84,3±6,5fL, RDW %15,2 (12,7-21,4), trombosit sayısı 265500±66569/mm³, MPV 9,1 (7,5-11,7)fL, NLR 2,65 (1,1-39), MLR 0,36 (0,14-1,5), ELR 0,06 (0-0,5) idi. Sklerödem bulunmayan hastalarda WBC sayısı 6765±1657/mm³, nötrofil sayısı 3870±1442/mm³, lenfosit sayısı 1865±600/mm³, eozinofil sayısı 200 (0-800) /mm³, monosit sayısı 550 (300-1000) /mm³, bazofil sayısı 100 (0-100)

/mm³, Hb 12,3±1,6gr/dL, MCV 85,5 (62-96,8)fL, RDW %15,3±1,2, trombosit sayısı 246700±66256/mm³, MPV 9,2±0,7fL, NLR 2,36±1,33, MLR 0,33±0,14, ELR 00,9 (0-0,35) idi. Sklerödem ile WBC sayısı (p=0,357), nötrofil sayısı (p=0,151), lenfosit sayısı (p=0,187), eozinofil sayısı (p=0,135), monosit sayısı (p=0,392), bazofil sayısı (p=0,132), Hb (p=0,572), MCV (p=0,945), RDW (p=0,520), trombosit sayısı (p=0,546), MPV (p=0,405), NLR (p=0,160), MLR (p=0,148), ELR (p=0,258) arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 11. Hemogram parametreleri ve sigara kullanımı

Hemogram parametreleri	Hiç sigara içmemiş	Eski sigara içicisi	Aktif sigara içicisi	P değeri
WBC	7265±1714/mm ³	7050±311/mm ³	6000±1929/mm ³	0,910
Nötrofil	4641±1488/mm ³	4150±1207/mm ³	3733±1940/mm ³	0,734
Lenfosit	1735±892/mm ³	2100±787/mm ³	1533±153/mm ³	0,135
Eozinofil	200 (0-700) /mm ³	100 (0-800) /mm ³	100 (0-100) /mm ³	0,315
Monosit	600 (300-1400) /mm ³	500±141/mm ³	500 (500-600) /mm ³	0,248
Bazofil	0 (0-100) /mm ³	50 (0-100) /mm ³	100 (0-100) /mm ³	0,428
Hemoglobin	12,4±1,5gr/dL	11,4±0,7gr/dL	13,3±1,6gr/dL	0,066
MCV	84,3±7,8fL	85±4,3fL	85,1 (78,2-85,3)fL	0,931
RDW	% 15,4 (12,7-21,4)	% 14,7±0,14	% 15,6±1,4	0,792
Trombosit	246118±55969/mm ³	269750±66037/mm ³	263667±151355/mm ³	0,694
MPV	9,3±0,8fL	10±1,3fL	9,1 (9,1-9,8)fL	0,379
NLR	2,6 (1,1-39)	2,45±1,79	3,33 (0,88-3,36)	0,153
MLR	0,33 (0,14-1,5)	0,25±0,07	0,35±0,05	0,019
ELR	0,10 (0-0,5)	0,04 (0-0,35)	0,05±0,04	0,129

Sklerodaktilisi olan hastalarla hemogram parametreleri kıyaslandığında WBC sayısı (p=0,009), nötrofil sayısı (p=0,002) ve NLR (p=0,049) ile sklerodaktili arasında ilişki saptandı (Tablo 12).

Dijital nekrozu olan hastalarda WBC sayısı 8650±3243/mm³, nötrofil sayısı 6650±3541/mm³, lenfosit sayısı 1025±310/mm³, eozinofil sayısı 125±96/mm³, monosit sayısı 578±191/mm³, bazofil sayısı 50 (0-100) /mm³, Hb 10,9±1,3gr/dL, MCV 82,3±6,2fL, RDW %16,2±1,3, trombosit sayısı 313250±86769/mm³, MPV 8,8±0,6fL, NLR 7,80±7,05, MLR 0,83±0,12, ELR 0,11±0,09 idi. Dijital nekrozu olmayan hastalarda WBC 6975±1543/mm³,

nötrofil sayısı $4252 \pm 1434 / \text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1820 \pm 719 / \text{mm}^3$, eozinofil sayısı $100 (0-800) / \text{mm}^3$, monosit sayısı $600 (300-1400) / \text{mm}^3$, bazofil sayısı $0 (0-100) / \text{mm}^3$, Hb $12,2 \pm 1,4 \text{ gr/dL}$, MCV $84 \pm 7,1 \text{ fL}$, RDW % $15,1 (12,7-21,4)$, trombosit sayısı $253174 \pm 63297 / \text{mm}^3$, MPV $9,2 \pm 0,9 \text{ fL}$, NLR $2,21 (0,11-39)$, MLR $0,33 (0,14-1,5)$, ELR $0,07 (0-0,5)$ idi. Dijital nekrozu bulunan hasta sayısı az ($n=4$) olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 12. Hemogram parametreleri ve sklerodaktili

Hemogram parametreleri	Sklerodaktili var (n=26)	Sklerodaktili yok (n=12)	P değeri
WBC	$6560 \pm 1297 / \text{mm}^3$	$7100 \pm 1131 / \text{mm}^3$	0,009
Nötrofil	$4450 (3800-5100) / \text{mm}^3$	$3500 (2900-7800) / \text{mm}^3$	0,002
Lenfosit	$1460 \pm 1021 / \text{mm}^3$	$1700 \pm 141 / \text{mm}^3$	0,745
Eozinofil	$120 \pm 84 / \text{mm}^3$	$150 \pm 71 / \text{mm}^3$	0,841
Monosit	$500 \pm 158 / \text{mm}^3$	$600 \pm 141 / \text{mm}^3$	0,699
Bazofil	$0 (0-100) / \text{mm}^3$	$50 (0-100) / \text{mm}^3$	0,745
Hemoglobin	$11,8 \pm 1,3 \text{ gr/dL}$	$11,6 \pm 2,6 \text{ gr/dL}$	0,699
MCV	$84,4 \pm 3,7 \text{ fL}$	$76,2 \pm 7,7 \text{ fL}$	0,792
RDW	% $14,9 \pm 1,3$	% $15,9 \pm 1,1$	0,343
Trombosit	$230000 \pm 88099 / \text{mm}^3$	$294000 \pm 56569 / \text{mm}^3$	0,466
MPV	$9,4 \pm 0,9 \text{ fL}$	$8,9 \pm 0,1 \text{ fL}$	0,653
NLR	$2,77 (1,1-39)$	$2,65 (2,11-3,19)$	0,049
MLR	$0,3 (0,2-1,5)$	$0,36 (0,28-0,44)$	0,505
ELR	$0,17 \pm 0,20$	$0,09 \pm 0,05$	0,745

Dijital pitting skar ve hematolojik parametreler kıyaslandığında nötrofil sayısı ($p=0,048$), monosit sayısı ($p=0,022$) ve MLR ($p=0,016$) ile pitting skar arasında ilişki saptandı (Tablo 13'te verilmiştir).

Dijital ülser bulunan hastalarda WBC sayısı $7860 \pm 2593 / \text{mm}^3$, nötrofil sayısı $5320 \pm 2800 / \text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1560 \pm 665 / \text{mm}^3$, eozinofil sayısı $170 \pm 116 / \text{mm}^3$, monosit sayısı $760 \pm 280 / \text{mm}^3$, bazofil sayısı $50 (0-100) / \text{mm}^3$, Hb $11,7 \pm 1,3 \text{ gr/dL}$, MCV $81,2 \pm 7,2 \text{ fL}$, RDW % $15 \pm 1,3$, trombosit sayısı $279600 \pm 71475 / \text{mm}^3$, MPV $9,3 \pm 1 \text{ fL}$, NLR $2,41 (1,39-18,17)$, MLR $0,56 \pm 0,27$, ELR $0,11 \pm 0,08$ idi. Dijital ülseri olmayan hastalarda WBC $6922 \pm 1446 / \text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4224 \pm 1351 / \text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1806 \pm 741 / \text{mm}^3$, eozinofil sayısı $100 (0-800)$

/mm³, monosit sayısı 558±153/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12,3±1,4gr/dL, MCV 85,2 (62-104)fL, RDW %16,2±2,2, trombosit sayısı 252575±64914/mm³, MPV 9,2±0,9fL, NLR 2,32 (0,11-39), MLR 0,33 (0,14-1,5), ELR 0,07 (0-0,5) idi. Dijital ülser ile monosit sayısı (p=0,027) ve MLR (p=0,034) arasında ilişki saptandı. WBC sayısı (p=0,369), nötrofil sayısı (p=0,558), lenfosit sayısı (p=0,285), eozinofil sayısı (p=0,658), bazofil sayısı (p=0,641), Hb (p=0,264), MCV (p=0,224), RDW (p=0,059), trombosit sayısı (p=0,181), MPV (p=0,765), NLR (p=0,511), ELR (p=0,839) ile dijital ülser arasında ilişki görülmedi. Dijital gangren bulunan hasta sayısı 1 olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 13. Hemogram parametreleri ve dijital pitting skar

Hemogram parametreleri	Pitting skar var (n=27)	Pitting skar yok (n=23)	P değeri
WBC	6733±1563/mm ³	6700±1086/mm ³	0,078
Nötrofil	5100±2488/mm ³	3950±785/mm ³	0,048
Lenfosit	1000±755/mm ³	1925±746/mm ³	0,385
Eozinofil	200 (100-200) /mm ³	100 (0-200) /mm ³	0,817
Monosit	467±153/mm ³	575±150/mm ³	0,022
Bazofil	0 (0-100)/mm ³	50 (0-100)/mm ³	0,847
Hemoglobin	11,2±1,4gr/dL	12,1±1,7gr/dL	0,112
MCV	86±3fL	79,1±6,1fL	0,838
RDW	%15,6±0,2	%14,8±1,6	0,719
Trombosit	204000±65871/mm ³	281500±83911/mm ³	0,899
MPV	9,8±1fL	8,8±1,2fL	0,144
NLR	14,96±20,85	2,28±0,88	0,263
MLR	0,78±0,64	0,31±0,19	0,016
ELR	0,27±0,20	0,05±0,05	0,605

Sicca semptomu bulunan hastalarda WBC sayısı 6950 (4700-12100) /mm³, nötrofil sayısı 4135 (2400-10900) /mm³, lenfosit sayısı 1833±814/mm³, eozinofil sayısı 200 (0-800)/mm³, monosit sayısı 577±148/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 11,9±1,5gr/dL, MCV 82,7±5,4fL, RDW %15,3±1,2, trombosit sayısı 265346±67277/mm³, MPV 9,3±0,9fL, NLR 2,49 (1,13-39), MLR 0,33 (0,17-1,5), ELR 0,12 (0-0,5) idi. Sicca semptomu olmayan hastalarda WBC 7117±1737/mm³, nötrofil sayısı 4467±1580/mm³, lenfosit sayısı

1650 (1100-4200) /mm³, eozinofil sayısı 100 (0-500) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400) /mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12,4±1,3gr/dL, MCV 86±7,7fL, RDW %14,5 (13,1-21,4), trombosit sayısı 238250±65248/mm³, MPV 9,4±0,9fL, NLR 2,83±1,66, MLR 0,37±0,15, ELR 0,05 (0-0,26) idi. Sicca semptomu ile ELR (p=0,016) arasında ilişki saptandı. WBC sayısı (p=0,722), nötrofil sayısı (p=0,588), lenfosit sayısı (p=0,676), eozinofil sayısı (p=0,071), monosit sayısı (p=0,769), bazofil sayısı (p=0,745), Hb (p=0,376), MCV (p=0,207), RDW (p=0,283), trombosit sayısı (p=0,327), MPV (p=0,466), NLR (p=0,889) ve MLR (p=0,938) arasında ilişki saptanmadı. Artrit/sinovit, tendinit, nöropati, kontraktür, puffy ödem ve kalsinozis bulunan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Telanjiektazi bulunan hastalarda hemogram parametreleri değerlendirildiğinde telanjiektazi ile Hb ve RDW arasında ilişki saptandı. Telanjiektazi ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Hemogram parametreleri ve telanjiektazi

Hemogram parametreleri	Telanjiektazi var (n=22)	Telanjiektazi yok (n=16)	P değeri
WBC	7059±1995/mm ³	7044±1441/mm ³	0,827
Nötrofil	4500 (1500-10900) /mm ³	3500 (3400-5100) /mm ³	0,781
Lenfosit	1400 (200-1800) /mm ³	1600 (1200-4200) /mm ³	0,455
Eozinofil	150 (0-800) /mm ³	100 (0-600) /mm ³	0,388
Monosit	500 (300-1400) /mm ³	600 (300-800) /mm ³	0,258
Bazofil	0 (0-100) /mm ³	0 (0-100) /mm ³	0,549
Hemoglobin	11,6±1,3gr/dL	12,7±1,5gr/dL	0,024
MCV	83,8±7,1fL	83,6±5,5fL	1,000
RDW	%15,7 (13,5-21,4)	%14,7 (12,7-16,7)	0,031
Trombosit	256091±62499/mm ³	261133±76164/mm ³	0,849
MPV	9,5±1fL	9,1±0,7fL	0,492
NLR	2,39 (0,88-39)	2,25 (1,1-6,33)	0,693
MLR	0,35 (0,17-1,5)	0,31 (0,23-0,44)	0,804
ELR	0,11 (0-0,5)	0,06 (0-0,26)	0,153

Konstitüsyonel semptomu bulunan hastalarda WBC sayısı 7100 (4700-12100) /mm³, nötrofil sayısı 4400 (2400-10900) /mm³, lenfosit sayısı 1588±587/mm³, eozinofil sayısı 150 (0-800) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400) /mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 11,9±1,4gr/dL, MCV 84,6 (70,7-104)fL, RDW %15,5 (13,5-21,4), trombosit sayısı 251565±60110/mm³, MPV 9,5±1fL, NLR 2,6 (1,26-39), MLR 0,36 (0,2-1,5), ELR 0,15±0,12 idi. Konstitüsyonel semptomu olmayan hastalarda WBC 7093±2070/mm³, nötrofil sayısı 4286±1643/mm³, lenfosit sayısı 1650 (1200-4200) /mm³, eozinofil sayısı 100 (0-500) /mm³, monosit sayısı 596±175/mm³, bazofil sayısı 50 (0-100) /mm³, Hb 12,4±1,6gr/dL, MCV 82,9±6fL, RDW %14,7±1,6, trombosit sayısı 268929±79107/mm³, MPV 9±0,66fL, NLR 2,16 (0,88-6,33), MLR 0,34±0,17, ELR 0,06 (0-0,26) idi. Konstitüsyonel semptom ile ELR (p=0,024) arasında ilişki saptandı. WBC sayısı (p=0,938), nötrofil sayısı (p=0,722), lenfosit sayısı (p=0,270), eozinofil sayısı (p=0,175), monosit sayısı (p=0,817), bazofil sayısı (p=0,328), Hb (p=0,208), MCV (p=0,938), RDW (p=0,088), trombosit sayısı (p=0,298), MPV (p=0,101), NLR (p=0,270) ve MLR (p=0,156) ile konstitüsyonel semptomlar arasında ilişki saptanmadı.

Kilo kaybı bulunan hastalarda WBC sayısı 7067±1159/mm³, nötrofil sayısı 5400±2117/mm³, lenfosit sayısı 1033±802/mm³, eozinofil sayısı 100 (100-200) /mm³, monosit sayısı 467±153/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 11,7±1,9gr/dL, MCV 83,4±1,6fL, RDW %15,4±0,4, trombosit sayısı 239000±47318/mm³, MPV 9,7±1,1fL, NLR 15,1±20,73, MLR 0,77±0,64, ELR 0,25±0,23 idi. Kilo kaybı bulunmayan hastalarda WBC 6450±1303/mm³, nötrofil sayısı 3725±954/mm³, lenfosit sayısı 1900±753/mm³, eozinofil sayısı 125±96/mm³, monosit sayısı 575±150/mm³, bazofil sayısı 50 (0-100) /mm³, Hb 11,8±1,4gr/dL, MCV 81±8,1fL, RDW %15±1,7, trombosit sayısı 255250±108269/mm³, MPV 8,9±0,2fL, NLR 2,18±0,93, MLR 0,32±0,09, ELR 0,07±0,06 idi. Kilo kaybı ile WBC (p=0,024), nötrofil (p=0,003), eozinofil (p=0,047), bazofil (0,024) sayısı ve NLR (p=0,005) arasında ilişki saptandı. Kilo kaybı ile lenfosit sayısı (p=0,189), monosit sayısı (p=0,958), Hb (p=0,197), MCV (p=0,763), RDW (p=0,454), trombosit sayısı (p=0,377), MPV (p=0,739), MLR (p=0,107) ve ELR (p=0,359) ile arasında ilişki saptanmadı. Kilo kaybı miktarı ile WBC (p=0,021, rho=0,326), nötrofil (p=0,002, rho=0,435) ve NLR (p=0,004, rho=0,403) arasında pozitif, bazofil (p=0,031, rho=-0,305) ile negatif ilişki saptandı.

Proksimal kas güçsüzlüğü bulunmayan hastalarda WBC sayısı 6100±913/mm³, nötrofil sayısı 3600±716/mm³, lenfosit sayısı 1775±854/mm³, eozinofil sayısı 125±96/mm³, monosit sayısı 550±129/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12,4±0,5gr/dL, MCV 84,4±4,3fL, RDW %14,6±1,4, trombosit sayısı 241000±97683/mm³, MPV 9±0,3fL, NLR

2,4±1,3, MLR 0,35±0,14, ELR 0,08±0,08 idi. Yalnızca destekli hareket edebilen hastalarda WBC 7350±1485/mm³, nötrofil sayısı 5800±2828/mm³, lenfosit sayısı 1000±1131/mm³, monosit sayısı 400±141/mm³, Hb 11,5±2,7gr/dL, MCV 83,1±2,1fL, RDW %15,5±0,5, trombosit sayısı 220000±48083/mm³, MPV 9,9±1,6fL, NLR 20,6±26,1, MLR 0,89±0,86, ELR 0,28±0,31 idi. Proksimal kas güçsüzlüğü ile WBC sayısı (p=0,287), nötrofil sayısı (p=0,464), lenfosit sayısı (p=0,496), eozinofil sayısı (p=0,481), monosit sayısı (p=0,100), bazofil sayısı (p=0,744), Hb (p=0,090), MCV (p=0,528), RDW (p=0,348), trombosit sayısı (p=0,894), MPV (p=0,670), NLR (p=0,732), MLR (p=0,627) ve ELR (p=0,208) arasında ilişki saptanmadı.

Pulmoner hipertansiyon ile nötrofil (p=0,037), lenfosit (p=0,027), RDW (p=0,045), NLR (p=0,011) ve MLR (p=0,005) arasında ilişki saptandı. Pulmoner HT ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hemogram parametreleri ve pulmoner hipertansiyon

Hemogram parametreleri	PHT yok (n=24)	PHT var (n=24)	P değeri
WBC	6667±1538/mm ³	7419±1857/mm ³	0,197
Nötrofil	3800 (300-6200) /mm ³	4600 (2400-10900) /mm ³	0,037
Lenfosit	1975±811/mm ³	1513±568/mm ³	0,027
Eozinofil	100 (0-800) /mm ³	150 (0-800) /mm ³	0,701
Monosit	600 (300-900) /mm ³	600 (300-1400) /mm ³	0,299
Bazofil	50 (0-100) /mm ³	0 (0-100) /mm ³	0,144
Hemogloblin	12,2±1,4gr/dL	12,1±1,4gr/dL	0,804
MCV	86,2 (62-96,8)fL	84,7 (70,7-104)fL	0,464
RDW	%14,4 (13,1-17,6)	%15,7 (12,7-21,4)	0,045
Trombosit	270542±51120/mm ³	253458±74039/mm ³	0,177
MPV	8,9 (7,8-11,7)fL	9,3 (7,6-11,6)fL	0,197
NLR	1,76 (0,11-7)	2,77 (1,69-39)	0,011
MLR	0,26 (0,14-0,88)	0,38 (0,2-1,5)	0,005
ELR	0,07 (0-0,35)	0,12 (0-0,5)	0,741

HRCT’de akciğerde fibrozis bulgusu ile hematolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16’da verilmiştir). Plevrit ve perikardit bulguları olan

ve oksijen ihtiyacı olan hasta sayıları yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 16. Hemogram parametreleri ve akciğerde fibrozis bulgusu

Hemogram parametreleri	Akciğerde fibrozis yok (n=25)	Akciğerde fibrozis var (n=24)	P değeri
WBC	6300±1273/mm ³	6880±1258/mm ³	0,741
Nötrofil	3450±71/mm ³	4840±1853/mm ³	0,667
Lenfosit	2150±1202/mm ³	1280±661/mm ³	0,270
Eozinofil	50 (0-100) /mm ³	200 (100-200) /mm ³	0,154
Monosit	550±212/mm ³	520±148/mm ³	0,775
Bazofil	50 (0-100) /mm ³	0 (0-100) /mm ³	0,462
Hemogloblin	12,7±0,5gr/dL	11,4±1,7gr/dL	0,177
MCV	82±4,2fL	82,1±7fL	0,689
RDW	% 13,7±1,4	% 15,7±0,6	0,826
Trombosit	269000±131522/mm ³	240000±73481/mm ³	0,749
MPV	8,8 (8,6-9)fL	9,1 (8,8-11)fL	0,976
NLR	1,9 (1,13-2,69)	3,19 (1,71-39)	0,347
MLR	0,27 (0,23-0,31)	0,61 (0,28-1,5)	0,303
ELR	0,02±0,02	0,20±0,18	0,411

Aritmi ve konjestif kalp yetersizliği bulunan hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

GIS tutulumu ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde GIS tutulumu ile hematolojik parametreler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 17’de verilmiştir).

Renal kriz öyküsü olan ve diyalize giren hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Asetil salisilik asit (ASA) kullanan hastalarda WBC sayısı 7280±1883/mm³, nötrofil sayısı 4583±1382/mm³, lenfosit sayısı 1783±811/mm³, eozinofil sayısı 100 (0-800) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400) /mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12±1,4gr/dL, MCV 83,7±7,8fL, RDW % 15,4 (12,7-21,4), trombosit sayısı 258429±56128/mm³, MPV 9±0,8fL, NLR 2,38 (0,11-39), MLR 0,32 (0,14-1,5), ELR 0,07 (0-0,5) idi. ASA kullanımı olmayan hastalarda WBC 6762±1382/mm³, nötrofil sayısı 4185±1027//mm³, lenfosit sayısı

1623±471/mm³, eozinofil sayısı 100 (0-700) /mm³, monosit sayısı 500 (400-1000) /mm³, bazofil sayısı 0 (0-100)/mm³, Hb 12,4±1,4gr/dL, MCV 86 (73,1-89,5)fL, RDW %14,9±1,2, trombosit sayısı 251000±91228/mm³, MPV 9,1 (8,5-11,7)fL, NLR 2,85±1,35, MLR 0,37 (0,2-0,75), ELR 0,15±0,11 idi. ASA kullanımı ile WBC sayısı (p=0,457), nötrofil sayısı (p=0,685), lenfosit sayısı (p=0,745), eozinofil sayısı (p=0,343), monosit sayısı (p=0,868), bazofil sayısı (p=0,274), Hb (p=0,365), MCV (p=0,465), RDW (p=0,437), trombosit sayısı (p=0,719), MPV (p=0,079), NLR (p=0,781), MLR (p=0,642) ve ELR (p=0,119) arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 17. Hemogram parametreleri ve GIS tutulumu

Hemogram parametreleri	GIS tutulumu yok (n=11)	GIS tutulumu var (n=39)	P değeri
WBC	7291±1371/mm ³	7058±1848/mm ³	0,453
Nötrofil	4600 (3100-6500) /mm ³	4300 (300-10900) /mm ³	0,535
Lenfosit	1500 (1100-4200) /mm ³	1700 (200-3000) /mm ³	0,851
Eozinofil	200 (0-700) /mm ³	100 (0-800) /mm ³	0,594
Monosit	600 (300-800) /mm ³	510 (300-1400) /mm ³	0,453
Bazofil	0 (0-100) /mm ³	0 (0-100) /mm ³	0,795
Hemoglobin	12,8±1gr/dL	12±1,4gr/dL	0,062
MCV	84,2±2,6fL	83,8±7,8fL	0,631
RDW	%15,2 (13,1-18,8)	%15,1 (12,7-21,4)	0,380
Trombosit	243818±79702/mm ³	261974±62788/mm ³	0,542
MPV	9,5 (7,6-10,5) fL	9 (7,5-11,7)fL	0,405
NLR	2,86 (1,1-5,42)	2,86 (1,1-5,42)	0,639
MLR	0,4 (0,14-0,58)	0,33 (0,15-1,5)	0,879
ELR	0,07 (0-0,28)	0,07 (0-0,5)	0,742

Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastalarda hemogram parametreleri değerlendirildiğinde PPI kullanımı ile Hb (p=0,030) ve RDW (p=0,007) arasında ilişki görüldü. Tablo 18’de PPI kullanımı ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 18. Hemogram parametreleri ve PPI kullanımı

Hemogram parametreleri	PPI kullanımı var (n=32)	PPI kullanımı yok (n=16)	P değeri
WBC	7369±1929/mm ³	6681±1309/mm ³	0,197
Nötrofil	4669±2062/mm ³	4088±969//mm ³	0,358
Lenfosit	1550 (200-3000) /mm ³	1600 (800-4200) /mm ³	0,693
Eozinofil	200 (0-600) /mm ³	100 (0-500) /mm ³	0,248
Monosit	600 (300-1400) /mm ³	600 (300-800) /mm ³	0,867
Bazofil	0 (0-100) /mm ³	0 (0-100) /mm ³	0,541
Hemoglobin	11,8±1,3gr/dL	12,8±1,3gr/dL	0,030
MCV	84,6 (62-96,8)fL	85,8 (78,1-104)fL	0,108
RDW	% 15,7 (12,7-21,4)	% 14,2 (13,1-16,7)	0,007
Trombosit	250000±60394/mm ³	269250±77666/mm ³	0,314
MPV	9,3±1fL	8,9±0,6fL	0,103
NLR	2,39 (0,11-39)	2,5 (1,1-7)	0,694
MLR	0,35 (0,17-1,5)	0,36 (0,14-0,88)	0,555
ELR	0,12 (0-0,5)	0,06 (0-0,26)	0,232

Kalsiyum kanal blokleri (KKB) kullanan hastalarda WBC sayısı 7115±1812/mm³, nötrofil sayısı 4450 (300-10900) /mm³, lenfosit sayısı 1600 (600-4200) /mm³, eozinofil sayısı 100 (0-700) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400)/mm³, bazofil sayısı 50 (0-100)/mm³, Hb 12±1,4gr/dL, MCV 83,6±7,6fL, RDW % 15,3 (12,7-21,4), trombosit sayısı 256375±68391/mm³, MPV 9±0,8fL, NLR 2,3 (0,11-18,17), MLR 0,33 (0,14-1), ELR 0,07 (0-0,28) idi. KKB kullanımı olmayan hastalarda WBC 7263±1595/mm³, nötrofil sayısı 4600±1648//mm³, lenfosit sayısı 1612±747/mm³, eozinofil sayısı 350±316/mm³, monosit sayısı 625±225/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12±1,4gr/dL, MCV 85,9±2,5fL, RDW % 14,8±1,2, trombosit sayısı 256623±59864/mm³, MPV 9,8±1,1fL, NLR 2,5 (1,36-39), MLR 0,41 (0,2-1,5), ELR 0,23±0,16 idi. KKB kullanımı ile ELR (p=0,119) arasında ilişki görüldü. KKB kullanımı ile WBC sayısı (p=0,734), nötrofil sayısı (p=0,797), lenfosit sayısı (p=0,924), eozinofil sayısı (p=0,141), monosit sayısı (p=0,654), bazofil sayısı (p=0,755), Hb (p=0,968), MCV (p=0,347), RDW (p=0,454), trombosit sayısı (p=0,989), MPV (p=0,084), NLR (p=0,734) ve MLR (p=0,376) arasında ilişki saptanmadı.

Bosentan kullanan hastalarda WBC sayısı $7530 \pm 2585/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $5220 \pm 2852/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1460 \pm 763/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı $180 \pm 103/\text{mm}^3$, monosit sayısı $620 \pm 193/\text{mm}^3$, bazofil sayısı $0 (0-100) /\text{mm}^3$, Hb $11,6 \pm 1,1 \text{gr/dL}$, MCV $82,9 \pm 4,8 \text{fL}$, RDW $\% 15,5 \pm 0,8$, trombosit sayısı $261700 \pm 71095/\text{mm}^3$, MPV $9,4 \pm 1,1 \text{fL}$, NLR $2,39 (0,11-7)$, MLR $0,41 (0,25-1,5)$, ELR $0,16 \pm 0,14$ idi. Bosentan kullanımı olmayan hastalarda WBC $7037 \pm 1507/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4279 \pm 1368//\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1600 (700-4200) /\text{mm}^3$, eozinofil sayısı $100 (0-800) /\text{mm}^3$, monosit sayısı $600 (300-1400) /\text{mm}^3$, bazofil sayısı $0 (0-100)/\text{mm}^3$, Hb $12,3 \pm 1,4 \text{gr/dL}$, MCV $84,3 \pm 7,5 \text{fL}$, RDW $\% 15 (12,7-21,4)$, trombosit sayısı $255026 \pm 66100/\text{mm}^3$, MPV $9,1 \pm 0,8 \text{fL}$, NLR $2,41 (1,39-39)$, MLR $0,35 (0,14-0,88)$, ELR $0,07 (0-0,35)$ idi. Bosentan kullanımı ile WBC sayısı ($p=0,970$), nötrofil sayısı ($p=0,793$), lenfosit sayısı ($p=0,274$), eozinofil sayısı ($p=0,507$), monosit sayısı ($p=0,680$), bazofil sayısı ($p=0,832$), Hb ($p=0,203$), MCV ($p=0,360$), RDW ($p=0,191$), trombosit sayısı ($p=0,717$), MPV ($p=0,573$), NLR ($p=0,626$), MLR ($p=0,194$) ve ELR ($p=0,252$) arasında ilişki saptanmadı. Sildenafil kullanan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Steroid kullanan hastalarda WBC sayısı $7285 \pm 1720/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4780 \pm 1637/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1630 \pm 625/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı $100 (0-800) /\text{mm}^3$, monosit sayısı $620 \pm 191/\text{mm}^3$, bazofil sayısı $0 (0-100) /\text{mm}^3$, Hb $11,8 \pm 1,3 \text{gr/dL}$, MCV $86 \pm 7 \text{fL}$, RDW $\% 15,4 \pm 1,1$, trombosit sayısı $263200 \pm 65454/\text{mm}^3$, MPV $9,6 \pm 1 \text{fL}$, NLR $2,45 (1,26-39)$, MLR $0,36 (0,2-1,5)$, ELR $0,1 (0-0,5)$ idi. Steroid kullanımı olmayan hastalarda WBC $7036 \pm 1816/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4150 (300-10900) /\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1818 \pm 804/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı $150 (0-700) /\text{mm}^3$, monosit sayısı $600 (300-1400) /\text{mm}^3$, bazofil sayısı $100 (0-100) /\text{mm}^3$, Hb $12,4 \pm 1,4 \text{gr/dL}$, MCV $84,8 \pm 6,8 \text{fL}$, RDW $\% 15 (12,7-21,4)$, trombosit sayısı $252571 \pm 67914/\text{mm}^3$, MPV $8,9 \pm 0,7 \text{fL}$, NLR $2,24 (0,11-18,17)$, MLR $0,35 (0,14-1)$, ELR $0,07 (0-0,28)$ idi. Steroid kullanımı ile MPV ($p=0,026$) arasında ilişki saptandı. Steroid kullanımı ile WBC sayısı ($p=0,565$), nötrofil sayısı ($p=0,286$), lenfosit sayısı ($p=0,509$), eozinofil sayısı ($p=0,965$) monosit sayısı ($p=0,654$), bazofil sayısı ($p=0,108$), Hb ($p=0,205$), MCV ($p=0,167$), RDW ($p=0,263$), trombosit sayısı ($p=0,707$), NLR ($p=0,250$), MLR ($p=0,403$) ve ELR ($p=0,450$) arasında ilişki saptanmadı.

İmmünsüpresif ajan kullanan hastalarda WBC sayısı $6492 \pm 1437/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4200 \pm 1484/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1469 \pm 521/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı $100 (0-500) /\text{mm}^3$, monosit sayısı $600 (300-1400) /\text{mm}^3$, bazofil sayısı $0 (0-100)/\text{mm}^3$, Hb $11,9 \pm 1,3 \text{gr/dL}$, MCV $84,6 \pm 5,7 \text{fL}$, RDW $\% 15,4 \pm 1,7$, trombosit sayısı $264808 \pm 65691/\text{mm}^3$, MPV $9,1 (7,8-11,6) \text{fL}$, NLR $2,68 (0,88-39)$, MLR $0,40 (0,15-1,5)$, ELR $0,12 (0-0,5)$ idi. İmmünsüpresif ilaç kullanımı olmayan hastalarda WBC $7905 \pm 1834/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4800 \pm 2072//\text{mm}^3$,

lenfosit sayısı $2059 \pm 827 / \text{mm}^3$, eozinofil sayısı $200 (0-800) / \text{mm}^3$, monosit sayısı $619 \pm 233 / \text{mm}^3$, bazofil sayısı $100 (0-100) / \text{mm}^3$, Hb $12,3 \pm 1,5 \text{ gr/dL}$, MCV $83,3 \pm 8,4 \text{ fL}$, RDW % $15,3 (12,7-18,8)$, trombosit sayısı $246500 \pm 67480 / \text{mm}^3$, MPV $9,2 \pm 1 \text{ fL}$, NLR $2,21 (0,11-18,17)$, MLR $0,3 (0,14-1)$, ELR $0,07 (0-0,35)$ idi. İmmünsüpresif ilaç kullanımı ile WBC sayısı ($p=0,006$), lenfosit sayısı ($p=0,011$) ve MLR ($p=0,020$) arasında ilişki saptandı. İmmünsüpresif ilaç kullanımı ile nötrofil sayısı ($p=0,175$), eozinofil sayısı ($p=0,600$) monosit sayısı ($p=0,924$), bazofil sayısı ($p=0,170$), Hb ($p=0,351$), MCV ($p=0,528$), RDW ($p=0,820$), trombosit sayısı ($p=0,385$), MPV ($p=0,836$), NLR ($p=0,291$) ve ELR ($p=0,281$) arasında ilişki saptanmadı. İlaç kullanımı ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki Tablo 19’da verildi.

Tablo 19. Hemogram parametreleri ve ilaç kullanımları arasındaki ilişki

İlaç	İlişki
Asetil salisilik asit	İlişki yok
PPI	Düşük Hb ve artmış RDW
KKB	Düşük ELR
Bosentan	İlişki yok
Sildenafil	Değerlendirilemedi
Steroid	Artmış MPV
İmmünsüpresif ajan	Düşük WBC, lenfosit ve artmış MLR

Eşlik eden diyabeti olan hastalarda WBC sayısı $7357 \pm 1775 / \text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4086 \pm 1033 / \text{mm}^3$, lenfosit sayısı $2071 \pm 702 / \text{mm}^3$, eozinofil sayısı $200 (100-800) / \text{mm}^3$, monosit sayısı $500 (500-1000) / \text{mm}^3$, bazofil sayısı $100 (0-100) / \text{mm}^3$, Hb $13 \pm 1,3 \text{ gr/dL}$, MCV $85 \pm 3,5 \text{ fL}$, RDW % $15,3 \pm 0,8$, trombosit sayısı $273286 \pm 75493 / \text{mm}^3$, MPV $9,2 \pm 0,7 \text{ fL}$, NLR $2,12 \pm 0,7$, MLR $0,36 \pm 0,21$, ELR $0,19 \pm 0,13$ idi. Diyabeti olmayan hastalarda WBC $7102 \pm 1780 / \text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4500 (300-10900) / \text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1600 (200-4200) / \text{mm}^3$, eozinofil sayısı $100 (0-600) / \text{mm}^3$, monosit sayısı $600 (300-1400) / \text{mm}^3$, bazofil sayısı $0 (0-100) / \text{mm}^3$, Hb $12 \pm 1,4 \text{ gr/dL}$, MCV $83,8 \pm 7,5 \text{ fL}$, RDW % $15,1 (12,7-21,4)$, trombosit sayısı $253537 \pm 65379 / \text{mm}^3$, MPV $9,1 (7,5-11,7) \text{ fL}$, NLR $2,5 (0,11-39)$, MLR $0,36 (0,14-1,5)$, ELR $0,07 (0-0,5)$ idi. Diyabet ile WBC sayısı ($p=0,732$), nötrofil sayısı ($p=0,627$), lenfosit sayısı ($p=0,183$), eozinofil sayısı ($p=0,052$), monosit sayısı ($p=0,587$), bazofil sayısı ($p=0,529$), Hb ($p=0,065$), MCV ($p=0,775$), RDW ($p=0,606$), trombosit sayısı ($p=0,732$), MPV ($p=0,606$), NLR ($p=0,237$), MLR ($p=0,456$) ve ELR ($p=0,052$) arasında ilişki saptanmadı.

Hipertansiyonu olan hastalarda WBC sayısı $7180 \pm 2033/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı 4400 (2400-10900) $/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1580 \pm 514/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı 200 (0-800) $/\text{mm}^3$, monosit sayısı 550 (400-1400) $/\text{mm}^3$, bazofil sayısı 0 (0-100) $/\text{mm}^3$, Hb $12,3 \pm 1,3\text{gr/dL}$, MCV $85,9 \pm 7,5\text{fL}$, RDW % 15,5 (13,8-21,4), trombosit sayısı $247200 \pm 81142/\text{mm}^3$, MPV 9 (8,2-11,6)fL, NLR 2,55 (1,6-18,17), MLR 0,36 (0,17-1), ELR $0,13 \pm 0,08$ idi. Hipertansiyonu olmayan hastalarda WBC $7111 \pm 1581/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4346 \pm 1693/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1854 \pm 799/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı 100 (0-800) $/\text{mm}^3$, monosit sayısı $571 \pm 149/\text{mm}^3$, bazofil sayısı 50 (0-100) $/\text{mm}^3$, Hb $12 \pm 1,5\text{gr/dL}$, MCV 84,5 (62-91,2)fL, RDW % $15 \pm 1,5$, trombosit sayısı $263000 \pm 54261/\text{mm}^3$, MPV $9,1 \pm 0,9\text{fL}$, NLR 2,32 (0,11-39), MLR 0,3 (0,14-1,5), ELR 0,06 (0-0,5) idi. Hipertansiyon ile WBC sayısı (p=1,000), nötrofil sayısı (p=0,842), lenfosit sayısı (p=0,285), eozinofil sayısı (p=0,475), monosit sayısı (p=0,536), bazofil sayısı (p=0,307), Hb (p=0,300), MCV (p=0,143), RDW (p=0,286), trombosit sayısı (p=0,272), MPV (p=0,630), NLR (p=0,336), MLR (p=0,117) ve ELR (p=0,157) arasında ilişki saptanmadı.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda WBC sayısı $6600 \pm 1380/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4733 \pm 1805/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1200 \pm 540/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı $133 \pm 82/\text{mm}^3$, monosit sayısı $450 \pm 138/\text{mm}^3$, bazofil sayısı 0 (0-100) $/\text{mm}^3$, Hb $10,9 \pm 1,1\text{gr/dL}$, MCV $86,1 \pm 8,7\text{fL}$, RDW % $15,8 \pm 0,7$, trombosit sayısı $227333 \pm 64102/\text{mm}^3$, MPV $9,5 \pm 0,9\text{fL}$, NLR 3,09 (1,71-39), MLR 0,35 (0,29-1,5), ELR $0,16 \pm 0,17$ idi. KBH olmayan hastalarda WBC $7217 \pm 1811/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı 4450 (300-10900) $/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1817 \pm 730/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı 100 (0-800) $/\text{mm}^3$, monosit sayısı 600 (300-1400) $/\text{mm}^3$, bazofil sayısı 0 (0-100) $/\text{mm}^3$, Hb $12,3 \pm 1,4\text{gr/dL}$, MCV 84,9 (62-104)fL, RDW % 15,1 (12,7-21,4), trombosit sayısı $260571 \pm 66472/\text{mm}^3$, MPV 9,1 (7,5-11,7)fL, NLR 2,23 (0,11-18,7), MLR 0,36 (0,14-1), ELR 0,07 (0-0,35) idi. KBH ile monosit sayısı (p=0,016) ve Hb (p=0,033) arasında ilişki saptandı. WBC sayısı (p=0,474), nötrofil sayısı (p=0,659), lenfosit sayısı (p=0,067), eozinofil sayısı (p=0,681), bazofil sayısı (p=0,237), MCV (p=0,320), RDW (p=0,117), trombosit sayısı (p=0,201), MPV (p=0,305), NLR (p=0,190), MLR (p=0,681) ve ELR (p=0,474) arasında ilişki saptanmadı.

Hiperlipidemisi olan hastalarda WBC sayısı $8133 \pm 1837/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $4967 \pm 859/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $2083 \pm 776/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı 200 (100-800) $/\text{mm}^3$, monosit sayısı $633 \pm 216/\text{mm}^3$, bazofil sayısı 50 (0-100) $/\text{mm}^3$, Hb $12,4 \pm 1,8\text{gr/dL}$, MCV $81,6 \pm 8\text{fL}$, RDW % $15,8 \pm 0,9$, trombosit sayısı $311500 \pm 64643/\text{mm}^3$, MPV $9,2 \pm 0,6\text{fL}$, NLR $2,59 \pm 0,7$, MLR $0,32 \pm 0,1$, ELR $0,14 \pm 0,09$ idi. Hiperlipidemisi olmayan hastalarda WBC $6998 \pm 1728/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı 4350 (300-10900) $/\text{mm}^3$, lenfosit sayısı $1690 \pm 724/\text{mm}^3$, eozinofil sayısı 100 (0-800) $/\text{mm}^3$, monosit sayısı 600 (300-1400) $/\text{mm}^3$, bazofil sayısı 0 (0-

100)/mm³, Hb 12,1±1,4gr/dL, MCV 85,1 (62-104)fL, RDW % 15,1 (12,7-21,4), trombosit sayısı 248548±63593/mm³, MPV 9,1 (7,5-11,7)fL, NLR 2,39 (0,11-39), MLR 0,36 (0,14-1,5), ELR 0,07 (0-0,5) idi. Hiperlipidemi ile trombosit sayısı (p=0,039) arasında ilişki saptandı. WBC sayısı (p=0,142), nötrofil sayısı (p=0,151), lenfosit sayısı (p=0,263), eozinofil sayısı (p=0,103), monosit sayısı (p=0,796), bazofil sayısı (p=0,796), Hb (p=0,553), MCV (p=0,594), RDW (p=0,160), MPV (p=0,867), NLR (p=0,867), MLR (p=0,474) ve ELR (p=0,290) arasında ilişki saptanmadı.

Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olan hastalarda WBC sayısı 7083±2214/mm³, nötrofil sayısı 3917±1153/mm³, lenfosit sayısı 2050±718/mm³, eozinofil sayısı 250 (200-800) /mm³, monosit sayısı 617±232/mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12,6±0,7gr/dL, MCV 85,3 ±4,7fL, RDW % 15,7±0,2, trombosit sayısı 243167±68663/mm³, MPV 9,5±1,3fL, NLR 1,74 (1,6-3), MLR 0,31±0,08, ELR 0,19±0,1 idi. ASKH olmayan hastalarda WBC 7148±1721/mm³, nötrofil sayısı 4550 (300-10900) /mm³, lenfosit sayısı 1600 (200-4200) /mm³, eozinofil sayısı 100 (0-800) /mm³, monosit sayısı 600 (300-1400) /mm³, bazofil sayısı 0 (0-100) /mm³, Hb 12±1,5gr/dL, MCV 85 (62-104) fL, RDW % 14,9 (12,7-21,4), trombosit sayısı 258330±66759/mm³, MPV 9,1±0,8fL, NLR 2,5 (0,11-39), MLR 0,37 (0,14-1,5), ELR 0,07 (0-0,5) idi. ASKH ile eozinofil sayısı (p=0,008) ve ELR (p=0,025) arasında ilişki saptandı. WBC sayısı (p=0,891), nötrofil sayısı (p=0,455), lenfosit sayısı (p=0,263), monosit sayısı (p=0,820), bazofil sayısı (p=0,659), Hb (p=0,224), MCV (p=0,637), RDW (p=0,213), trombosit sayısı (p=0,553), MPV (p=0,820), NLR (p=0,096) ve MLR (p=0,367) arasında ilişki saptanmadı.

KOAH ve astımı bulunan hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Komorbid hastalıklar ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Hemogram parametreleri ve komorbid hastalıklar arasındaki ilişki

Komorbid hastalık	İlişki
Diyabet	İlişki yok
Hipertansiyon	İlişki yok
Kronik böbrek hastalığı	Düşük Hb ve monosit
Hiperlipidemi	Artmış trombosit
Aterosklerotik kalp hastalığı	Artmış eozinofil ve ELR

Tablo 21. Hemogram parametreleri ile modifiye Rodnan cilt skoru, EScSG ve Medsger arasındaki ilişki

Hemogram parametreleri		mRCS	EScSG	Medsger
WBC	rho	0,211	0,102	0,096
	p değeri	0,141	0,556	0,564
Nötrofil	rho	0,232	0,260	0,287
	p değeri	0,105	0,125	0,081
Lenfosit	rho	-0,016	-0,151	-0,361
	p değeri	0,913	0,381	0,026
Eozinofil	rho	-0,089	-0,068	0,025
	p değeri	0,541	0,692	0,882
Monosit	rho	0,035	-0,132	-0,083
	p değeri	0,807	0,444	0,622
Bazofil	rho	-0,082	-0,218	-0,239
	p değeri	0,572	0,202	0,148
Hemoglobin	rho	-0,285	-0, 336	-0,511
	p değeri	0,045	0,045	0,001
MCV	rho	-0,059	0,265	0,077
	p değeri	0,686	0,118	0,647
RDW	rho	0,107	0,099	0,395
	p değeri	0,458	0,565	0,014
Trombosit	rho	-0,111	0,044	-0,206
	p değeri	0,444	0,800	0,215
MPV	rho	-0,159	0,179	0,322
	p değeri	0,270	0,295	0,049
NLR	rho	0,163	0,225	0,322
	p değeri	0,258	0,188	0,049
MLR	rho	0,072	0,026	0,265
	p değeri	0,619	0,880	0,108
ELR	rho	-0,145	-0,051	0,227
	p değeri	0,314	0,767	0,171

Modifiye Rodnan cilt skoru (mRCS) ile hematolojik parametreler kıyaslandığında Hb ile ters körele olduğu görüldü. EScSG hastalık aktivitesi puanı ile Hb arasında negatif korelasyon saptandı. Medsger hastalık şiddeti puanı ile RDW, MPV ve NLR arasında pozitif, Hb ve lenfosit sayısı arasında negatif ilişki saptandı. mRCS, EScSG ve Medsger skorlaması ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki Tablo 21’de gösterilmiştir.

Fleksiyonda parmak ucu ve avuç arası mesafe miktarı ile hemogram parametreleri kıyaslandığında RDW ($p=0,040$, $\rho=0,291$) ve MLR ($p=0,044$, $\rho=0,286$) ile arasında pozitif korelasyon, Hb ($p=0,017$, $\rho=-0,336$) ile negatif korelasyon saptandı. Fleksiyonda parmak-avuç mesafesi ile WBC sayısı ($p=0,381$), nötrofil sayısı ($p=0,194$), lenfosit sayısı ($p=0,081$), eozinofil sayısı ($p=0,289$), monosit sayısı ($p=0,362$), bazofil sayısı ($p=0,559$), MCV ($p=0,355$), trombosit sayısı ($p=0,602$), MPV ($p=0,205$), NLR ($p=0,081$), ve ELR ($p=0,403$) arasında ilişki saptanmadı.

LABORATUVAR BULGULARI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER

ANA negatif hasta sayısı yeterli olmadığı için ANA ile hematolojik parametreler arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Anti-sentromer antikor ve anti-topoizomeraz I antikoruna ile hematolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Antikorlar ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki Tablo 22’de verilmiştir.

Hemogram parametreleri ile CRP değeri kıyaslandığında WBC sayısı ($p=0,003$, $\rho=0,414$), nötrofil sayısı ($p=0,000$, $\rho=0,502$) ve NLR ($p=0,014$, $\rho=0,346$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Hb ile ($p=0,029$, $\rho=-0,308$) ise negatif ilişki görüldü. Hemogram parametreleri ve sedimentasyon karşılaştırıldığında nötrofil sayısı ($p=0,009$, $\rho=0,364$), RDW ($p=0,039$, $\rho=0,293$), NLR ($p=0,046$, $\rho=0,283$) ile pozitif, Hb ($p=0,001$, $\rho=-0,473$) ile negatif korelasyon saptandı.

Komplemanlar ile hemogram parametreleri karşılaştırıldığında C3 değeri ile lenfosit sayısı ($p=0,032$, $\rho=0,320$) arasında ilişki saptandı. C4 değeri ile eozinofil sayısı ($p=0,039$, $\rho=0,309$) arasında ilişki görüldü, C3 ve C4 ile diğer hematolojik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Albumin değeri ile WBC sayısı ($p=0,002$, $r=-0,425$), nötrofil sayısı ($p=0,005$, $\rho=-0,391$), RDW ($p=0,008$, $\rho=-0,373$), NLR ($p=0,005$, $\rho=0,398$) ve MLR ($p=0,016$, $\rho=-0,342$) arasında negatif, Hb ($p=<0,001$, $r=0,524$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 22. Hemogram parametreleri ve otoantikolar

	Anti sentromer			Anti-topoizomeraz		
	negatif	pozitif	p	negatif	pozitif	p
WBC	7210±1799	6873±1643	0,537	7200 (3800-10000)	6800 (4700-12100)	0,394
Nötrofil	4611±1973	4053±1060	0,309	4400 (300-7800)	4385 (2600-10900)	0,960
Lenfosit	1709±739	1867±710	0,488	1833±792	1641±618	0,410
Eozinofil	100 (0-700)	200 (0-800)	0,088	200 (0-800)	100 (0-300)	0,108
Monosit	600(300-1400)	500 (400-1000)	0,569	600 (300-1400)	600 (300-1000)	0,707
Bazofil	0 (0-100)	0 (0-100)	0,421	0 (0-100)	0 (0-100)	0,418
Hb	11,9±1,4	12,7±1,3	0,066	12,4±1,5	11,8±1,1	0,187
MCV	83,9±7,9	83,9±4,8	0,994	84,8 (62-104)	85,5 (73,1-96,8)	0,394
RDW	15,4 (13,1-21,4)	14,7 (12,7-16,6)	0,193	15,1 (12,7-21,4)	15,3 (13,3-17,6)	0,373
Plt	270000 (102000-410000)	221000 (156000-402000)	0,278	249367±69448	270900±61013	0,205
MPV	9,2±0,8	9,2±1	0,849	9,1 (7,5-11,6)	9,1 (8,1-11,7)	0,827
NLR	2,5 (0,11-39)	2,16 (1,13-6,29)	0,341	2,29 (0,11-39)	2,32 (1,3-18,17)	0,692
MLR	0,36 (0,14-1,5)	0,33 (0,17-0,71)	0,458	0,36,-36 (0,14-1,5)	0,3 (0,15-1)	0,858
ELR	0,07 (0-0,5)	0,12 (0-0,35)	0,154	0,12 (0-0,5)	0,06 (0-0,2)	0,165

Hemogram parametreleri ile kreatinin kıyaslandığında kreatinin ile MCV ($p=0,016$, $\rho=0,341$) arasında ilişki saptandı. eGFR ile Hb ($p=0,006$, $\rho=0,384$) arasında ilişki saptandı, ancak kreatinin ve eGFR ile diğer hematolojik parametreler arasında ilişki saptanmadı. Hemogram parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Hemogram parametreleri ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

		CRP	ESR	C3	C4	Albümin	Kreatinin
WBC	rho	0,414	0,240	0,218	0,198	-0,425	0,048
	P değeri	0,003	0,093	0,151	0,192	0,002	0,741
Nötrofil	rho	0,502	0,364	0,072	0,130	-0,391	0,107
	P değeri	<0,001	0,009	0,638	0,395	0,005	0,461
Lenfosit	rho	-0,221	-0,156	0,320	0,118	0,278	-0,114
	P değeri	0,124	0,278	0,032	0,440	0,053	0,426
Eozinofil	rho	0,058	0,059	0,252	0,309	-0,015	-0,011
	P değeri	0,688	0,683	0,094	0,039	0,917	0,942
Monosit	rho	0,119	0,089	0,053	0,148	-0,172	-0,037
	P değeri	0,410	0,540	0,731	0,332	0,238	0,798
Bazofil	rho	-0,042	-0,114	0,135	-0,038	0,058	0,027
	P değeri	0,770	0,431	0,376	0,834	0,694	0,854
Hb	rho	-0,308	-0,473	0,020	-0,040	0,512	-0,153
	P değeri	0,029	0,001	0,895	0,794	<0,001	0,289
MCV	rho	0,074	0,152	-0,036	0,093	0,167	0,341
	P değeri	0,608	0,293	0,813	0,541	0,253	0,016
RDW	rho	0,106	0,293	0,134	-0,077	-0,373	0,125
	P değeri	0,463	0,039	0,379	0,615	0,008	0,385
Plt	rho	0,075	0,105	0,284	-0,006	0,206	-0,216
	Pdeğeri	0,603	0,470	0,100	0,970	0,156	0,132
MPV	rho	-0,005	-0,028	-0,056	0,141	-0,152	-0,230
	P değeri	0,972	0,845	0,717	0,354	0,298	0,108
NLR	rho	0,346	0,283	-0,179	-0,041	-0,398	0,118
	P değeri	0,014	0,046	0,239	0,789	0,005	0,416
MLR	rho	0,254	0,129	-0,237	-0,004	-0,342	0,118
	P değeri	0,075	0,374	0,117	0,978	0,016	0,413
ELR	rho	0,113	0,034	0,080	0,247	-0,179	0,150
	P değeri	0,435	0,815	0,601	0,102	0,592	0,297

Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları ile ilgili eksik veri fazla olduğundan ötürü istatistiksel analiz yapılamadı.

PAB ile NLR ($p=0,034$, $\rho=0,307$) ve MLR ($p=0,008$, $\rho=0,381$) arasında pozitif ilişki görüldü. EF ile ELR ($p=0,031$, $\rho=-0,318$) arasında negatif ilişki görüldü. EF ve PAB ile diğer hematolojik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

REGRESYON ANALİZLERİ

Regresyon modeli oluşturulmak üzere hastalık alt tipi ile ilişkili bulunan parametreler değerlendirildi. Buna göre limitli SSc'li hastalardan anti-sentromer antikor pozitif hasta sayısı 13 (%44,8), negatif hasta sayısı 16 (%55,2) idi. Diffüz SSc'de anti-sentromer pozitif hasta sayısı 2 (%9,5), negatif hasta sayısı 19 (%90,5) idi ($p=0,007$). Limitli SSc hastalarının %42,9 ($n=9$)'unda, diffüz SSc'li hastaların %76,5 ($n=13$)'ünde telanjiektazi mevcuttu ($p=0,037$). Limitli SSc'li 5 (%17,2) hastanın, diffüz SSc'li 11 (%52,4) hastanın kilo kaybı mevcuttu ($p=0,009$). Limitli SSc hastalarının 11 (%39,3)'inde, diffüz SSc'li hastaların 13'ünde (%65) pulmoner hipertansiyon vardı ($p=0,079$). Limitli SSc'li hastaların 7'sinde (%25), diffüz SSc'li hastaların 17'sinde (%81) akciğerde fibrozis bulgusu mevcuttu ($p<0,001$). GIS tutulumunun limitli SSc'lerin %69 ($n=20$)'ında, diffüz SSc'lilerin %90,5 ($n=19$)'inde olduğu görüldü ($p=0,070$). Limitli SSc'lilerin hiçbirinde, diffüz SSc'lilerin ise 4 (%19)'ünde oksijen ihtiyacı mevcuttu ($p=0,014$). PPI kullanımı limitli SSc hastalarının 15 (%53,6)'inde, diffüz SSc'lilerin 17 (%85)'sinde mevcuttu ($p=0,023$). Limitli SSc'li hiçbir hastada, diffüz SSc'li 6 (%30) hastada kronik böbrek hastalığı vardı ($p=0,002$).

Hastalık alt tipi ile ilişkili parametreler ve hematolojik parametrelerden ilişki saptanan WBC, nötrofil ve Hb değerleri ile multipl lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Cox&Snell $R^2=0,660$, Nagelkerke $R^2=0,884$, $p<0,001$). WBC'nin ($OR=1,004$, $p=0,204$), nötrofilin ($OR=0,996$, $p=0,322$) ve Hb'nin ($OR=0,144$, $p=0,604$) hastalık alt tipi ile bağımsız ilişkisi saptanmadı.

Dijital pitting skarı bulunan 18 (%85,7) hastada sklerodaktili mevcuttu ($p=0,011$). Dijital pitting skarı olan hastaların CRP 0,46 (0,3-11)gr/dL, olmayanların CRP 0,3 (0,3-1,6)gr/dL idi. Albümin pitting skarı olanlarda $3,9\pm 0,3$ gr/dL, olmayanlarda $4,1\pm 0,3$ gr/dL idi. Pitting skarı olan hastalarda PAB 30 (22-93)mmHg, olmayanlarda 25 (15-58)mmHg bulundu. FVC pitting skarı olanlarda $\%80\pm 23$, olmayanlarda $\%91\pm 18$ idi. Pittin skarı olanlarda fleksiyonda parmak avuç mesafesi 0 (0-7)cm, olmayanlarda 0 (0-0)cm görüldü. mRCS pitting skarı olanlarda 12 (6-37) puan, olmayanlarda 9 (5-23) idi. Medsger şiddet puanı pitting skarı

olnlarda 10±4 puan, olmayanlarda 7±4 idi. Dijital pitting skar olan hastalar ile olmayan hastalar arasında CRP (p=0,024), albümin (p=0,023), PAB (p=0,075), FVC (p=0,050), fleksiyonda parmak avuç mesafesi (p=0,017), mRCS (p=0,062) ve Medsger hastalık şiddet puanının (p=0,024) farklı olduğu görüldü.

Dijital pitting skar ve ilişkili olduğu sklerodaktili, CRP, albümin, PAB, FVC, fleksiyonda parmak avuç mesafesi, mRCS, Medsger hastalık şiddeti puanı, nötrofil sayısı, monosit sayısı ve MLR ile multipl lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Cox&Snell R2=0,339, Nagelkerke R2=0,456, p=0,107). Regresyon modeli başarısız oldu.

Pulmoner hipertansiyon (PHT) bulunan 20 (%90,9) hasta hiç sigara içmemiş, 1 (%4,5) hasta eski içici, 1 (%4,5) hasta aktif içici idi. Pulmoner hipertansiyon ile sigara ilişkili bulundu (p=0,046). PHT bulunan hastaların 11 (%45,8) tanesi limitli, 13 (%54,2) tanesi diffüz SSc hastası idi (p=0,079). PHT'li 19 (%82,6) hasta PPI kullanmaktaydı, PHT olmayan 12 (%52,2) hasta PPI kullanıyordu. PPI kullanımı ile pulmoner HT arasında ilişki saptandı (p=0,028). PHT bulunan hastalarda albümin 3,8±0,3gr/dL, bulunmayanlarda 4,1±0,3gr/dL (p=0,003) idi. PHT olan hastalarda DLCO %72 (23-94), olmayanlarda %72 (23-94) görüldü (p=0,044). PHT olan hastalarda FVC %77±21, olmayanlarda 91±19 (p=0,014) idi. Pulmoner HT olan hastalarda PAB 35 (28-93)mmHg, olmayanlarda 25 (15-25)mmHg idi (p=<0,001).

PHT ve sigara, hastalık alt tipi, PPI kullanımı, albümin, DLCO, FVC, PAB, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, RDW, NLR, MLR ile multipl lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Cox&Snell R2=0,741, Nagelkerke R2=1,000, p=<0,001). Nötrofil sayısı (OR=1,015, p=0,998), lenfosit sayısı (OR=0,968, p=0,998), RDW (OR=29,044, p=1,000), NLR (OR=0,000, p=0,997) ve MLR'nin (OR=0,008, p=1,000) PHT ile bağımsız ilişkisi saptanmadı.

GIS tutulumu bulunan 20 hasta (%51,3) limitli, 19 hasta (%48,7) diffüz SSc idi (p=0,070). GIS tutulumu olan hastalarda mRCS puanı 11 (5-37), olmayanlarda 9 (6-16), Medsger hastalık şiddeti skoru GIS tutulumu olanlarda 10±4, olmayanlarda 6±3 idi ve GIS tutulumu ile mRCS (p=0,047), Medsger hastalık şiddeti skoru (p=0,044) arasında ilişki saptandı.

GIS tutulumu ve hastalık alt tipi, mRCS, Medsger skoru, Hb ile multipl lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Cox&Snell R2=0,165, Nagelkerke R2=0,268, p=0,144). Regresyon modeli başarısız oldu.

Limitli SSc'li hastalarda mRCS 8 (5-20), diffüz SSc'lilerde 19±7 idi (p=<0,001). Anti-sentromer antikor pozitif olan hastalarda mRCS ortanca 8 (5-21), negatif olan hastalarda 12

(7-37) idi ($p=0,078$). mMRC telanjiektazisi bulunan hastalarda 16 (6-37), bulunmayanlarda 9 (5-21) ($p=0,016$) idi. PPI kullanımı bulunan hastalarda mMRC 13 (6-37), kullanmayan hastalarda 9 (5-23) idi ($p=0,025$). KBH olan hastalarda mMRC 19 (10-23), olmayanlarda 10 (5-37) ($p=0,078$) idi. mRCS ile sedimentasyon ($\rho=0,381$, $p=0,006$) ve albümin ($\rho=-0,450$, $p=0,001$) arasında ilişki saptandı.

mRCS ve GIS tutulumu, hastalık alt tipi, anti-sentromer antikor, telanjiektazi, PPI kullanımı, KBH, sedimentasyon, albümin, Hb ile lineer regresyon modeli oluşturuldu (adjusted $R^2=0,563$, $p<0,001$). Hb'nin mRCS ile bağımsız ilişkisi saptanmadı (standardize beta=0,106, $p=0,495$). Tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. mRCS lineer regresyon modeli

Parametre	Standardize beta	P değeri
Hb	0,106	0,495
Hastalık alt tipi	0,659	0,001
Anti sentromer	0,051	0,719
Telanjiektazi	0,082	0,557
GIS tutulumu	0,107	0,414
PPI kullanımı	-0,107	0,515
Kronik böbrek hastalığı	-0,148	0,289
Sedimentasyon	0,304	0,044
Albumin	-0,107	0,546

EScSG hastalık aktivite puanı limitli SSc'de ortalama 2 ± 1 , diffüz SSc'de ortalama 4 ± 1 olup diffüz hastalığı olanlarda daha yüksekti ($p<0,001$). Antisentromer antikor pozitif olan hastalarda (1 ± 1), negatif olan hastalara (3 ± 2) göre aktivite puanı daha düşüktü ($p<0,001$). Telanjiektazisi olan hastaların ortalama aktivite puanı 3 ± 2 , olmayanların 2 ± 1 olup telanjiektazisi olanlarda daha yüksekti ($p=0,018$). EScSG aktivite puanı ile sedimentasyon ($\rho=0,460$, $p=0,005$), albümin ($\rho=-0,464$, $p=0,004$), mRCS ($\rho=0,632$, $p<0,001$) ve PAB ($\rho=0,407$, $p=0,014$) arasında ilişki görüldü.

Aktivite puanı, ilişkili parametreler ve Hb ile lineer regresyon modeli oluşturuldu (adjusted $R^2=0,563$, $p<0,001$). Hb'nin EScSG aktivite puanı ile bağımsız ilişkisi saptanmadı (standardize beta=0,106, $p=0,495$). Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25. EScSG hastalık aktivite puanı lineer regresyon modeli

Parametre	Standardize beta	P değeri
Hb	0,216	0,164
Hastalık alt tipi	-0,049	0,848
Anti sentromer	-0,146	0,315
Telanjiektazi	0,034	0,810
Sedimentasyon	0,665	0,03
Albumin	0,089	0,585
mRCS	0,364	0,166
PAB	0,536	0,013

Medsgger hastalık şiddeti skoru limitli SSc hastalarında ortalama 7 ± 4 , diffüz SSc hastalarında ortalama 12 ± 4 olup diffüz hastalarda limitli hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,002$). Telanjiektazisi olan hastalarda Medsgger puanı ortalama 12 ± 4 , olmayanlarda 6 ± 3 idi. Telanjiektazisi olanlarda şiddet puanı daha yüksek saptandı ($<0,001$). Dijital pitting skarı olan hastalarda Medsgger puanı ortalama 11 ± 4 iken olmayanlarda 7 ± 4 idi. Dijital pitting skarı olanların Medsgger puanı daha yüksek görüldü ($0,024$). Kilo kaybı olan hastaların hastalık şiddeti ortalaması (11 ± 5), olmayanlardan (8 ± 4) daha yüksekti ($p=0,023$). Pulmoner HT olan hastaların Medsgger puanı ortalama 10 ± 4 , olmayan hastaların 8 ± 5 idi ($p=0,065$). GIS tutulumu olan hastalarda (10 ± 5), olmayan hastalardan (6 ± 4) daha yüksek hastalık şiddeti puan ortalaması saptandı ($0,044$). PPI kullanımını bulunan hastaların Medsgger puan ortalaması (11 ± 4), bulunmayanlardan (7 ± 5) daha yüksekti ($0,049$). Steroid kullanan hastaların ortalama Medsgger puanı 12 ± 4 , kullanmayan hastaların 8 ± 4 olup steroid kullanan hastalarda Medsgger puanı daha yüksek saptandı ($0,000$).

Medsgger hastalık şiddeti puanı ile CRP ($\rho=0,379$, $p=0,019$), Sedimentasyon ($\rho=0,345$, $p=0,034$), albümin ($\rho=-0,377$, $p=0,020$), eGFR ($\rho=-0,345$, $p=0,034$), fleksiyonda parmak-avuç mesafesi ($\rho=0,401$, $p=0,004$), PAB ($\rho=0,423$, $p=0,008$), mRCS ($\rho=0,453$, $p=0,004$) ve FVC ($\rho=-0,494$, $p=0,002$) arasında ilişki saptandı.

Medsgger hastalık şiddet puanı, ilişkili olduğu parametreler ve lenfosit sayısı, Hb, RDW, MPV, NLR ile lineer regresyon modeli oluşturuldu (adjusted $R^2=0,797$, $p=0,017$). Lenfosit sayısı (standardize beta= $-2,435$, $p=0,051$), Hb (standardize beta= $0,179$, $p=0,511$), RDW (standardize beta= $0,246$, $p=0,211$), MPV (standardize beta= $0,190$, $p=0,539$) ve

NLR'nin (standardize beta=-1,026, p=0,101) Medsger hastalık şiddeti puanı ile bağımsız ilişkisi saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Medsger hastalık şiddeti puanı lineer regresyon modeli

Parametreler	Standardize beta	P değeri
Hastalık alt tipi	0,216	0,324
Telanjiektazi	-0,382	0,181
Dijital pitting skar	0,037	0,832
Kilo kaybı	-0,326	0,162
mRCS	-0,218	0,350
Pulmoner HT	-0,372	0,065
GIS tutulumu	-0,054	0,730
Fleksiyonda parmak-avuç mesafesi	0,829	0,033
PPI kullanımı	0,038	0,846
Steroid kullanımı	0,390	0,266
PAB	1,508	0,014
FVC	0,082	0,625
eGFR	-0,401	0,090
Sedimentasyon	0,191	0,439
CRP	-0,157	0,663
Albumin	0,200	0,450
Lenfosit	-0,511	0,051
Hb	0,179	0,511
RDW	0,246	0,211
MPV	0,190	0,539
NLR	-1,026	0,101

TARTIŞMA

Çalışmanın sonucunda diffüz SSc'li hastalarda limitli SSc'lilere göre nötrofil ve lökosit sayısı fazla, Hb değeri ise daha düşük bulundu. Pitting skarı bulunan hastaların nötrofil sayısı ve MLR bulunmayanlara göre daha yüksek, monosit sayısı ise daha düşük saptandı. mRCS ile Hb arasında ters ilişki saptandı. Pulmoner HT olan hastalarda olmayanlara göre nötrofil sayısı, NLR, MLR, RDW artmış, lenfosit sayısı azalmış bulundu. GIS tutulumu bulunan hastalarda Hb bulunmayanlara göre daha düşük görüldü. EScSG hastalık aktivite skoru ile lenfosit arasında ter ilişki saptandı. Medsger hastalık şiddeti skoru ile Hb ve lenfosit arasında ters, NLR, RDW ve MPV ile pozitif ilişki olduğu görüldü. Yapılan multipl regresyon analizleri sonucunda hemogram parametreleri ile hastalığın organ tutulumu, aktivite ve şiddet skorları arasında bağımsız ilişki saptanmadı.

SSc mortalitesi yüksek bir hastalık olup hastalığın tedavisi tutulan organ sistemine ve klinik bulgulara göre belirlenmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı, iç organ tutulumunun ve prognozun öngörülebilirliği, tedaviye erken başlamak suretiyle gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir.

Sistemik skleroz hastalarında lenfositler, inflamasyonun gelişimine önemli katkı sağlamakta ve salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri ile fibrozis gelişimini tetiklemektedir. Bu hastalarda nötrofil fonksiyonlarındaki değişimler ise vasküler, immünolojik ve fibrotik süreçleri etkileyebilmektedir (77).

İnflamatuar süreçlerde major rol oynayan nötrofil ve lenfositlerin inflamatuvar koşullar altındaki değişimi, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan nötrofil/lenfosit oranının (NLR) inflamasyon indeksi olarak pek çok hastalıkta kullanılabilmesini sağlamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda NLR'nin pek çok hastalığın inflamatuvar aktivitesi hakkında önemli bilgiler verdiği ve hastalıkların prognozunun öngörülebilmesi açısından yararlı olduğu gösterilmiştir (78). Basit bir hemogram testi ile ulaşılması mümkün olan bu belirtecin çalışmalarda otoimmün hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NLR'nin SLE hastalarında hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (15). Bir başka çalışmada ise primer Sjögren Sendromu bulunan hastalarda NLR'nin hastalık aktivitesi ile ilişkisi saptanmıştır (79). Mercan ve arkadaşlarının çalışmasında romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesi ile NLR'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Yang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise MLR (monosit/lenfosit oranı) ve ELR'nin (eritrosit/lenfosit oranı) sistemik otoimmün romatolojik hastalıklarda inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında MLR'nin romatoid artrit ve ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Daha önce yapılmış bir çalışmada SSc hastalarının hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti ile MPV arasında negatif bir korelasyon saptanmış ve MPV değerindeki artışın hastalığın mikro ve makrovasküler tutulumunun prediktif bir belirteci olabileceği belirtilmiştir (82).

Bizim çalışmamızda ise hastalık şiddeti ile MPV değeri arasında pozitif korelasyon saptandı, hastalık aktivitesi ile MPV arasında ilişki saptanmadı. Buna karşılık lenfosit sayısının hem hastalık aktivitesi hem de hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğu görüldü. Ayrıca lenfosit sayısı ile hastalık şiddeti arasında anlamlıya yakın bağımsız ilişki saptandı. Bu da inflamasyonun önemli bir komponenti olan lenfositlerin SSc hastalarındaki organ manifestasyonları ve vasküler komplikasyonlara bağlı olarak azalabildiğini göstermektedir.

Yapılan bir başka çalışmada ise MLR ve NLR'nin SSc hastalarında mRCS ve hastalık aktivite skoru ile, MLR'nin aynı zamanda hastalık şiddeti skoruyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada MPV ile herhangi bir ilişki saptanamadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada pulmoner HT olan hastalarda RDW daha yüksek saptanmıştır (83).

Bizim çalışmamızda MLR, pitting skar ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bulundu. Bu durum MLR'nin SSc'nin vasküler komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak hastalık aktivitesi ve şiddeti ile MLR arasında bizim çalışmamızda bir ilişki saptanmadı. Buna karşılık hastalık şiddeti ile çalışmamızda NLR arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü. Bu ilişkinin lenfosit sayısı ile Medsger skoru arasındaki negatif korelasyona bağlı olabileceği düşünüldü.

Önceki çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da pulmoner HT olan hastalarda RDW daha yüksek saptanmıştır. Pulmoner HT ile RDW arasında başka bir çalışmada güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğu görülmüştür (84).

RDW, dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki değişimi ölçen ve anizositoz derecesine işaret eden bir kırmızı kan hücresi indeksidir. Önceki bazı çalışmalar, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, özellikle sol kalp yetmezliği olanlarda, negatif bir prognostik belirteç olarak yararlılığını göstermiştir. Ayrıca idyopatik pulmoner arteryal hipertansiyonu olan hastalardaki ölümlerde artmış RDW arasında bağımsız ilişki olduğu görülmüştür (84). Ancak RDW ile pulmoner HT arasındaki ilişkinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

RDW ile eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein dahil olmak üzere yüksek akut faz reaktan seviyeleri arasındaki ilişkinin çalışmalarda gösterilmiş olması yüksek RDW'nin altta yatan bir enflamatuvar durumu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, artmış RDW seviyeleri enflamasyondan bağımsız olarak kırmızı kan hücrelerinin prokoagülan aktivitesini temsil edebilir. Bunun sonucu olarak vasküler bölgedeki trombotik hücrelerin ve materyallerin adezyonunu kolaylaştırarak bir koagülasyon durumu meydana gelmektedir (83, 84).

Çalışmamızda ayrıca RDW ile Medsger hastalık şiddeti skoru arasında pozitif bir korelasyon görülmüş olup bu durumun pulmoner HT'nin Medsger'in değerlendirilme kriterlerinden biri olması nedeniyle bununla korele artmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ayrıca çalışmamızda pulmoner HT ile NLR arasında da pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Medsger skoru ve pulmoner HT ile RDW ve NLR arasında saptanan pozitif yöndeki ilişkinin bu parametrelerin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada NLR ve MLR'nin SSc hastalarında CRP ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bir akut faz reaktanı ve inflamasyonun göstergesi olan CRP ile tespit edilen bu ilişkinin ayrıca NLR'nin inflamatuvar süreçlerle de koele olabildiğini göstermektedir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma SSc hastalarında ELR'nin organ tutulumu, hastalık aktivasyonu ve şiddeti ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olup SSc hastalarında ELR ile anlamlı herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan çoklu regresyon analizleri neticesinde sistemik skleroz hastalarında hastalık alt tipi, hastalığın majör komplikasyonları, hastalık aktivite ve şiddet skorlamaları ile hematolojik parametreler arasında anlamlı bir bağımsız ilişki saptanamamıştır. Yalnızca Medsger şiddet skorlaması ile lenfosit sayısı arasında anlamlılığa yakın bir ilişki belirlenebilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma ve nispeten az sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasıdır. Ayrıca hastalığın major organ komplikasyonlarından olan renal ve kardiyak tutulumu bulunan hasta sayısının az olması nedeniyle bu hasta gruplarıyla ilgili değerlendirme yapılamamıştır. Bu durumun alt gruplar arasındaki potansiyel farkı maskeleyebileceği göz önünde bulundurularak bu konuda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda sistemik skleroz hastalarının rutin hemogram parametreleri ve NLR, MLR, ELR değerleri ile hastalığın organ tutulumları, EScSG hastalık aktivite skorlaması ve Medsger hastalık şiddet skorlaması arasındaki ilişki değerlendirildi. Buna göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların 29 (%58)'u limitli, 21 (%42)'i diffüz skleroderma hastası idi. Diffüz SSc hastalarında lökosit ve nötrofil sayısı limitli SSc hastalarınıninkinden daha yüksek, Hb ise daha düşük saptandı.
2. Raynaud bulgusu hastaların %94'ünde mevcuttu. Raynaud bulgusu olmayan hasta sayısının yetersiz olmasından ötürü hematolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirilemedi.
3. Dijital pitting skar bulunan hastalarda bulunmayanlara göre nötrofil sayısı ve MLR daha yüksek, monosit sayısı ise daha düşük bulundu. Dijital ülser ve dijital gangren bulunan hasta sayısı yeterli olmadığı için değerlendirilemedi.
4. mRCS ile Hb arasında ters ilişki olduğu görüldü.
5. Pulmoner hipertansiyon hastaların %48'inde mevcuttu. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda nötrofil sayısı, NLR, MLR ve RDW daha yüksek, lenfosit sayısı daha düşük saptandı.
6. Pulmoner fibrozis hastaların %48'inde görüldü. Pulmoner fibrozisi bulunan hastalarda hemogram parametrelerinin hiçbirinde anlamlı fark görülmedi.
7. GIS tutulumu olan hastalarda Hb'nin daha düşük olduğu görüldü. Bu sonucun gastrointestinal sistemde meydana gelen mikro kanamalara bağlı olabileceği düşünüldü. Ciltte telanjiektazisi bulunan hastalarda da Hb değeri daha düşük saptanmış olması bu hastalarda gastrointestinal sistemde de telanjiektazilerin bulunabileceği ve meydana gelebilecek kanamalara bağlı olabileceği düşünüldü.
8. Renal ve kardiyak tutulumu olan hasta sayısı yeterli olmadığı için bu hasta gruplarında değerlendirme yapılamadı. Bu gruplarla ilgili başka araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
9. EScSG hastalık aktivite puanı ile Hb arasında negatif ilişki saptanmıştır.
10. Medsger hastalık şiddeti ile lenfosit sayısı ve Hb arasında negatif, NLR, RDW ve MPV ile arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Hb ile Medsger skoru arasındaki

ilişkinin Hb'nin Medsger skorlamasında değerlendirme kriterlerinden biri olmasına bağlanmıştır.

11. Çoklu regresyon analizlerinde sistemik skleroz hastalarında rutin hemogram parametreleri, NLR, MLR ve ELR'nin organ tutulumu, EScSG aktivite skorlaması ve Medsger şiddet skorlaması arasında *bağımsız* ilişki saptanmamıştır. Yalnızca lenfosit sayısı ve Medsger hastalık şiddeti arasında anlamlılığa yakın ilişki saptanmıştır.

ÖZET

Sistemik skleroz, nadir görülen ancak mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Hastalığın prognozunu akciğer, böbrek ve kalp gibi iç organ tutulumları belirlemektedir. Bu nedenle organ tutulumu gelişme potansiyeli olan hastaların erken belirlenmesi, tedaviye erken başlanarak sağkalımın arttırılması açısından önemlidir.

Çeşitli otoimmün hastalıklarda NLR, MLR ve ELR değerlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve hastalık prognozunu öngörebilmek açısından yararlı olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiş olup çalışmamızda hemogram parametreleri ve NLR, MLR ve ELR değerlerinin sistemik skleroz hastalarının hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkisini ve hastalık prognozunu değerlendirmede yararlı belirteçler olup olamayacağını araştırdık.

Bu amaçla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli olan 50 hastanın hasta dosyaları incelenerek ve yüz yüze hasta görüşmeleri yapılarak hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile ilgili bilgiler edinildi. Hastalar diffüz ve limitli skleroderma olmak üzere iki alt tipe ayrıldı.

Çalışmanın sonucunda diffüz sklerodermalı hastaların nötrofil ve lökosit sayısı limitli sklerodermalılara göre daha yüksek, Hb ise daha düşük saptandı. Dijital pitting skarı bulunan hastalarda bulunmayanlara göre nötrofil sayısı ve MLR'nin daha yüksek, monosit sayısının daha düşük olduğu görüldü. Modifiye Rodnan cilt skoru ile Hb arasında negatif ilişki saptandı. Pulmoner hipertansiyonu bulunan hastalarda nötrofil, NLR, MLR ve RDW bulunmayanlara göre daha yüksek, lenfosit ise daha düşük saptandı. Gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalarda Hb daha düşük görüldü. EScSG hastalık aktivitesi puanı ile lenfosit sayısı ters ilişkili görüldü. Medsger hastalık şiddeti puanı ile NLR, RDW ve MPV arasında pozitif, Hb ve lenfosit arasında negatif ilişki görüldü. Çoklu regresyon analizlerinde NLR, MLR ve ELR değerlerinin hastalığın organ tutulumları, hastalık aktivite ve şiddeti ile bağımsız ilişkisi saptanmadı. Yalnızca lenfosit sayısı ile Medsger hastalık şiddeti arasında anlamlıya yakın bağımsız ilişki olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Sistemik skleroz, skleroderma, NLR, MLR, ELR

THE RELATIONSHIP OF COMPLETE BLOOD COUNT PARAMETERS AND NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE, MONOCYTE/LYMPHOCYTE, EOSINOPHIL/LYMPHOCYTE RATIOS WITH DISEASE MANIFESTATIONS, ACTIVITY, AND SEVERITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

SUMMARY

Systemic sclerosis is a rare disease with high mortality. Internal organ involvements such as lung, kidney and heart determine the prognosis of the disease. Therefore, early identification of patients with the potential to develop organ involvement is important in terms of increasing survival by initiating treatment early.

In the previous studies it has been shown that there exists a relationship between NLR, MLR, ELR values and disease activity in various autoimmune diseases. In our study we investigated that if hemogram parameters and NLR, MLR, ELR are useful markers to evaluate the disease activity and severity of systemic sclerosis patients and prognosis of disease

For this purpose patients files of 50 patients who are followed by Trakya University Medical Faculty Rheumatology Department were investigated and the patients were interviewed face to face. In this way the informations about the patients' demographic and clinical features, findings of laboratory and radiological were obtained. The patients were separated into limited and diffuse scleroderma subtypes.

As a result of the study, neutrophil and leukocyte counts of patients with diffuse scleroderma were higher than those with limited scleroderma and Hb was lower. Neutrophil count and MLR were higher and monocyte count was lower in patients with digital pitting scar than those without. A negative relationship was detected between the modified Rodnan skin score and Hb. Neutrophils, NLR, MLR and RDW were found higher in patients with pulmonary hypertension than those without, and lymphocytes were lower. Hb was lower in patients with gastrointestinal system involvement. EScSG disease activity score and lymphocyte count were negatively correlated. A positive correlation was found between Medsger disease severity score and NLR, RDW and MPV, and negative correlation between Hb and lymphocyte was found. No independent relationships between NLR, MLR, ELR values and organ involvement, activity and severity were identifiable except the lymphocyte count and Medsger score.

Key words: Systemic sclerosis, scleroderma, NLR, MLR, ELR

KAYNAKLAR

1. EC L. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of Rheumatology*. 1988;15:23.
2. Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine*. 2008;75(6):650-5.
3. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet M-E. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(5):276-81.
4. Ferri C, Sebastiani M, Monaco AL, Iudici M, Giuggioli D, Furini F, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(10):1026-34.
5. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002;81(2):139-53.
6. Özgen M, SS K. Sklerodermanın etiyopatogenezi ve güncel tedavisi. *Fırat Üniv Sağ Bil Tıp Derg*. 2010;24(1):69-76.
7. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1996;22(4):751-64.
8. RODNAN GP, MYEROWITZ RL, JUSTH GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine*. 1980;59(6):393-408.
9. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *The Lancet*. 2001;357(9273):2042-8.
10. Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE, editors. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2010: Elsevier.
11. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(5):620-8.
12. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Archives of dermatology*. 2002;138(1):99-105.
13. Medsger T, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(3; SUPP/29):S42-S6.
14. Valentini G, Silman A, Veale D. Assessment of disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(3 Suppl 29):S39-41.
15. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *International immunopharmacology*. 2016;36:94-9.
16. 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. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016;30(5):597-601.
17. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *The Lancet*. 2006;367(9523):1683-91.
18. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;48(suppl_3):iii14-iii8.
19. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(1):42.

20. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibia J, editors. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2008: Elsevier.
21. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. New perspectives on the etiology of systemic sclerosis. *Molecular medicine today*. 1999;5(2):74-8.
22. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(6):520-6.
23. Ostlere L, Harris D, Buckley C, Black C, RUSTIN M. Atypical systemic sclerosis following exposure to vinyl chloride monomer. A case report and review of the cutaneous aspects of vinyl chloride disease. *Clinical and experimental dermatology*. 1992;17(3):208-10.
24. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(1):36-40.
25. Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q. Systemic sclerosis: genetics and epigenetics. *Journal of autoimmunity*. 2013;41:161-7.
26. Denton CP, Black CM. Scleroderma—clinical and pathological advances. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):271-90.
27. Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN rheumatology*. 2013;2013.
28. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(4):181-91.
29. Lafyatis R, York M. Innate immunity and inflammation in systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(6):617.
30. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(6):1918-27.
31. Corallo C, Chesi S, Cutolo M, Soldano S, Fioravanti A, Volpi N, et al. Antibodies against specific extractable nuclear antigens (ENAs) as diagnostic and prognostic tools and inducers of a profibrotic phenotype in cultured human skin fibroblasts: are they functional? *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):152.
32. Ho YY, Lagares D, Tager AM, Kapoor M. Fibrosis—a lethal component of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(7):390.
33. Beon M, Harley R, Wessels A, Silver R, Ludwicka-Bradley A. Myofibroblast induction and microvascular alteration in scleroderma lung fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6):733-42.
34. Mitchell H, Bolster MB, LeRoy EC. Scleroderma and related conditions. *Medical Clinics*. 1997;81(1):129-49.
35. Peterson LS, Nelson AM, Su WD, editors. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clinic Proceedings*; 1995: Elsevier.
36. Summers A. From white to blue to red: Raynaud's phenomenon. *Emergency nurse*. 2005;13(7).
37. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(6):718-22.
38. Thompson A, Pope J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2005;44(2):145-50.
39. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008;47(suppl_5):v44-v5.
40. Kumánovics G, Péntek M, Bae S, Opris D, Khanna D, Furst DE, et al. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56(suppl_5):v53-v66.

41. Maeda M, Matubara K, Hirano H, Watabe H, Ichiki Y, Mori S. Pitting scars in progressive systemic sclerosis. *Dermatology*. 1993;187(2):104-8.
42. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest*. 1996;110(6):1515-9.
43. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2398-405.
44. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K, et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology*. 2000;39(11):1269-71.
45. Grigolo B, Mazzetti I, Meliconi R, Bazzi S, Scorza R, Candela M, et al. Anti-topoisomerase II α autoantibodies in systemic sclerosis—association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;121(3):539-43.
46. Steen VD, Medsger Jr TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(11):2437-44.
47. du Bois RM. State of the Art. Mechanisms of Scleroderma-induced Lung Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(5):434-8.
48. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(2):371-90.
49. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(2):269-74.
50. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1998;27(3):563-94.
51. Di Ciaula A, Covelli M, Berardino M, Wang DQ, Lapadula G, Palasciano G, et al. Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma. *BMC gastroenterology*. 2008;8(1):7.
52. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports*. 2012;14(1):22-9.
53. Steen VD, Medsger Jr TA, Osial Jr TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine*. 1984;76(5):779-86.
54. Livi R, Teghini L, Pignone A, Generini S, Matucci-Cerinic M, Cagnoni M. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(8):682-6.
55. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Clinics in dermatology*. 1994;12(2):253-8.
56. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney international*. 1992;41(2):462-77.
57. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;48(suppl_3):iii45-iii8.
58. Allanore Y, Meune C, Vonk M, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):218-21.
59. Bissell L-A, Yusof M, Yuzaiful M, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma—a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology*. 2017;56(6):882-95.

60. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World journal of cardiology*. 2014;6(9):993.
61. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(2):339-50.
62. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(7):1488-501.
63. Frayha RA, Shulman LE, Stevens MB. Hematological abnormalities in scleroderma. *Acta haematologica*. 1980;64(1):25-30.
64. GÜRGEY E, AKYOL A, BILEN N, AÜTF İSHD, ANKARA TNHDK. Sklerodermada Klinik Spektrum ile Laboratuar Bulguları Arasındaki İlişki. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 1995;5(1):6-11.
65. Steen VD, editor *Autoantibodies in systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism*; 2005: Elsevier.
66. Steen VD, Powell DL, Medsger Jr TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1988;31(2):196-203.
67. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2006;73(5):490-4.
68. Hudson M, Fritzler MJ. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:38-41.
69. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(8):1327-39.
70. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Group SA. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(11):1820-8.
71. Walker KM, Pope J, Consortium PmotSCT, Group CSR, editors. *Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. Seminars in arthritis and rheumatism*; 2012: Elsevier.
72. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(8):469.
73. Simeon C, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(1):71-5.
74. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1809-15.
75. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(5):1067-77.
76. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *The Journal of dermatology*. 2010;37(1):42-53.
77. Czirjak L, Dankó K, Sipka S, Zeher M, Szegedi G. Polymorphonuclear neutrophil function in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1987;46(4):302-6.
78. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.

79. Hu Z-D, Sun Y, Guo J, Huang Y-L, Qin B-D, Gao Q, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):287-90.
80. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *Apmis*. 2017;125(10):863-71.
81. Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, Durmaz Y, Cengiz A. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? *West Indian Medical Journal*. 2016;65(1).
82. Soydinc S, Turkbeyler IH, Pehlivan Y, Soylu G, Goktepe MF, Bilici M, et al. Mean platelet volume seems to be a valuable marker in patients with systemic sclerosis. *Inflammation*. 2014;37(1):100-6.
83. Yayla ME, İlgen U, Okatan İE, UsluYurteri E, Torgutalp M, Dinçer ABK, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(1):77-83.
84. Zhao J, Mo H, Guo X, Wang Q, Xu D, Hou Y, et al. Red blood cell distribution width as a related factor of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2018;37(4):979-85.

EKLER