



T.C.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE
PULMONER ARTER BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Sedat ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Levent EDİZ**

VAN - 2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE
PULMONER ARTER BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Sedat ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Levent EDİZ

VAN - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyuncadeneyim, bilgi ve tecrübeleriyle daima yanımda olan, zor ve meşakkatli olan asistanlık eğitimini kolaylaştıran, her zaman baba şefkatlerini hissettiğim değerli hocalarım başta tez danışman hocam Prof. Dr. Levent EDİZ olmak üzere; Dr. Öğr. Üyesi Murat TOPRAK hocama,

Her zaman güler yüzlüleriyle dostluk ve kardeşlik ortamını bir an bile kaybetmediğimiz çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımını esirgemeyen değerli hocam Biyoistatistik BD öğretim üyesi Prof. Dr. Sıddık KESKİN hocama,

Tez hastalarımın toplanmasında desteğini esirgemeyen çok değerli, şefkatli abim Romatoloji Uzmanı Dr. Fatih YILDIZ'a

İyi ve kötü günümde yanımda olan, ömrüm boyunca beraber olmayı dilediğim sevgili eşim ESRA'ya ve doğumuyla yeniden doğduğumbiricik kızım SARE'ye

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi her türlü zorlukla başederek her sıkıntımı gideren, dualarını eksik etmeyen biricik annem Songül ÖZTÜRK ve babam Salman ÖZTÜRK'e...

ÖZET

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE PULMONER ARTER BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Sedat ÖZTÜRK
Uzmanlık Tezi
Van, 2019

AMAÇ: Sistemik skleroz nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Küçük ve orta çaplı pulmoner damarların obliteratif vaskülopatisi Ssk'lı hastalarda izole PAH (pulmoner arteriyel hipertansiyon)'a neden olur. Bunun yanında Ssk'lı hastalarda PAH interstisyel fibroze ve kardiyak tutulumu sekonder olarak da gelişebilir. Son yıllarda MPV, NLR(nötrofil lenfosit oranı), PLR (platelet lenfosit oran) değerlerinin sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve birçok kronik inflamatuvar hastalık, maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen sistemik skleroza bağlı pulmoner arteriyel basıncın prognoz ve takibinde; pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilir test olan NLR, PLR, MPV' nin kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, FTR-Romatoloji Polikliniğine başvuran ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı almış, tedavi ve takipleri FTR-Romatoloji Polikliniğinde devam etmekte olan , yaşları 18 ile 65 arasında değişen toplam 38 hasta alındı. Hastalar transtorasik EKO'da bakılan sPAB değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. sPAB<25 olan 17 hasta grup 1'e, sPAB≥25 olan 21 hasta grup 2'ye alındı. Hastalardan kan alınarak hemogram bakıldı. Hemogramda MPV,NLR ve PLR değerleri kaydedildi. Sonrasında MPV(ortalama platelet hacmi), NLR(nötrofil lenfosit oranı) ve PLR(platelet lenfosit oranı) ile pulmoner arter basıncı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

BULGULAR: sPAB≥ 25mmHg olan grupta NLR değeri 3.21±2.21 iken; sPAB< 25 mmHg olan grupta 1,75±0,65 olarak saptandı ve bu fark anlamlıydı(p=0.013). sPAB≥ 25mmHg olan grupta PLR değeri 243.10±213.790 iken; sPAB< 25 mmHg olan grupta 128.90±57.752 olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı(p=0.040). Gruplar arası MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi. sPABdeğeri ile NLR düzeyi arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptandı(r=0.502, p<0.01). CRP düzeyi ile sPAB arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı(r=0,437, p<0.01). PLR ve sPAB arasında korelasyon saptanmadı

SONUÇ: Sistemik sklerozda NLR ve PLR değerlerinin sPAB'ı yüksek olan grupta anlamlı derece yüksek olduğu ve bu değerlerin sPAB değerini öngörmeye ve takibinde dikkate alınması gereken parametreler olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: ortalama trombosit hacmi, pulmoner arter basıncı, pulmoner arteriyel hipertansiyon, platelet/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, sistemik skleroz

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN PULMONARY ARTERY PRESSURE AND NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATE, PLATELET/LYMPHOCYTE RATE AND MEAN PLATELET VOLUME IN SYSTEMIC SCLEROSIS DISEASE

Dr. Sedat ÖZTÜRK

Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine

Thesis in Physical Medicine and Rehabilitation Department

Van, 2019

PURPOSE: Systemic sclerosis is a systemic connective tissue disease of unknown etiology, which is characterized with progressive skin thickening and is associated with vasculopathy, immune activation and fibrosis. Obliterative vasculopathy of small and medium-sized pulmonary vasculature leads to isolated PAH (pulmonary arterial hypertension) in patients with systemic sclerosis disease. In addition, PAH interstitial fibrosis and cardiac involvement may also develop secondarily in patients with systemic sclerosis. MPV, NLR (neutrophil lymphocyte rate), PLT (platelet lymphocyte rate) values have recently been reported to be indicators of systemic inflammation and to be associated with prognosis in several chronic inflammatory diseases, malignancies and cardiovascular diseases. The aim of our study is to present the usability of the practical, cheap and easily accessible NLR, PLR and MPV tests in the prognosis and monitoring of pulmonary artery pressure arising from systemic sclerosis s known to be associated with inflammation.

MATERIAL AND METHOD: The study group consisted of a total of 38 patients between ages 18-65 who applied to Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Physical Medicine and Rehabilitation Department, PM&R-Rheumatology Clinic and were diagnosed with systemic sclerosis according to the ACR/EULAR classification criteria, whose treatment process was on-going in PM&R-Rheumatology Clinic. The patients were divided into two groups based on their sPAB values detected in transthoracic echocardiography. 17 patients with sPAB<25 were included in Group 1 and 21 patients with sPAB≥25 were included in Group 2. Hemogram values of the patients were examined by taking blood samples. Hemogram MPV, NLR and PLR values were recorded. Thereafter, the presence of a correlation between pulmonary artery pressure and MPV (mean platelet volume), NLR (neutrophil lymphocyte rate) and PLR (platelet lymphocyte rate) was analysed.

RESULTS: The NLR value was found to be 3.21 ± 2.21 in the group with sPAB ≥ 25 mmHg where as it was 1.75 ± 0.65 in the group with sPAB < 25 mmHg. There was a statistically significant difference ($p=0.013$). The PLR value was found to be 243.10 ± 213.790 in the group with sPAB ≥ 25 mmHg whereas it was 128.90 ± 57.752 in the group with sPAB < 25 mmHg, which was a statistically significant difference ($p = 0.040$). The intergroup MPV value was not statistically significant. There was a moderate-level positive correlation between the CRP level and sPAB ($r = 0.437$, $p < 0.01$). There was no correlation between PLR and sPAB.

CONCLUSION: We have concluded that; the NLR and PLR values were significantly high in the group with high sPAB in systemic sclerosis and these values could be the parameters that need to be considered in sPAB value estimation and monitoring.

Key words: Mean platelet volume, Neutrophil lymphocyte rate, Platelet lymphocyte rate, Pulmonary arterial hypertension, Pulmonary artery pressure, Systemic sclerosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLOLAR DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Skleroz	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyopatenez	2
2.1.2.1. Etiyoloji	2
2.1.2.1.1. Genetik Faktörler	2
2.1.2.1.2. Çevresel faktörler	3
2.1.2.1.3. Enfeksiyonlar	3
2.1.2.1.4. Mikrokimerizm	4
2.1.2.2. Patogenez	4
2.1.3. Klinik Bulgular	6
2.1.3.1. Reynaud Fenomeni	7
2.1.3.2. Cilt Bulguları	8
2.1.3.3. Kas İskelet Sistemi Bulguları	9
2.1.3.4. Gastrointestinal Sistem Bulguları	9
2.1.3.5. Kalp Tutulumu	9
2.1.3.6. Renal Tutulum	10
2.1.3.7. Akciğer Bulguları	10
2.1.4. Sistemik Sklerozda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Ekokardiyografi	11
2.1.5. Tanı ve Sınıflama	14
2.1.6. Ayırıcı tanı	17
2.1.7. Tedavi	18
2.2. MPV, NLR ve PLR'nin Klinik Kullanımı	19

2.2.1. MPV ve klinik kullanımı	19
2.2.2. NLR ve Klinik kullanımı	20
2.2.3. PLR ve Klinik kullanımı	21
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Ekokardiyografi.....	22
3.2. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR VE SONUÇLAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	32
KAYNAKÇA.....	37



KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACR	: Amerikan collage of rheumatology
ARB	: Anjiotensin 2 reseptör blokörü
BNP	: Brain natriüretik pepti
CTGF	: Kollajen doku büyüme faktörü
CRP	: C-reaktif protein
CMV	: Sitomegalovirüs
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESM	: Ekstrasellüler matriks
EULAR	: European League Against Rheumatism
FVC	: Zorlu vital kapasite
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HRCT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
HS-CRP	:Yüksek Sensitif CRP
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin-6
İPAH	: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NYHA FC	: New York Heart Association Functional Capacity
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDGF	: Platelet derive büyüme faktörü
PDW	: Platelet dağılım hacmi
PWP	: Pulmoner Uç Basıncı
RF	: Raynaud fenomeni
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
sPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SRK	: Skleroderma renal krizi

Ssk	: Sistemik skleroz
TAPSE	: Tricuspid plane annular systolic excursion
TGF-Beta	: Transforming growth faktör beta
TIMPs	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
VEGF	: Vasküler endoltelyal büyüme faktörü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sistemik skleroz patogenezinde öne çıkan olası yolaklar	5
Şekil 2. Ssk'da olguların sPAB gruplarına göre cinsiyet dağılımı	23
Şekil 3. Ssk'da sPAB gruplarının dağılımı.....	25
Şekil 4. Ssk'da sPAB gruplarına göre MPV dağılımı	26
Şekil 5. Ssk'da sPAB gruplarına göre NLR dağılımı	27
Şekil 6. Ssk'da sPAB gruplarına göre PLR dağılımı.....	27
Şekil 7. Ssk hastalarında sPAB ile NLR arasındaki ilişki	29
Şekil 8. Ssk hastalarında CRP ile NLR arasındaki ilişki	29
Şekil 9. Ssk hastalarında sPAB ile CRP arasındaki ilişki.....	30
Şekil 10. Ssk hastalarında Sedimentasyon ile NLR arasındaki ilişki	30
Şekil 11. Ssk hastalarında Sedimentasyon ile PLR arasındaki ilişki.....	31
Şekil 12. Ssk hastalarında Sedimentasyon ile CRP arasındaki ilişki	31

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Sistemik sklerozda organ tutulum sıklığı.....	6
Tablo 2. Primer-Sekonder Reynaud Fenomeni arasındaki farklar.....	8
Tablo 3. Sistemik Sklerozda pulmoner tutulum tipleri	11
Tablo 4. Ssk hastalarında PAH için risk faktörleri	12
Tablo 5. NYHA Fonksiyonel Sınıflama.....	13
Tablo 6. PAH gelişen Ssk hastalarında mortaliteyi arttıran faktörler	14
Tablo 7. ACR/EULAR Sistemik Skleroz 2013 Klasifikasyon Kriterleri	15
Tablo 8. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması.....	16
Tablo 9. Sistemik sklerozda otoantikörler ve klinik birliktelikleri	16
Tablo 10. Skleroderma ayırıcı tanıda bilinmesi gereken hastalıklar.....	17
Tablo 11. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı.....	23
Tablo 12. Gruplar arası yaş dağılımının istatistiksel analizi	24
Tablo 13. Ssk'da sPAB gruplarının özellikleri	24
Tablo 14. MPV, NLR, PLR değerlerinin sPAB gruplarına göre karşılaştırılması....	26
Tablo 15. CRP ve Sedimantasyon değerlerinin sPAB gruplarına göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 16. Ssk'da sürekli değişkenlerin korelasyonu.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz sebebi bilinmeyen, gelişiminde immün sistem aktivasyonu, vaskülopati ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir kollajen bağ dokusu hastalığıdır(1,2). Hastalığın tipik klinik bulguları arasında en belirleyici olanı deride sertleşme, kalınlaşma ile kendini gösteren cildin fibrozisidir. Akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve böbrekler sıklıkla tutulan diğer organlardır(3). Sistemik skleroz hastalarının yaklaşık %70' inde solunum sistemi tutulumu görülmektedir. Bu hastalarda solunum sistemi tutulumu sonucunda interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir(4). Pulmoner arteriyel hipertansiyon oluşmasında esas rolün inflamasyon ve vasküler hücre büyümesini içeren vaskülopati olduğu belirtilmektedir(5). Pulmoner arteriyel hipertansiyon, genellikle sistemik skleroz tanısı konulduktan sonra hastalığın seyrinde bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Sistemik skleroza bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyonun prognozu, diğer pulmoner arteriyel hipertansiyon alt gruplarına göre daha kötüdür. Sistemik skleroza bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyonun erken tanı ve tedavisinin hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir(6,7). Sistemik skleroziste PAH taraması ve tanısı için ekokardiyografi (EKO) pratik ve non-invaziv yöntemdir(8).

Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve birçok kardiyovasküler hastalık, kanserler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) değerleriyle ilişki gösterdiği tespit edilmiştir(9,10,11).MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi veren bir parametredir ve sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik göstermektedir(12).

Çalışmamızda inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen sistemik skleroza bağlı pulmoner arteriyel basıncın/hipertansiyonun prognoz ve takibinde; pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilir test olan NLR, PLR, MPV'nin kullanılabilirliğini göstermek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz sebebi bilinmeyen, gelişiminde immün sistem aktivasyonu, vaskülopati ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir kollajen bağ dokusu hastalığıdır(1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz insidans ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, kayda değer farklılıklar göstermektedir. Amerika kıtasında Avrupa'ya oranla daha sık görülmektedir. Prevalansının 3-24/100000 olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde sistemik skleroz prevalansı 110/1000000 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 7 kat fazla görülür. 30-50 yaş arası hastalarda görülme sıklığı daha fazladır(13,14).

2.1.2. Etiopatogenez

Sistemik skleroz sebebi bilinmeyen, gelişiminde immün sistem aktivasyonu, vaskülopati ve fibrozisin rol oynadığı sistemik bir kollajen bağ dokusu hastalığıdır. İlk ortaya çıkan bulgunun vaskülopati olduğu düşünülmektedir. Devamında immün aktivasyon ve birçok organda fibrozis görülür(1,2).

2.1.2.1. Etiyoloji

Sistemik skleroz etyolojisinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm patolojik süreci başlatan sebepler olarak gösterilmektedir.

2.1.2.1.1. Genetik Faktörler

Birinci derece akrabalarında sistemik skleroz bulunan hastalarda sistemik skleroz hastalığı gelişme ihtimali artmıştır. Normal bireylerde sistemik skleroz gelişme ihtimali 26/100000 iken birinci derece akrabalarında sistemik skleroz

bulunan bireyde bu oran 26/1000 olmaktadır(15). Sistemik sklerozlu hastalarda yapılan genetik çalışmalar, sağlıklı bireyler ve hastalar arasında 2000'den fazla farklı gen ekspresyonu olduğunu ortaya çıkarmıştır(1). İlgili çekici olarak monozigotik ikizlerde hastalık görülme sıklığı %5 gibi oldukça düşüktür. Sistemik skleroz ile ilişkili ilk yapılan çalışmalarda özellikle HLA doku grubu çalışmaları ön plandadır. Çalışmalar sonrasında SSk genetiği ile ilişkili belirgin gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalarda SSk ilişkili 15 civarında lokus tanımlanmıştır. Çalışmaların artması ile olasılıkla SSk ilişkili yeni gen bölgelerinin de tanımlanması beklenebilir. Bu çalışmalarda da gözlenen MHC sınıf II bölgesinin SSk ile ilişkili en önemli bölge olduğudur(16,17).

2.1.2.1.2. Çevresel faktörler

Vinil klorid, silika, bleomisin, meme silikon implantları ve organik çözücüler sistemik skleroz etiyolojisinde rolleri olan çevresel faktörlerdir. Fakat tek bir kimyasal ajan net olarak kanıtlanmamıştır(18). Makol ve ark. çalışmasında silika maruziyeti neticesinde yaklaşık 28 kat daha artmış sistemik skleroz gelişim riski bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Veltman G ve ark. mesleki uğraşlar nedeni ile vinil klorid ile temaslı işçilerin çoğunda Reynold fenomen ve sistemik skleroza özgü deri bulguları gözlemlendiği belirtilmiştir. Birçok mesleki ve çevresel faktörlerin Ssk ile ilişkileri araştırılmalarına karşın, bu risk faktörlerinin birçok hastada olmayışı, çevresel faktörlerin Ssk etiyolojisinde tek başlarına sorumlu tutulmayacakları kanaatini oluşturmaktadır(18).

2.1.2.1.3. Enfeksiyonlar

Çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyon ajanlarının (sitomegalovirüs, parvovirus B19, H.pylori, Epstein-Barr virüs, retrovirular) sistemik skleroz etiyolojisinde rolü olduğu bildirilmiştir(19). Sistemik skleroz hastalarında parvovirus B19 sıklığı sağlıklı bireylere oranla 7 kat fazla bulunmuştur(20). Yine sistemik skleroz hastalarında H.pylori prevalansında yüksek olduğu (%78) bildirilmiştir(21). Sistemik skleroz hastalarında CMV spesifik antikörlerin artmış olduğu ve bu virüsün deney hayvanlarında sistemik skleroz da görülen vaskülopatisiye benzer vasküler

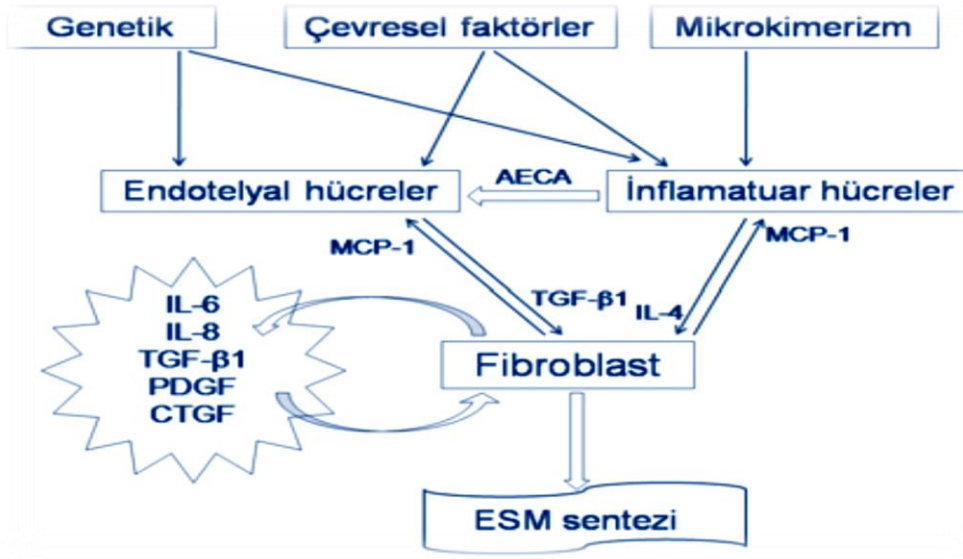
patolojilere yol açtığı gösterilmiştir(22). CMV'nin sistemik sklerozu moleküler benzerlik ile tetiklediği düşünülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar sistemik skleroz etiopatogenezine moleküler benzerlik ve/veya konağın antijenlerine ve endotel hücrelerine karşı immün reaksiyon göstererek neden olduğu düşünülmektedir(19).

2.1.2.1.4. Mikrokimerizm

Sistemik sklerozlu hastalarda kan ve deri lezyonlarında artmış fetal orjinli mikrokimerik hücreler saptanmıştır. Sistemik skleroz kadın/erkek oranı 8/1 ve genelde doğurganlık sonrası hastalık ortaya çıkmaktadır(23). Allogenik transplantasyonda görülebilen graft-versus-host hastalığı ile sistemik skleroz arasında patolojik, histolojik ve klinik olarak benzerlikler olması sistemik skleroz etiopatogenezinde mikrokimerizmde olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu mikrokimerik hücrelere sağlıklı bireylerde bile rastlanması, bazı hastalarda bulunmayışı, erkeklerde de hastalığın görülmesi mikrokimerizmin sistemik skleroz etiopatogenezini açısından birçok soru işaretini beraberinde getirmektedir(23).

2.1.2.2. Patogenez

İmmün aktivasyon ve vasküler patoloji (endotelial hiperaktivasyon) sonucu fibroblastik aktivasyon ve ESM yapımında artış ve ESM degradasyonunda azalma, sistemik skleroz patogenezinin temel özellikleri olduğu bilinmesine rağmen, sistemik sklerozun patogenezini tam olarak bilinenememektedir. Patogenezin endotelial hücre hasarı ve immün aktivasyon bölümü için, genetik ve çevresel faktörler ve mikrokimerizm tetikleyici risk faktörleri olarak belirtilmektedir (Şekil 1) (20).



ESM; ekstraselüler matris AECA; anti-endotelial hücre antikoru, MCP-1; monosit kemoatraktan protein-1, TGF- β 1;transforme edici büyüme faktörü- β 1, IL; interlökin, PDGF; trombosit kaynaklı büyüme faktörü, CTGF; kollojen doku büyüme faktörü

Şekil 1. Sistemik skleroz patogenezinde öne çıkan olası yollar

Vaskülopati sistemik skleroz hastalarında tespit edilebilen ilk değişikliktir. Sistemik sklerozun vasküler hasar neticesinde geliştiği düşünülmektedir. Fibrozisten önce gelir ve daha çok küçük damarlarda, özellikle de arteriyollerde gözlemlenir(24). Vaskülopatiyeye bağlı gelişen hipoksiye tepki olarak, VEGF seviyelerinde artış olmasına rağmen vaskülogenezde problem vardır. Hipoksi aynı zamanda fibrozis gelişimine neden olan önemli faktörlerden biridir. Vaskülopatinin sistemik skleroz da renal kriz, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve dijital ülser gelişiminde ana mekanizma olduğu düşünülmektedir(24).

Sistemik sklerozda damar çevresi inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bu infiltrasyon komşuluğundaki fibroblastlarda belirgin artış gösteren kollajen ve ESM sentezinde artış; immün aktivasyonun patogenezdaki rolü olduğunu ortaya koyar. Sistemik skleroz hastalarının cilt lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha düşük oranda B lenfosit infiltrasyonları gösterilmiştir(25). Trombosit, makrofaj, fibroblast ve T lenfositlerden salınan TGF- β fibroblastik aktivitenin ana tetikleyicisidir ve hücre içi, hücre dışı kollajen gibi ESM yapı taşlarının sentezini artırır. Uyarılmış fibroblastlar aynı zamanda PDGF, IL-6, TGF- β ve CTGF gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme

faktörlerinide üretirler. Böylece fibroblastlar bir kez uyarıldıktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve uyarılmak için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır(26,27,28). Bcl-2 ailesi transkripsiyon faktörleri, oldukça kompleks düzenleyici mekanizmalara sahip olan apoptozisin önemli inhibitör düzenleyicisidir. Sistemik skleroz hastalarında, dermal fibroblastların apoptoza dirençli oldukları kanıtlanmış ve bu durum artmış bcl-2 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir(29).

Ekstraselüler matriks elamanlarının yapımı ve yıkımı bir denge halindedir. Bu dengenin yapım tarafına bozulması fibrozis ile neticelenmektedir(33,34). ESM matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ile degrade olurken, doku MMP inhibitörleri (tissue inhibitor of metalloproteinases [TIMPs]) bu dengeyi fibrojeniz lehine değiştirmektedir(30,31). Sistemik sklerozda MMP-1,3 ve 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2 ve 3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür(30, 31).

2.1.3. Klinik Bulgular

Sistemik sklerozda deride kalınlaşma ve endurasyon en sık göze çarpan klinik belirtidir. Raynaud fenomeni yine hemen her hastada klinik tabloya eşlik eder. Ancak sistemik skleroz multisistem bir bağ doku hastalığıdır. Kas-iskelet sistemi, akciğerler, böbrek, kalp ve gastrointestinal gibi birçok doku ve organda irreversibl hasarlanmaya yol açabilir. Hastanın klinik gidişinin tahmin edilmesi oldukça zordur(32).

Tablo 1. Sistemik sklerozda organ tutulum sıklığı (32)

Tutulum Şekli	Sınırlı Ssk(%)	Diffüz Ssk(%)	Toplam(%)
Raynaud Fenomeni	98	99	99
Özafagus	74	60	69
Diğer gastrointestinal	7	8	8
Kardiyak	9	12	10
İAH	26	41	31
PAH	21	17	20
Renal Kriz	2	10	5

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel Hipertansiyon

2.1.3.1. Reynaud Fenomeni

Reynaud fenomeni soğuk ve/veya emosyonel stres ile tetiklenen dijital arterlerin vazospazmına sekonder olarak gelişen parmaklardaki iskemik dönemlerdir. Kulak ve burun gibi vücudun uç bölgelerinde de görülmektedir(33).

Reynaud fenomeninin 3 evresi vardır;

1-Vazospazma bağlı solukluk

2-İskemiye bağlı siyanoz

3-Reaktif hiperemiye bağlı eritem

RF sistemik sklerozun en erken belirtisidir ve hastaların %95'inde görülür. Reynaud fenomeni sağlıklı popülasyonda %4-15 oranında görülebilir(33). RF primer ve sekonder reynaud fenomeni olmak üzere ikiye ayrılır. Herhangi bir bağ doku hastalığı olmaksızın bulunmasına primer raynaud fenomeni veya raynaud hastalığı adı verilir. Prevalansı %5 civarındadır(34). Genellikle 30 yaş altında başlar. Semptomlar bilateraldir. Hafif ve orta şiddetlidir. Tırnak yatağı kapilleroskopide normal bulgular görülür. ANA tetkiki genelde negatiftir. Eğer ki altta yatan bir hastalık varsa buna Sekonder Raynaud Fenomeni denir. Raynaud fenomenli olguların yaklaşık %1'inde başta sistemik skleroz olmak üzere bir kollajen bağ doku hastalığı gelişir(34). Raynaud fenomeni akut olarak gelişmişse, hasta orta-ileri yaşta ise, dijital ülser gelişmişse, parmak eklemleri ve/veya diğer eklemlerde artrit varsa, normal oda ısısında dahi klinik oluyorsa, ANA pozitif ise, tırnak yatağı kapillereskopide bulgu olarak kapillerde kaybolma ve genişlemeler varsa raynaud fenomeninin kollajen doku hastalığına sekonder olabileceği düşüncesi ağır basar (Tablo 3). Bu bulgular primer reynaud fenomeninde görülmez(35). Antisentromer antikor pozitif olan sistemik skleroz hastalarında RF daha ağır seyredir. Yine bu hastalarda dijital iske mi görülme sıklığı artmıştır. Sistemik sklerozda böbrek ve kalp gibi visseral organların terminal arteriyel sistemlerinde de RF (sistemik reynaud fenomeni) olduğu düşünülmektedir. Ssk'da görülen renal kriz buna örnek olarak gösterilmektedir(33,36).

Tablo 2. Primer-Sekonder Reynaud Fenomeni arasındaki farklar(34,35)

	Reynaud Hastalığı (Primer)	Reynaud Sendromu (Sekonder)
Başlangıç yaşı	<30 yaş	>30 yaş
Cinsiyet	K>E	K=E
Simetrik tutulum	-	+
Hastalık Şiddeti	Hafif	Orta-İleri
Altta Yatan Hastalık	-	+
Doku Nekrozu-Gangren	-	+
Kapilleroskopi	-	+
Sedimentasyon	Normal	Yüksek
ANA	-	+

2.1.3.2. Cilt Bulguları

Ciltte skleroz sistemik sklerozun karakteristik bulgusudur. Öncelikle vücudun uç bölgelerinde, özellikle ellerde ve parmaklarda başlar, sonrasında yüz ve dudaklarda görülür. Yaygın tutulumlu hastalarda tutulum ekstremitelerden başlar ve gövdeye doğru yayılarak tüm vücudu tutabilir(33). Sistemik sklerozda deri tutulumu birbirini takip eden ödemli, enduratif ve atrofik olmak üzere 3 ayrı faz şeklinde görülür. İlk başta inflamatuvar bileşenlerin ön planda olduğu *ödemli faz* görülür. Bu fazda parmaklarda, ellerde ve bazen de vücudun diğer yerlerinde gode bırakmayan ödem gelişir. Bu dönemde deride aşırı kaşıntının yanında sedimentasyonda artış, artralji, miyalji gibi genel semptomlar görülebilir. Bu ödemli dönem haftalarca-aylarca sürebilir. Devamında ciltte kalınlaşma ve endurasyon belirginleşir adı *enduratif fazdır*. Bu dönemde epidermis incelik, dermis kalınlaşır, derideki çizgiler, kıllar ve ter bezleri kaybolur. Deri sert, gergin, kalın, parlak ve deri altına yapışık hale gelir. Kas, tendon, eklem etkilenir ve kontraktürler oluşur. Yıllar sonra dermiste bir miktar yumuşama ve dermiste incelik görülebilir. Bu dönemde *atrofik fazdır*(33,36). Hastalık cilt tutulumunun yaygınlığına göre diffüz ve limitli sistemik skleroz olarak iki ana formda sınıflanır. Cilt tutulumu ekstremiteler distali ile sınırlıysa limitli, eğer ekstremiteler proksimali ve gövdeye yayılmışsa diffüz Ssk olarak adlandırılır. Cilt tutulumunun yaygınlığı ve ilerleyici karakterde olması iç organ tutulumlarının ciddiyeti ile ilişkilidir(37).

2.1.3.3. Kas İskelet Sistemi Bulguları

Sistemik skleroz hastalarında sık ve erken bulgu olarak simetrik poliartralji ve miyalji görülür. Eklem olarak parmak, el-ayak bileği, diz eklemleri görece sık tutulur. Hastaların bazılarında tendon kılıfları üzerinde fibrinöz madde birikmesine bağlı olarak tendon üzerinde krepatasyonlar alınabilir. Diffüz Ssk tipinde daha sıktır. En belirgin kas-iskelet bulgusu olarak da sertleşmiş derinin eklem hareketlerini kısıtlamasına bağlı olarak gelişen eklem hareket kısıtlılığıdır(38). Yine bu hastalarda inflamatuvar myozit, kullanmamaya bağlı kas atrofisi ve distal kaslarda güçsüzlük, karpal tünel sendromu görülebilir(35).

2.1.3.4. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal tutulum diffüz ve sınırlı sistemik sklerozda sık rastlanan bir durumdur. Ağızdan anüse kadar sistemin tüm seviyelerinde tutulum görülebilir. Gastrointestinal sistemdeki temel problem düz kas atrofisi, anormal inervasyon ve doku fibrozisine bağlı motilite bozukluğudur(33). Özefagus en sık tutulan iç organdır. Motor disfonksiyona bağlı özellikle katı gıdalara karşı oluşan disfaji sıktır. Bununla birlikte sfinkter disfonksiyonu nedeniyle gastroözefageal reflü ve özafajitte sık görülür. Mide antrum tutulumuna bağlı olarak telenjektaziler ve atrofi “watermelon stomach” görünümüne neden olur. Bu telenjektaziler mide kanamalarına yol açabilir. İnce barsaktaki dismotilite asemptomatik olabileceği gibi aralıklı psödoobstrüksiyon, dispepsi, bulantı, kusma ve beslenme bozukluğuna yol açabilir. Kolonda geniş ağızlı divertiküller, ülserasyonlar, stenoz, kronik kabızlık ve megakolon görülebilir. Anorektal disfonksiyon ve rektal prolapsus gelişebilir. Karaciğer Ssk’da nadir tutulmakla birlikte otoimmün hepatit, sklerozan kolanjit ve primer bilier siroz görülebilir(32,33,36).

2.1.3.5. Kalp Tutulumu

Sistemik sklerozda kalp tutulum varlığı çeşitli yöntemlerle ortaya konulabilir ancak hastaların çoğu asemptomatiktir. Kalp tutulumu diffüz tip sistemik sklerozda daha sıktır(35). Eğer klinik olarak aşikar kalp tutulumu varsa bu kötü prognoz göstergesidir. SSk’lu hastalar da perikardit, konjestif kalp yetmezliği, disritmi ve

iletim bozuklukları görülebilir. Miyokard tutulumu miyokardiyal fibrozis şeklinde görülebilir. Bununla birlikte vazospazma bağlı olarak miyokardın, perfüzyonunda azalma, devamında fonksiyonlarında bozulma gelişir(35). Kalp fonksiyonları sekonder olarak pulmoner tutulum (İAH, PAH) ve hipervolemi (skleroderma renal kriz) gibi durumlarda bozulabilir(39). Kardiyak tutulumun tanısı ve takibi için düzenli tarama gereklidir. Bunun için fizik muayene, EKG, akciğer grafisi, EKO gibi non invaziv basit yöntemler çoğunlukla yeterlidir. Gerekli durumlarda kalp kateterizasyonu, kardiyak manyetik rezonans inceleme ve miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi daha ileri tetkiklere başvurulabilir(35,36).

2.1.3.6. Renal Tutulum

Sistemik sklerozda klinik olarak önemli böbrek hastalığı hastaların küçük kısmında görülür, fakat hayatı tehdit edici olabilir. Skleroderma renal krizi(SRK) hastaların yaklaşık %5'inde görülür. SRK ani kan basıncı yüksekliği ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile kendisini gösterir. Ssk'da ki hipertansif krizlerin etkili bir şekilde tedavi eden anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin bulunmasından önce, SRK martalitenin en önemli nedeniydi(40). SRK'da miyokardiyal tutulumla ilgili olarak veya önceden antihipertansif kullanımına bağlı olarak bazı hastalarda tansiyon normal olabilir. Bu durum normotansif renal kriz olarak adlandırılır(41). Ssk'da renal kriz tanısı için yeni başlamış hipertansiyon (TA:160/100 mmHg), periferik kanda fragmente eritrosit varlığı, kreatinin yüksekliği ve proteinüri aranmaktadır. Ssk'da renal kriz için majör risk faktörleri, diffüz Ssk tipi, hastalığın erken evresi ve glukokortikoid kullanım hikayesidir(41). Bu nedenle glukokortikoid kullanması gereken sistemik sklerozlu hastalar kan basıncı ve renal fonksiyonları açısından dikkatle takip edilmelidir(41).

2.1.3.7. Akciğer Bulguları

Sistemik sklerozda akciğer tutulumu gastrointestinal sistemden sonra en sık tutulan organdır. Pulmoner bulgular vakaların çoğunda görülür. İnterisyel akciğer hastalığı ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) olmak üzere iki şekilde tutulum sık görülür. Diğer tutulumlar daha nadir görülür(tablo 3) (35,42,44). Bu iki

tutulum şekli sistemik sklerozlu hastalarda mortalitenin en önemli nedenleridir(32,37).

Tablo 3. Sistemik Sklerozda pulmoner tutulum tipleri(35,42,44)

Parenkimal	Vasküler	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• İAH• Fibrozan alveolit• Kriptojenik organize pnömoni	<ul style="list-style-type: none">• PAH• İkincil PAH• Endobronşiyal telenjiektazi	<ul style="list-style-type: none">• Plevral efüzyon• Aspirasyon pnömonisi

Aktif interstisyel akciğer hastalığı, tipik olarak erken diffüz sklerodermalı hastalarda hastalığın ilk 4 yılında gelişirken, pulmoner hipertansiyon daha çok uzun süreli hastalığı olanlarda görülür. Pulmoner tutulum erken evrelerde asemptomatik olmakla birlikte, genelde ilk semptom olarak efor dispnesi ile kendini gösterir. Erken tanı hastalığın ilerlemesini önleyebileceğinden, pulmoner tutulum için rutin tarama testlerinin (solunum fonksiyon testi, EKO) uygulanması önemlidir. İnterstisyel fibrozis varlığında, fizik muayenede akciğerde bazallerde ince raller duyulabilir. Fakat bu dinleme bulgusu erken hastalıkta duyulmayabilir ve hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermez(40). Solunum Fonksiyon Testi veya HRCT erken hastalığı ve hastalık aktivite göstergesi açısından değerlidir. Kısa aralıklarla bakılan FVC'deki değişiklikler ve HRCT'de buzlu cam görünümü pulmoner tutulum ve aktivite açısından önemli değişikliklerdir. Diffüz tip Ssk, FVC'de erken düşme, anti-topoizomeraz antikor varlığı, HRCT'de fibrozis varlığı İAH'nın ilerleyici olabileceğini düşündürür(40).

2.1.4. Sistemik Sklerozda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Ekokardiyografi

Küçük ve orta çaplı pulmoner damarların obliteratif vaskülopatisi Ssk'lı hastalarda izole PAH (pulmoner arteriyel hipertansiyon)'a neden olur. Bunun yanında Ssk'lı hastalarda PAH interstisyel fibroze ve kardiyak tutulumuna sekonder olarak da gelişebilir(35). Ssk'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon tanısına klinik şüphe

üzerine başlatılan bir araştırma sonucunda veya belirli aralıklarla yapılan taramalar ile ulaşılabilir. Nedeni bilinmeyen dispne genellikle en erken klinik bulgudur. Bazı hastalarda dispneye göğüs ağrısı eşlik eder. Daha geç dönemlerde ise egzersiz toleransında azalma, senkop, sağ ventrikül yetersizliği bulguları ve hemoptizi de kliniğe eklenebilir(42). PAH sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %20 sinde görülür(43). Ssk'da PAH için bazı risk faktörleri Tablo 4'de verilmiştir(32,42).

Tablo 4. Ssk hastalarında PAH için risk faktörleri (32,42)

1-Sınırlı tip Ssk da (diffüz ssk ve çakışma sendromlarından daha yüksek risk taşır)

2-Yaygın telanjiektazi

3-Uzun hastalık süresi (>3 yıl) (geç başlangıç ve menopoz sonrası daha sık)

4-Raynaud fenomeni (>8 yıl, şiddetli Raynaud fenomeni ve dijital iskemisi olan hastalarda risk yüksek)

5-Anti-sentromer, anti-fibrilların (U3RNP) pozitifliği (anti-topoizomeraz I pozitifliği koruyucu faktördür.)

6-Anti-endotel, anti-Th/To, anti-nükleer fosfoprotein B3 pozitifliği)

7-Anti-nükleolar ANA pozitifliği (tek başına)

8-DLCO <%60 (interstisyel akciğer tutulumuna bağlı olmayan) (DLCO/alveolar hacim<%70)

9-FVC/DLCO = >1,6

10-Sağ ventrikül sistolik basıncında 2 mmHg/yıl artış (sağ kalp kateterizasyonu)

DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi, FVC: Zorlu vital kapasite

PAH taraması ve tanısı için kolay ve non-invaziv yöntem olan EKO sık kullanılır(8). EKO ile sağ ventrikül genişlemesi, sağ ventrikül hipokinezisi, septal konfigürasyon bozukluğu, sol ventrikül boyutunda küçülme gibi pulmoner atrer basınç artışının indirekt bulguları saptanabilmektedir. Ayrıca bu bulgulara ilaveten 'Bernoulli formülü' ile PAB yaklaşık olarak hesaplanabilmektedir. Bu formülde sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSP) hesaplanır ve bu da dolaylı olarak pulmoner arter basıncını verir.

$$RVSP = 4v^2 + \text{sağ atriyal basınç}$$

PAH tanısı istirahatte ortalama PAB'ın 25 mmHg den yüksek, egzersiz sırasında 30 mHg den yüksek olması ve ek olarak PWP nin ≤ 15 mmHg ve pulmoner

vasküler direnç >240 dynes/s/cm² olarak tanımlanır. Bu tanıma göre kesin PAH tanısı için sağ kalp kateterizasyonu zorunludur. Sağ kalp kateterizasyonu ile PWP ölçülebilir, kardiyak indeks hesaplanabilir ve ilaveten vazoreaktivite testi yapılabilir. Vazoreaktivite testine inhale iloprost, nitrik oksit, epoprostenol ve iv adenozin gibi kısa etkili vazodilatatörlerle uygulandığında kardiyak outputda bir değişiklik olmaksızın ortalama PAB da 10 mmHg üzerinde düşüş olursa ve ortalama PAB 40 mmHg 'nin altına iner ise test anlamlı kabul edilir(8,44). Sağlıklı bireylerde normal RVSP değeri $28,3 \pm 4,9$ mmHg olarak bulunmuştur. RVSP yaş ve vücut kitle endeksinin artmasıyla artmaktadır. Bundan dolayı yaşlı ve obez hastalarda PAB yanlış pozitif sonuç verebilir(44). PAH ekokardiyografi ile ölçüldüğünde; PAB 35-45 mmHg hafif PHT, PAB 46-55 mmHg orta PHT, PAB ≥ 56 mmHg ciddi PHT olarak da sınıflandırılmaktadır(45). PAB ile hastalığın şiddeti tam olarak korele değildir. Hastalığın şiddeti fonksiyonel değerlendirme ile daha doğru bir şekilde ortaya koyulmaktadır. Bu nedenle hasta PAH tanısı aldığı anda mutlaka fonksiyonel olarak sınıflandırılmalıdırlar. Hastaların bu şekilde sınıflandırılmaları hastalığın progresyonunun takibinde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede değerlidir. New York Heart Association (NYHA) dispne derecelendirmesi, dünya sağlık örgütü (DSÖ-WHO) tarafından semptomların ağırlığına göre pulmoner hipertansiyonu kategorize edebilmek için geliştirilmiştir (Tablo 5) (46). Bu sınıflandırmaya göre hastalar fonksiyonel durumlarına göre 4 sınıfa ayrılırlar(47).

Tablo 5. NYHA Fonksiyonel Sınıflama(47)

Sınıf 1	Fiziksel aktivitede kısıtlama yok
Sınıf 2	Hafif fiziksel aktivite kısıtlanması
Sınıf 3	Belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması
Sınıf 4	İstihatte dahi semptomların varlığı

Sistemik skleroza bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyonun prognozu, diğer pulmoner arteriyel hipertansiyon alt tiplerine göre daha kötüdür(6,12). İdiyopatik PAH'a bağlı 1 yıllık mortalite oranı %15'iken sistemik skleroza bağlı gelişen PAH' ta mortalite oranı %30'dur(48).

Sistemik sklerozaya bağlı PAH hastalarında mortalite için risk faktörleri Tablo 6'da verilmiştir(49).

Tablo 6. PAH gelişen Ssk hastalarında mortaliteyi arttıran faktörler (49)

1-60 yaşın üzerinde hastalar
2-Erkek hastalar
3- İnterstisyel akciğer hastalığı olması
4- Yüksek fonksiyonel sınıf
5- 6 dakika yürüme testi mesafesinde azalma
6- Başlangıç ekokardiyografisinde sağ ventrikül sistolik basıncı ≥ 36 mmHg
7- Perikard efüzyonu
8- Artmış sağ atrium basıncı
9-Pulmoner vasküler dirençte artış
10-Ortalama pulmoner arter basıncında artış
11-DLCO $< \% 39$
12-FVC/DLCO $\geq 1,8$

2.1.5. Tanı ve Sınıflama

ACR (American Collage of Rheumatology) tarafından 1980 yılında belirlenen kriterler sistemik skleroz tanı ve sınıflandırılmasında uzun süre kullanılmıştır. Bu kriterler de, MKF ve MTF eklemlerin proksimalindeki tutulum majör; sklerodaktili, akciğer bazallerinde fibrozis, iskemiye bağlı dijital ülser veya amputasyonlar minör kriter olarak belirlenmiştir. Bu kriterlere göre Ssk kesin tanısı 1 majör veya 2 minör ile konulmaktadır. Ancak bu kriterler erken ve sınırlı sistemik sklerozda duyarlılığı yeterli değildir.

ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) ortak girişimi tarafından 2013 yılında yeni sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler tablo 7'de gösterilmiştir. Tanı için toplam skorun 9 veya üzerinde olması gerekmektedir(50).

Tablo 7. ACR/EULAR Sistemik Skleroz 2013 Klasifikasyon Kriterleri(50)

1-Her iki el MKF eklemlerinin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması (tek başına yeterli)	9
2-Parmaklarda deri kalınlaşması(yüksek olan alınır)	
a.Şiş parmaklar	2
b.Sklerodaktili	4
3- Parmak ucu lezyonları(yüksek olan alınır)	
a.Parmak ucu ülserler	2
b.Pitting skar	3
4-Telenjektazi	2
5-Anormal kapilleroskopi	2
6-Reynaud fenomeni	3
7-Pulmoner tulum(herhangi birinin varlığı)	
a.PAH	2
b.İAH	
8-Ssk ile ilişkili otoantikörler(herhangi birinin varlığı)	
a.Anti-sentromer antikor	
b.Anti-Scl 70 antikor	3
c.Anti-RNA polimeraz III antikor	
Bu kriterlerin; parmakların normal olduğu deri kalınlaşması ile ya da tabloyu daha iyi açıklayan ‘nefrojenik sklerozan fibrozis, jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, skleroderma diyabetikorum, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiri, liken sklerozus, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keriatropati’ gibi hastalıklarda kullanılması uygun değildir.	

Skleroderma sistemik ve lokalize olarak iki gruba ayrılabilir. Sistemik skleroderma sınırlı ve diffüz kutanöz skleroderma olarak iki ana gruba ayrılır (Tablo 8).

Tablo 8. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması(52,53)

Lokalize	Sistemik
1. Plak morfea a. Plak morfea b. Guttat morfea c. Pasini ve Perini atrofoderması d. Keloid morfea	1. Pre-skleroderma 2. Sınırlıkutanöz sistemik skleroz 3. Difüz kutanöz sistemik skleroz 4. Sklerodermasız skleroderma 5. Çakışma sendromları
2. Yaygın morfea	
3. Büllöz morfea	
4. Derin morfea a. Subkutanoz morfea b. Eozinofilik fasiit c. Morfea profunda	
5. Lineer skleroderma a. Lineer morfea b. En coup de sabre skleroderma	

Cilt tutulumu ekstremitte distali(diz ve el bileği eklemi distali) ile sınırlıysa sınırlı, eğer ekstremitte proksimali ve gövdeye yayılmışsa diffüz Ssk olarak adlandırılır. Sınırlı skleroderma, CREST (kalsinozis, raynaud fenomeni, özofagus tutulumu, sklerodaktili, telenjektazi) olarak da isimlendirilmekte ve diffüz tipe göre daha sık görülmektedir(37). Hastaların %90' dan fazlasından ANA pozitifdir. Sınırlı Ssk'da ANA sentromerik, diffüz tipte ise nükleolar paternde boyanır. Yine benzer şekilde sınırlı Ssk'da anti-sentromer antikoru pozitif iken diffüz Ssk'da anti scl-70 antikorlar pozitif saptanır(50). Sistemik sklerozda serum otoantikorları ve klinik birliktelikleri Tablo 9'da gösterilmiştir(40,54).

Tablo 9. Sistemik sklerozda otoantikorlar ve klinik birliktelikleri

Antijen	ANA paterni	Sıklık(%)	Klinik birliktelik	Organ tutulumu
Scl70 (topoizomeraz1)	Benekli	20-40	Diffüz Ssk	İAH, Kalp, SRK
RNA 1-2-3	Benekli, Nükleolar	4-20	Diffüz Ssk	Yaygıncilt tutulum, SRK
Sentromer	Sentromer	20-40	Sınırlı Ssk	DÜ,PAH,Özafg tut
PM-Scl	Nükleolar	2-10	Overlap send	Kas tutulumu
U1 RNP	Benekli	5	Sınırlı Ssk,MKDH	PAH
U3 RNP	Nükleolar	8	Diffüz Ssk	Kas tut., PAH
Th/To	Nükleolar	1-5	Sınırlı Ssk	İnce bar., PAH

DÜ: Dijital ülser RNP; ribonükleoprotein, PM/Scl; polimiyozit/skleroderma, RNA; ribonükleik asit, İAH; interstisyel akciğer hastalığı, PAH; pulmoner arteryel hipertansiyon, SRK; Skleroderma renal kriz, MKDH; miks konnektif bağ doku hastalığı

Sınırlı Ssk'lı hastalarda, diffüz kütanöz hastalığı olanlara göre iç organ tutulumları daha nadir görülmekte ve daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır, bu nedenle prognoz genelde daha iyidir(51).

Preskleroderma ve sklerodermasız skleroderma (scleroderma sine scleroderma) nadir görülen sistemik skleroderma formlarıdır. Pre-skleroderma, karakteristik deri tutulumu olmadan, raynaud fenomeni, sklerodermaya özgül otoantikörlerin pozitifliği ve/veya tırnak yatağı kapilleroskopik anormalliklerinin eşlik ettiği bir klinik formdur. Deri tutulumu olmadan, tipik iç organ tutulumları gözlenen klinik form ise sklerodermasız skleroderma olarak da adlandırılmaktadır. Skleroderma bazen bir veya daha fazla bağ dokusu hastalığı ile birlikte görülerek çakışma sendromu olarak karşımıza çıkabilir(52,53).

2.1.6. Ayırıcı tanı

Skleroderma taklitçileri nadir görülmekle birlikte, benzer klinik bulgular gösteren ve ciltte kalınlaşma olan hastaların ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken pek çok hastalık vardır. Ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar Tablo 10'da gösterilmiştir(40,55).

Tablo 10. Skleroderma ayırıcı tanıda bilinmesi gereken hastalıklar(40,55)

Skleroödem: Ağırlıklı olarak gövde üzerinde olan belirgin cilt kalınlaşması ile karakterizedir(omuz ve sırt). Reynaud fenomeni ve otoantikör bulunmaz.

Skleromiksödem: Baş,boyun, kollar ve üst gövde üzerinde ve sıklıkla kalınlaşmış deri üzerinde görülür. Kan/idrarda IgG lambda monoklonal proteini saptanır.

Overlap sendromları: Skleroderma benzeri deri kalınlaşması lupus ve inflamatuvar kas hastalığı olan bazı hastalarda görülebilir. Bunlara overlap sendromu denir

Endokrin bozukluklar: Hipotiroidi; derinin kalınlaşması ve kabalaşması ile karakterize miksödem. Diyabetüs Mellitus; uzun süreli hastalarda diyabetik daktili parmakların sırt kısmında daha belirgin deri kalınlaşması ile karakterizedir. Monoklonal gamopatilerde de benzer bulgular görülebilir.

Eozinofilik Fasiit: El ve ayak bileği proksimalinde tutulum belirgindir. Fasyanın cilt altı dokuya yapışmasında sekonder gelişir. Geçici eozinofili görülür. Deri biyopsisi ile kesin tanı konur.

Nefrojenik sistemik fibrozis: İleri böbrek yetmezlikli hastada kontrast madde verilmesi sonucunda gelişen fibrozis sendromudur. İç organ fibrozisi görülebilir. Eozinofilik fasiit benzeri eklem tutulumu vardır.

Kronik graft-versus-host hastalığı: Allogenik kemik iliği transplantasyonu sonrasında veya immünsüpresif bireylerde transfüzyonu takiben görülebilir. Biyopsi ile sklerodermadan ayrılır.

İlaçlar ve çevresel ajanlar: Bleomisin, dokataksel, pentazosin, vitamin K, vitamin B12 nin deri enjeksiyonları skleroderma benzeri değişimler yapabilir.

2.1.7. Tedavi

Sistemik skleroz etkili tedavisi olmayan dirençli bir hastalıktır. Bununla birlikte son yıllarda tedavide önemli ilerleme sağlanmıştır. Tedavi tutulan organa ve klinik bulguların ağırlığına göre düzenlendiğinden tutulan organ ve görülen komplikasyonlar erken teşhis edilmelidir(56).

Raynaud Fenomeni; RF tedavisinde ilk olarak hastaların soğuk, stres ve sigaradan uzak durmaları ve ekstremitelerini sıcak tutmaları gerekmektedir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, özellikle de oral nifedipin(30-60 mg/gün) ilk tercih edilecek ilaçtır. Bununla birlikte ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri gibi vazodilatatör ilaçların tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi ajanlarının kullanılmadığı durumlarda pentoksifilin, α -reseptör blokerleri, fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri (ERA), selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, topikal nitrogliserin ve intravenöz (iv) prostaglandin analogları (iloprost) kullanılabilir. İloprost 4-8 hafta ara ile 3-5 gün süreyle 0,5-2 ng/kg/dk dozunda verilmektedir(56).

Dijital ülserde, tedaviye erken başlamak doku kayıplarının azaltılması açısından oldukça önemlidir. İloprost dijital ülser tedavisinde oldukça etkilidir. Yine sildenafil ve bosentan da dijital ülser sıklığını azaltmaktadır(56).

Gastrointestinal sistem tutulumunda öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri (yatak başlığını yükseltmek, az-sık yeme) önerilir. Devamında reflü ve özafajit için proton pompa inhibitörleri, prokinetik ilaçlar gerekebilir. Endoskopik tedaviler özefagus darlıkları gibi klinik tutulumlar için uygulanabilir(56).

Kardiyak olarak perikardit tedavisinde kortikosteroidler ilk tercih ilaçlardır(39). Perikardit gelişen hastalar SRK açısından yakın izlemde olmalıdır. Perikardit ve steroid kullanımı SRK açısından risk faktörleridir. Tamponad gelişen hastalarda perikardiyal drenaj yapılmalıdır(57).

Skleroderma renal krizinde ilk seçilecek tedavi ACE inhibitörleridir. ACEİ ile SRK mortalitesinde belirgin azalma olmuştur(41). Bununla birlikte bu ilaçlar sürekli diyaliz ihtiyacının belirgin düzeyde azaltmıştır. ACEi rağmen SRK kontrol altına alınamıyorsa (kan basıncı düşmüyorsa) tedaviye anjiotensin 2 reseptör blokerleri

(ARB) eklenmelidir. Yine bu tedavilerde başarısız olursa tedaviye KKB ve alfa blokerler eklenebilir. Bir kısım hastada tüm bu tedavi yaklaşımlarına rağmen, diyaliz ve sonuçta böbrek transplantasyonu gerekebilmektedir (41).

İnterstisel akciğer hastalığının tedavisinde immüsupresif ilaçlar etkili olmaktadır(56). EULAR; Aktif İAH saptanan hastalarda hastalık aktivitesini kontrol altına alana kadar siklofosfamid (oral 1-2 mg/kg/gün veya iv 600 mg/m²/ay) verilmeli, sonrasında idame tedavisi olarak azotipirini(2.5 kg/gün) kullanmayı önermiştir. Lökopeni, hemorajik sistit, enfeksiyona yatkınlık, infertilite siklofosfamidin önemli yan etkileridir. Bu tedaviye cevap alınamayan hastalarda mikofenolat mofetil ve rituksimab tedavisi denenebilir(56).

PAH tedavisinde prostonoidler (inhale ilioprost, iv epoprotenol ve iv/sc treprostini), endotelin reseptör antagonistleri(bosentan, masitentan vs..) ve fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin (tadalafil, sildenafil) etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu tedavi ajanları ile tedaviye başlanmadan önce hastanın risk durumu tespit edilmelidir. Galie N ve ark. yayınladığı bu klavuza göre hastaların klinik, laboratuvar ve hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi ile tahmini 1 yıllık mortalite beklentisine göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırılır. Düşük veya orta riskli hastalarda ilk olarak fosfodiesteraz 5 inhibitörü veya endotelin reseptör blokörü tercih edilir. Yeterli gelmezse aralarında kombine edilebilir veya prostonoidler tedaviye eklenebilir. Yüksek riskli hastada prostonoidleri içeren kombinasyonlar tedavide ilk olarak başlanabilir. İleri evre ve tedavilere dirençli hastalarda kalp-akciğer nakli düşünülmelidir(58).

2.2. MPV, NLR ve PLR'nin Klinik Kullanımı

2.2.1. MPV ve klinik kullanımı

Kan sayımında değerlendirilen MPV (Ortalama trombosit hacmi); platelet fonksiyon ve aktivitesini gösteren önemli parametredir. Artmış MPV düzeyi; trombotik hastalıklar ve endotelial fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilidir(59). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır. Diyabetes mellitus, sepsis, preeklampsi, idiopatik

trombositopenik purpurada MPV yüksektir. Hipersplenizm, kronik böbrek yetmezliği ve azalmış trombosit üretiminde (aplastik anemi vs..) MPV düşer(60). Günümüzde MPV farklı inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak da kullanılabilirliği gösterilmiştir. Diyabet, hipertansiyon, sigara, enflamasyon, aşırı kilo ve lipid bozuklukları hastalarında MPV'nin anlamlı derecede artış gösterilmiş ve bu durum koroner arter hastalığına neden olan birçok kardiyovasküler risk faktörünün MPV ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır(63). Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda aktif dönemde bulunan hastaların MPV değeri aktif olmayan dönemdekilere göre daha düşük olarak bulunmuş böylece MPV'yi hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kabul etmişlerdir(61). Yine Kısacık ve ark. aktif dönemde bulunan ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarında MPV değeri düşük bulunmuş, tedavi ile MPV değerinde artış saptamışlardır(62). Ya-Guo Zheng ve ark. tarafından yapılan çalışmada idiyopatik PAH'lı hastalarda MPV değerlerinde artış gözlemlenmiş ve hastalık ciddiyetini göstermede kısmen yararlı olduğunu göstermişlerdir(64). Türkcü ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada behçet hastalığına bağlı aktif üveiti bulunan hastalar da istatistiksel olarak MPV düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır(65). Bu ve benzer çalışmalarda MPV nin inflamatuvar aktivite ile negatif ya da pozitif korelasyon gösterebildiği gözlemlenmiştir.

2.2.2. NLR ve Klinik kullanımı

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan, genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen bir belirteçtir(66,67). Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi enzimler salgırlar. İnflamatuvar cevap sırasında, dolaşımdaki lökositlerin dağılımında değişiklikler olur. Nötrofil artışına rölatif lenfopeni eşlik eder(66). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NLR'nin appendektomi ve anjiyografi gibi bazı invaziv girişimlerde görülebilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı malignitelerde prognoz tayininde kullanılabilirliği yönünde bulgulara ulaşılmıştır(68,69). Güncel verilerde bir kolorektal kanserde düşük lenfosit sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir yine NLR'nin kolorektal ve over kanserinde survey üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir(70). Ozpelit ve ark. yaptığı çalışmada;

NLR'nin PAH' lı hastalarda bazı önemli pronostik belirteçler (NYHA FC, BNP ve TAPSE) ile korele bulmuşlar ve bu basit belirtecin hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir(71).

2.2.3. PLR ve Klinik kullanımı

Platelet/lenfosit oranı(PLR)'da NLR gibi kronik inflamasyonu gösteren pratik bir enflamatuvar belirteçtir. Plateletler inflamatuvar reaksiyonları ve bağışıklık cevaplarında etkin rol oynar. Kılıç E ve ark. romatoid artritte aktivite değerlendirilmesinde PLR ve NLR'nin anlamlı olduğunu belirtmişlerdir(72). Turkmen K.ve ark. çalışmalarında son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyon belirteci olarak PLR değerinin NLR'ye göre daha değerli olduğu ve PLR değerinin önemli bir inflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır(73). Başka bir çalışmada miyokard enfarktüsli hastalarda PLR değerinin yüksek olması mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir(74). Yine çalışmalar da PLR kolorektal kanserli hastalarda ve diğer bazı kanserlerde kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir(75,76). Başka bir çalışmada öncesinde koroner arter hastalığı öyküsü olmayan koroner arter hastalarında PLR'nin potansiyel prediktif olduğu gösterilmiştir(77).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğine başvuran Sistemik skleroz tanısı konulmuş ve 19-65 yaş arasında değişen toplam 38 Sistemik Sklerozis tanılı hasta alındı. Çalışmaya ACR / EULAR 2013 Sistemik Sklerozis Klasifikasyon Kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Hematolojik malignitesi olanlar, kronik karaciğer ve akciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hemogram, sedimentasyon, CRP değerleri ölçüldü. Hemogramda mpv, nötrofil /lenfosit oranı ve platelet/ lenfosit oranına bakıldı.

3.1. Ekokardiyografi

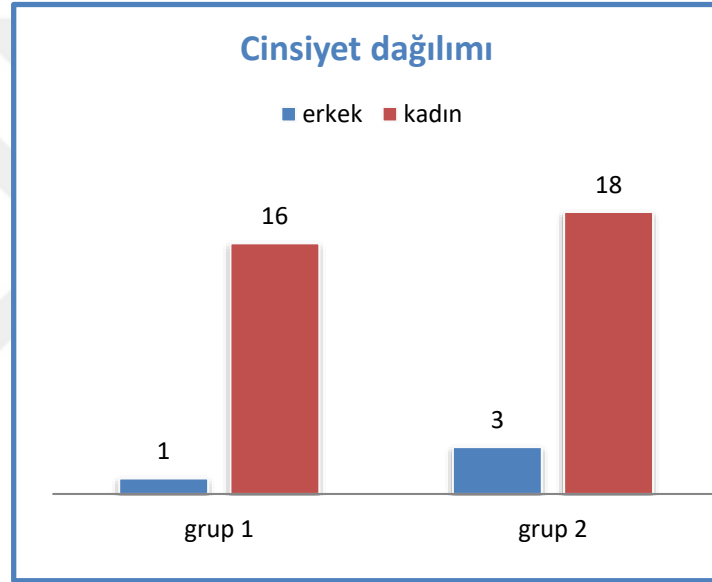
Pulmoner arter bancı non invaziv bir tarama yöntemi olan ekokardiyografi ile değerlendirildi. Tüm hastalarının Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AnaBilim Dalı Ekokardiyografi Ünitesi'nde Vivid S6, GE Medical Systems, Horton, Norway markalı cihazın M4S-RS probu kullanılarak transtorasik ekokardiyografik incelemesi yapıldı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda ve sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı. Ventrikül fonksiyonları ve boyutları değerlendirildi. Triküspit yetmezlik akımı kullanılarak sistolik pulmoner arter basınçları (sPAB) hesaplandı. Hastalar EKO'da ölçülen sPAB değerlerine göre <25 mmHg ve ≥ 25 mmHg olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.23) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 38 sistemik skleroz hastasından 17'si transtorasik ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı 25'in altında olması nedeniyle grup 1'e dahil edildi. 21 hasta ise transtorasik ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı 25 ve üzerinde olması üzerine grup 2'ye dahil edildi. Hastaların 4'ü erkek (%10.5), 34'ü kadın (%89.5) idi (Şekil 2). Cinsiyet dağılımları Grup 1 de 1(%2.6) erkek, 16(%42.1) kadın iken; grup 2 de 3(%7.9) erkek, 18(%47.4) kadın şeklindeydi (Şekil 2). Gruplar arası cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,401$). (Tablo 11).



Şekil 2. Ssk'da olguların sPAB gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 11. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı

		Erkek	Kadın	Toplam
Grup 1 (sPAB < 25 mmHg)	Sayı	1	16	17
	Pab grubu içindeki %	5,9%	94,1%	100,0%
	Toplam %	2,6%	42,1%	44,7%
Grup 2 (sPAB ≥ 25mmHg)	Sayı	3	18	21
	Pab grubu içindeki %	14,3%	85,7%	100,0%
	Toplam %	7,9%	47,4%	55,3%
Toplam	Sayı	4	34	38
	Pab grubu içindeki %	10,5%	89,5%	100,0%
	Toplam %	10,5%	89,5%	100,0%

Ki-kare=,704
p=,401

Grup 1'in yaş ortalaması 38.29 ± 13.88 (18-65) ve grup 2 nin yaş ortalaması 45.61 ± 12.90 (26-65) iken; genel yaş ortalaması 42.34 ± 13.67 (18-65) yıl olarak bulundu. Her iki grup yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.101$, Tablo 12).

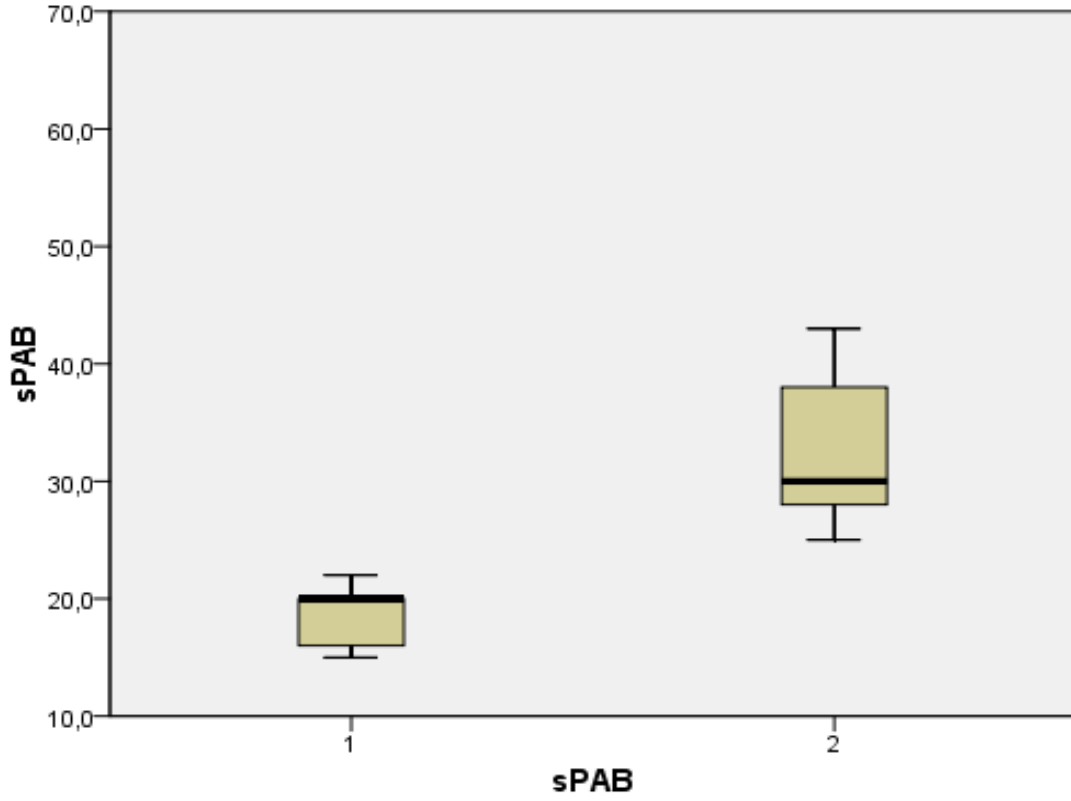
Tablo 12. Gruplar arası yaş dağılımının istatistiksel analizi

	N	Ortalama	Std. sapma	Minimum	Maksimum	p
Grup 1	17	38,294	13,8869	18,0	65,0	,101
YAŞ Grup 2	21	45,619	12,9015	26,0	65,0	
Toplam	38	42,342	13,6744	18,0	65,0	

Transtorasik ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basınçları değerlendirilen 38 hastadan 17 si sPAB < 25 mmHg olduğu için grup 1'e dahil edildi. Bu gruptaki hastaların ortalama sPAB değerleri 18.647 ± 2.7143 (15 mmHg-22 mmHg) olarak saptandı. sPAB ≥ 25 mmHg olan hastalar grup 2 ye dahil edildi. Grup 2 deki hastaların ortalama sPAB değerleri 36.048 ± 12.5836 (25 mmHg-65 mmHg) olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ise ortalama sPAB 28.263 ± 12.8708 (15 mmHg-65 mmHg) olduğu saptandı (Tablo 13, Şekil 3).

Tablo 13. Ssk'da sPAB gruplarının özellikleri

	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p
Grup 1	17	18,647	2,7143	15,0	22,0	,001
sPAB Grup 2	21	36,048	12,5836	25,0	65,0	
Toplam	38	28,263	12,8708	15,0	65,0	



Şekil 3. Ssk'da sPAB gruplarının dağılımı

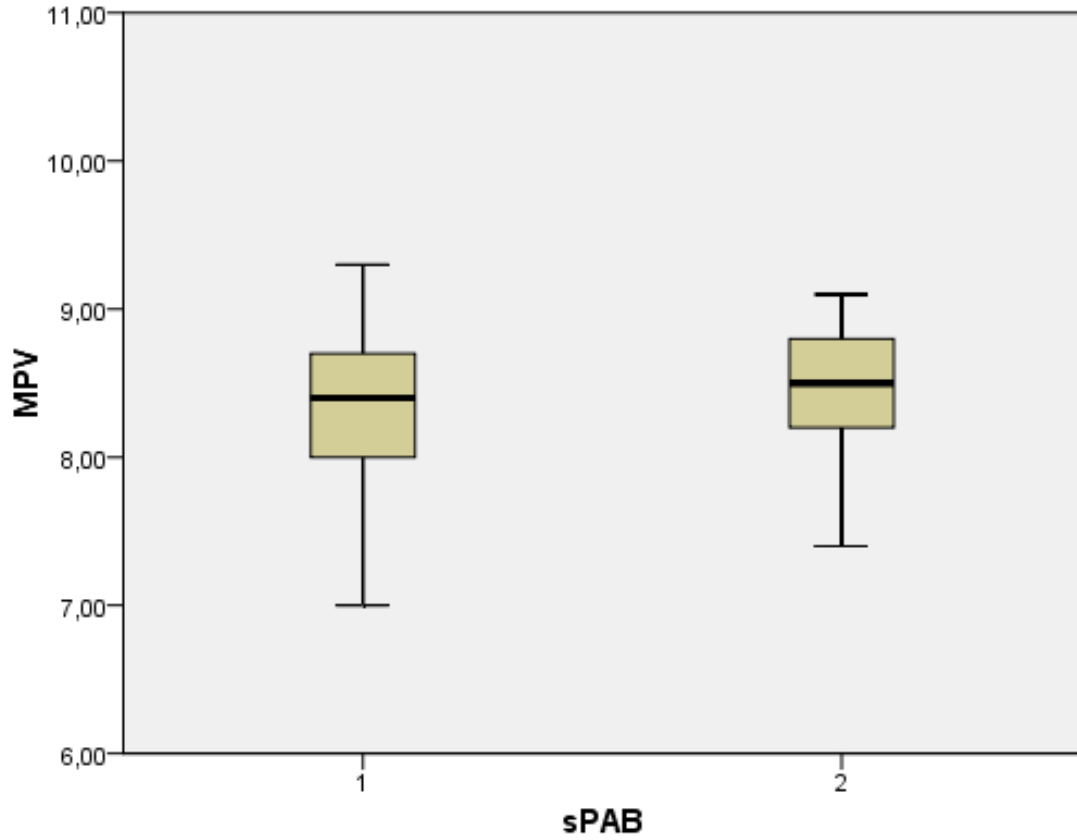
Sistemik skleroz hastalarında sPAB gruplarına göre MPV, NLR ve PLR değerlerinin analiz sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir. Çalışmamızda sPAB < 25 mmHg grup ile sPAB ≥ 25mmHg olan grup MPV değerleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.464, Şekil 4).

sPAB ≥ 25mmHg olan grupta NLR değeri 3.21±2.21 iken; sPAB < 25 mmHg olan grupta 1.75±0.65 olarak saptandı ve bu fark anlamlıydı (p=0.013, Şekil 5)

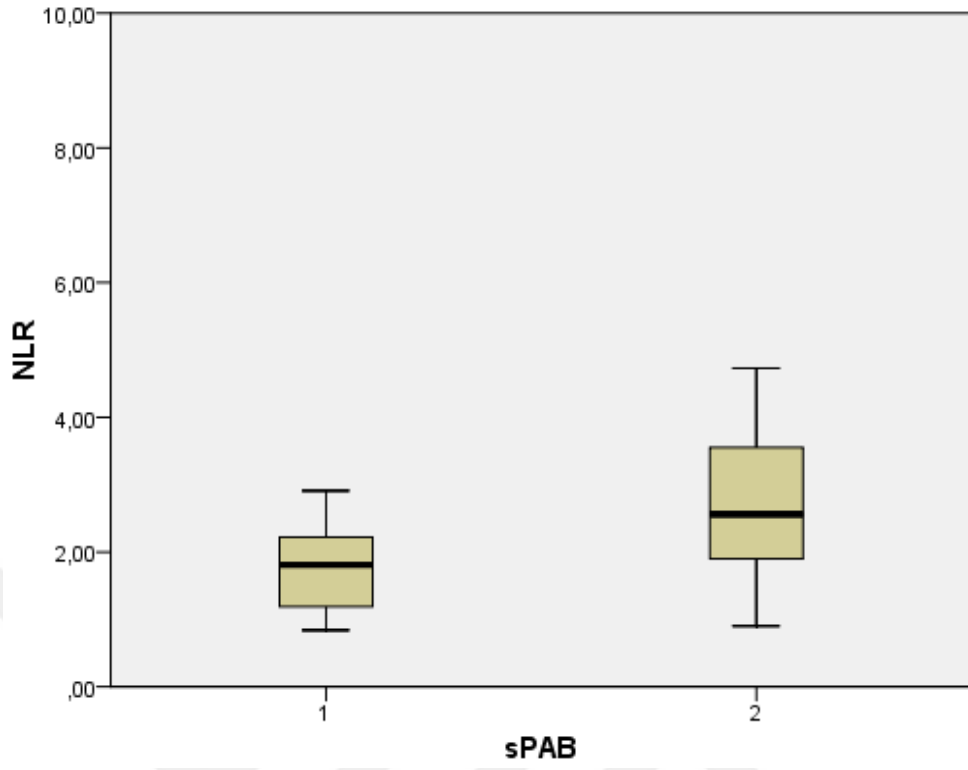
sPAB ≥ 25mmHg olan grupta PLR değeri 243.10±213.790 iken; sPAB < 25 mmHg olan grupta 128.90±57.752 olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.040, Şekil 6).

Tablo 14. MPV, NLR, PLR değerlerinin sPAB gruplarına göre karşılaştırılması

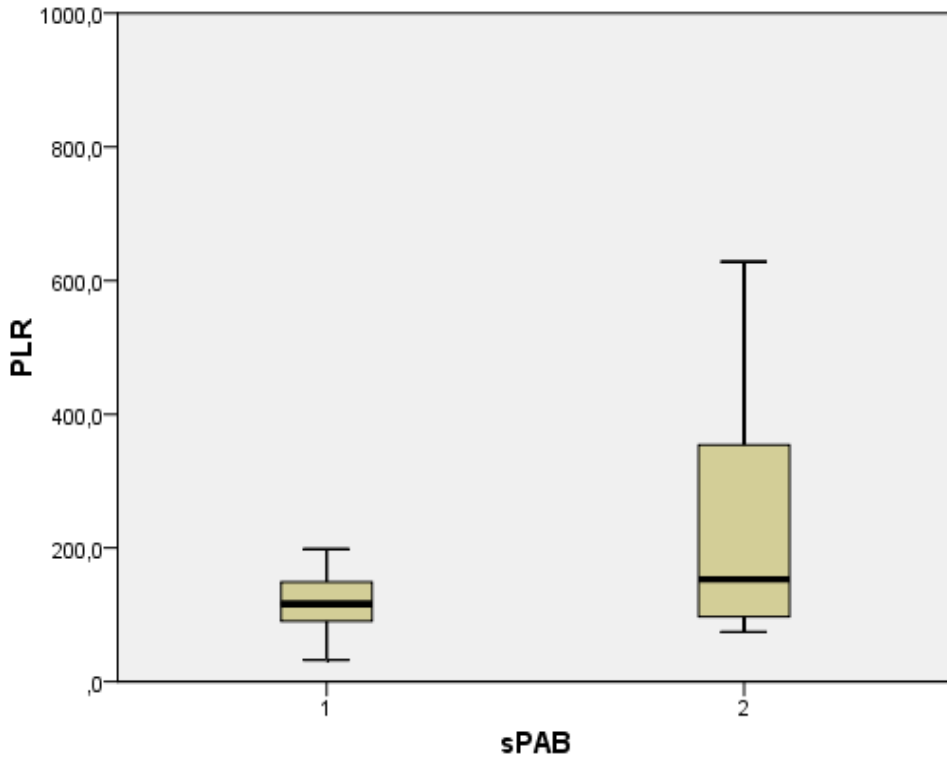
	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum	p	
MPV	Grup 1	17	8,32	,651	7	9	,464
	Grup 2	21	8,51	,886	7	11	
	Toplam	38	8,43	,785	7	11	
NLR	Grup 1	17	1,7571	,65903	,84	2,91	,013
	Grup 2	21	3,2176	2,21635	,90	10,00	
	Toplam	38	2,5642	1,83976	,84	10,00	
PLR	Grup 1	17	128,90	57,752	32	279	,040
	Grup 2	21	243,10	213,790	75	863	
	Toplam	38	192,01	171,639	32	863	



Şekil 4. Ssk'da sPAB gruplarına göre MPV dağılımı



Şekil 5. Ssk'da sPAB gruplarına göre NLR dağılımı



Şekil 6. Ssk'da sPAB gruplarına göre PLR dağılımı

Tablo 15. CRP ve Sedimentasyon değerlerinin sPAB gruplarına göre karşılaştırılması

	N	Ortalama	Std. sapma	Minimum	Maksimum	p
Grup 1	17	6,92	6,942	3	26	,251
CRP Grup 2	21	11,83	16,189	3	68	
Toplam	38	9,63	12,986	3	68	
Grup 1	17	19,235	12,5724	8,0	51,0	,227
ESR Grup 2	21	28,000	27,0832	3,0	119,0	
Toplam	38	24,079	22,0078	3,0	119,0	

sPAB < 25 mmHg olan hasta ve sPAB \geq 25mmHg olan hasta gruplarında bakılan CRP (p=0.251) ve Sedimentasyon (p=0.227) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 16. Ssk'da sürekli değişkenlerin korelasyonu

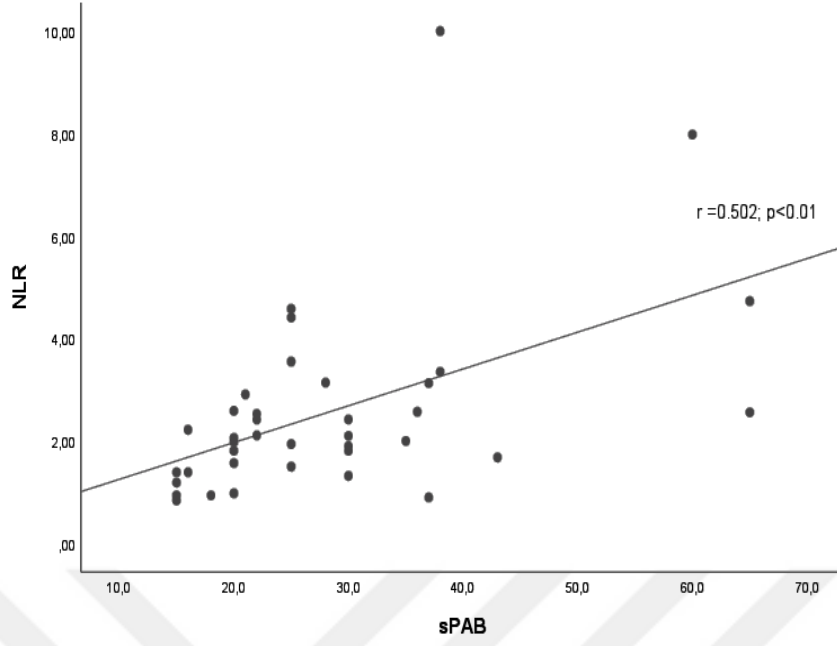
	YAŞ	MPV	NLR	PLR	sPAB	CRP	SEDİM
YAŞ	1						
MPV	,224	1					
NLR	,002	-,290	1				
PLR	-,079	-,291	,577**	1			
sPAB	,256	,067	,502**	,153	1		
CRP	,003	-,286	,652**	,310	,437**	1	
SEDİM	-,049	-,308	,802**	,518**	,302	,716**	1

**p<0.01

Sistemik sklerozlu hastalarda sürekli değişkenlerin birbiriyle korelasyonuna bakıldı (Tablo 16).

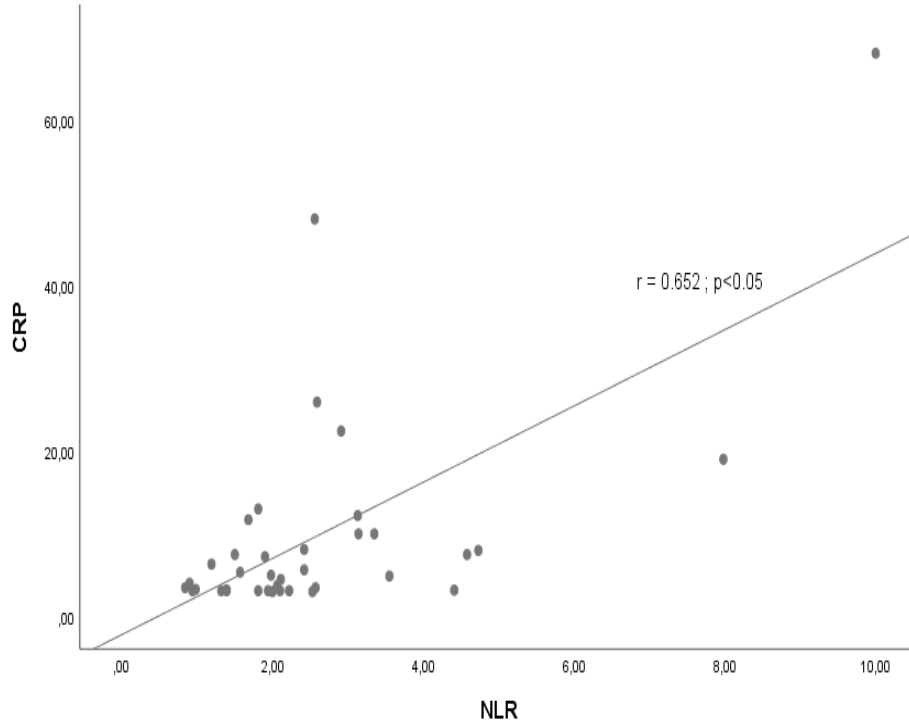
NLR düzeyi ile PLR düzeyi arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptandı (r=0.577, p<0.01).

sPAB değeri ile NLR düzeyi arasında pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptandı (r=0.502, p<0.01). Grafikselsel olarak Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Ssk hastalarında sPAB ile NLR arasındaki ilişki

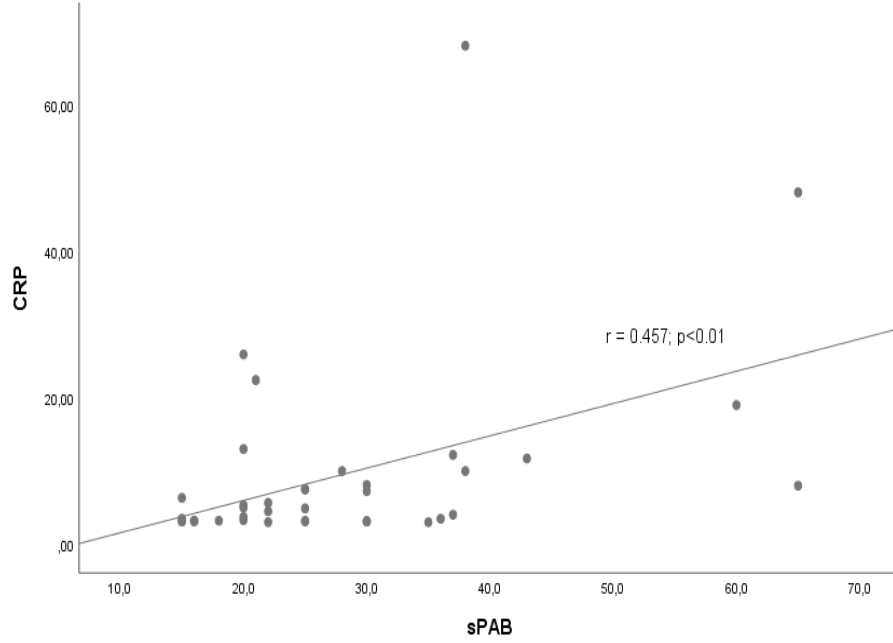
CRP düzeyi ile NLR arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.652, p<0.01$). Grafiksel olarak Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Ssk hastalarında CRP ile NLR arasındaki ilişki

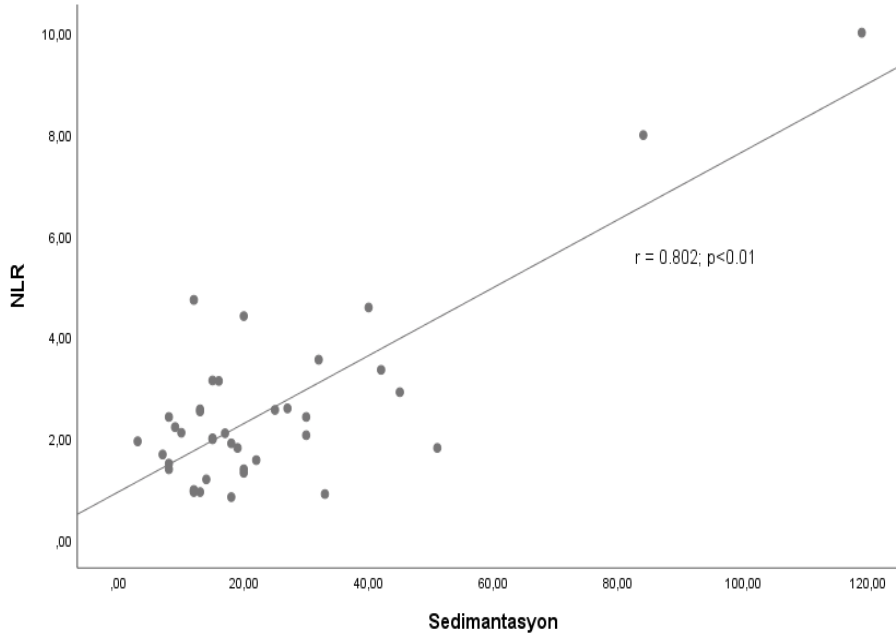
CRP düzeyi ile sPAB arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı

($r=0.437$, $p<0.01$).Grafiksel olarak Şekil'9 da gösterilmiştir.



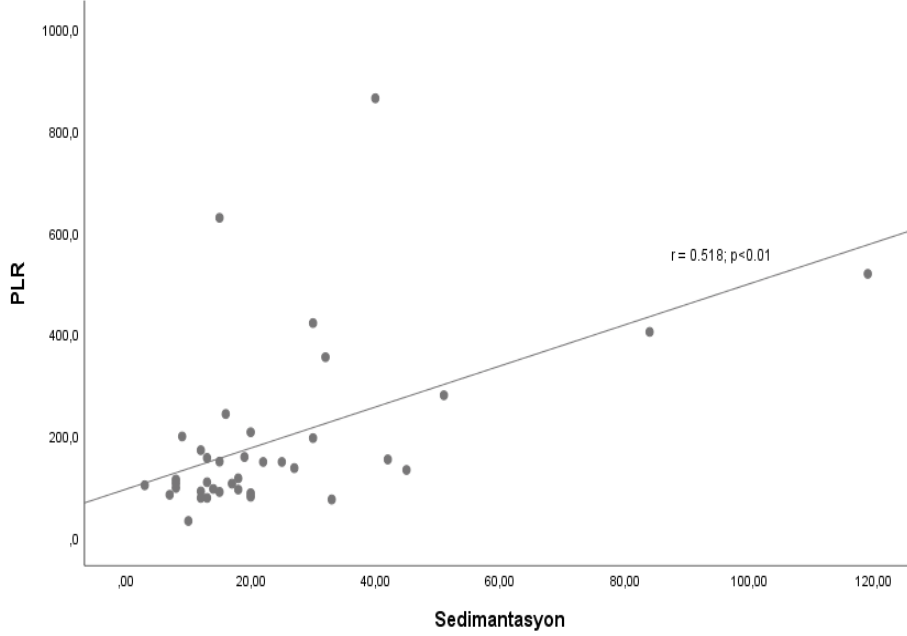
Şekil 9. Ssk hastalarında sPAB ile CRP arasındaki ilişki

Sedimentasyon ile NLR arasında pozitif yönde çok yüksek korelasyon saptandı ($r=0.802$, $p<0.01$). Grafiksel olarak Şekil 10'da gösterilmiştir.



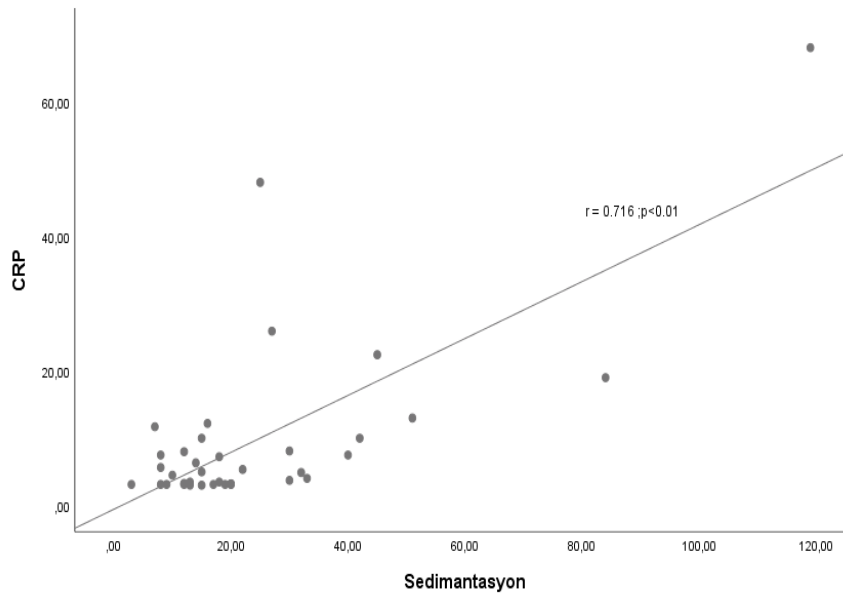
Şekil 10. Ssk hastalarında Sedimentasyon ile NLR arasındaki ilişki

Sedimentasyon ile PLR arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.518$, $p<0.01$). Grafikselle olarak Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Ssk hastalarında Sedimentasyon ile PLR arasındaki ilişki

Sedimentasyon ile CRP arasında pozitif yönlü yüksek düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.716$, $p<0.01$). Grafikselle olarak Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Ssk hastalarında Sedimentasyon ile CRP arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz sebebi bilinmeyen, gelişiminde immün sistem aktivasyonu, vaskülopati ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir kollajen bağ dokusu hastalığıdır(1,2). Sistemik skleroz hastalarının yaklaşık %70 inde solunum sistemi tutulumu görülmektedir. Bu hastalarda solunum sistemi tutulumu sonucunda interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir.(4)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon oluşmasında esas rolün inflamasyon ve vasküler hücre büyümesini içeren vaskülopati olduğu belirtilmektedir(5). Etkilenen hastalarda artmış sitokin ve kemokin düzeyleri saptanmış ve PAH' ın patofizyolojisinde inflamasyon, oksidatif stresin yer aldığına dair olan kanıtları son zamanlarda güçlendirmiştir(84). İnterlökin-6 deneysel çalışmalarda PAH ile ilişkilendirilmiştir(85). Lokal inflamasyon ve kompleman sisteminin aktive olmasıyla nötrofil ve trombosit aktivasyonu meydana gelir bu da mikrovasküler tıkanmaya ve vazokonstrüksiyonun daha da artmasına sebep olur. PAH'ın patofizyolojisinde wbc alt tipleri inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle artmış lenfosit apoptozisi nedeniyle lenfositopeni görülmesi kritik inflamasyonun önemli bulgusudur(86).

Sistemik skleroza bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyonun prognozu, diğer pulmoner arteriyel hipertansiyon alt gruplarına göre daha kötüdür. Sistemik skleroza bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyonun erken tanı ve tedavisinin hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.(6,7)

Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve birçok kardiyovasküler hastalık, kanserler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ,interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) değerleriyle ilişki gösterdiği tespit edilmiştir(9,10,11). MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi veren bir parametredir ve sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik göstermektedir.(12)

Sistemik sklerozlu hastaların %8-12 sinde pulmoner arteriyel hipertansiyon görülmektedir(78). Pulmoner hipertansiyonun kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulmakla birlikte literatürde transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncına göre pulmoner hipertansiyon sıklığını inceleyen çalışmalar da mevcuttur.

Son zamanlarda PAH' ın patofizyolojisinde inflamasyonun önemli rol almasına dair kanıtlar artmaktadır. Biz de bu bilgiler ışığında sistemik skleroz'da PAB ile inflamasyon belirteçleri olan MPV, NLR, PLR, CRP, Sedimentasyon arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak istedik. Amacımız pulmoner arter basıncının prognoz ve takibinde; pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilir test olan NLR, PLR, MPV' nin kullanılabilirliğini göstermektir.

Biz bu çalışmada pulmoner arter basıncını değerlendirmede noninvaziv ve pratik yöntem olan transtorasik ekokardiyografide ölçülen sPAB değerlerini dikkate aldık. Hastalar sPAB değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. 38 sistemik skleroz hastasından 17'si transtorasik ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı 25'in altında olması nedeniyle grup 1'e dahil edildi. 21 hasta ise transtorasik ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı 25 ve üzerinde olması üzerine grup 2'ye dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hemogram, sedimentasyon, CRP değerleri ölçüldü. Hemogramda; mpv, nötrofil /lenfosit oranı ve platelet/ lenfosit oranına bakıldı.

Literatürde sistemik sklerozlu hastalarda pulmoner arter basıncı ile MPV, NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Yapılan az sayıdaki çalışmalar çoğunlukla idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu vakalar üzerinde yapıldığını gözlemledik. Bu nedenle elde ettiğimiz veriler ilk olma özelliği taşımaktadır.

Lieratürde sistemik sklerozun kadın erkek oranı 7-8/1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kadın/erkek oranı 8/1 şeklindeydi.

Ya-Guo Zheng ve ark. 2015 yılında IPAH (idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon)'lı hastalarda MPV ve PDW'nin hastalık şiddetini göstermede ve prognoz tayininde kullanılabilirliğini araştırdığı çalışmasında kardiyak kateterizasyon ile tanı alan 82 IPAH hastası ile 82 sağlıklı kontrol grubunu

karşılaştırmıştır. İPAH'lı hastalarda MPV değerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır(sırasıyla 11.4 ± 0.9 vs 10.3 ± 0.9 $p = 0.000$). Pearson korelasyon analizinde MPV ile sağ ventrikül sistolik basıncı ($r = 0.296$, $p = 0.007$), ortalama pulmoner arter basıncı ($r=0.377$, $p=0.000$) ve pulmoner vasküler direnç ($r=0.396$, $p=0.000$) ılımlı korelasyon olduğunu saptamışlardır. Ancak kısa süreli izlemde MPV ve PDW'nin İPAH'lı hastalarda prognozu öngöremediğini tespit etmişlerdir(80). Bizim çalışmamızda ise sPAB < 25 mmHg grup ile sPAB \geq 25mmHg olan grup MPV değerleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla 18.647 ± 2.7143 vs 36.048 ± 12.5835 ; $p=0.464$). Çalışmamızda bakılan korelasyon analizinde de sPAB ile MPV arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yıldız A. ve ark. 2013 yılında nötrofil/lenfosit oranı ile pulmoner arter hipertansiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmaya 25 PHT'li hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubu katıldı(79). Yine Ya-Guo Zheng ve ark. çalışması ile uyumlu olarak MPV; PAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (8.94 ± 1.38 fl ve 7.99 ± 0.76 fl, $p = 0.005$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PAH'lı hastalarda NLR anlamlı derecede yüksekti(2.44 ± 1.06 ve 1.55 ± 0.38 , $p = 0.05$).Çalışmalarında $NLR \geq 1.65$ değerinin % 72 duyarlılık ve% 69 özgüllük ile PAH varlığını öngördüğünü gösterdiler.

Harbaum L ve ark. 2017 yılında pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile hastalık şiddeti ve prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmaya 77 PAH hastası almışlar. Hastaların 54'ü İPAH, 2'si Ailesel PAH, 1'i ilaç ilişkili PAH ve 20' si diğer hastalıklarla ilişkili PAH sınıfındaymış. Çalışmalarında artmış NLR düzeyinin daha ciddi hastalıkla ilişkili olduğunu bulmuştur. Ayrıca yine artmış NLR düzeyinin fonksiyonel, hemodinamik parametreler, CRP, GFR düzeyi ve komorbiditelerden bağımsız olarak artmış mortalite ve akciğer transplantasyon gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur(82). Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak sPAB \geq 25mmHg olan grupta NLR değeri sPAB < 25 mmHg olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti($3.21 \pm 2,21$ vs $1.75 \pm 0,65$, $p=0.013$).

Özpelit E. ve ark. 2015 yılında pulmoner arter hipertansiyonunda nötrofil /

lenfosit oranının prognostik değerini incelediler. alışmalarında NLR' nin; NYHA FC, BNP ve TAPSE gibi PAH'daki önemli prognostik belirteçlerle korele olduğunu gösterdiler. Bu basit belirtecin, PAH'lı hastalarda hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği sonucuna vardılar(72).

Literatürde PLR düzeyi ile PAB arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda sPAB \geq 25mmHg olan grupta PLR değeri sPAB < 25 mmHg olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.040$).PLR ile sPAB arasındaki korelasyon anlamlı değildi($r=0.153$, $r>0.05$).

CRP inflamatuvar belirteç olarak kullanılan bir akut faz proteinidir. Literatürde CRP ve PAB' nı karşılaştıran 3 çalışma gözlemledik.

Ansarin K. ve ark. 2015 yılında KOAH'a sekonder gelişen PHT'li hastalarda hs-CRP ve IL 6 düzeylerine bakmışlardır. 20'si sekonder PHT'li 94 KOAH'lı hasta çalışmaya alınmış. Pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda ortalama hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulmuşlar(13.04 pg / ml ve 3.31 pg / ml; $p = 0.000$)(80).

Karakurt C. ve ark. 2014 yılında tedavi edilmeyen soldan sağa şant defektlerine sekonder gelişen ağır PAH'lı çocuklarda serum pentraksin 3 ve hs-CRP seviyelerini değerlendirmişler. 31 ocuk PHT'lı 39 ocuk sağlıklı kontrol grubuna seçilmiş. Serum hs- CRP düzeyleri PAH grubunda 2.92 ± 2.12 (0.32-14.7) mg / dL ve kontrol grubunda 0.35 ± 0.16 (0.07-3.45) mg / dL olarak ölçmüşler ve PAH grubunda hs-CRP düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar.($p<0.01$)(81).

Qarck R. ve arkadaşlarının 2009 yılında 104 PAH'lı, 79 KTEPH'li ve 75 sağlıklı kontrol grubunda CRP düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada CRP düzeylerinin PAH ve KTEPH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlar($p<0.0001$). Dolaşımdaki CRP düzeyinin PAH' ın şiddetini ve sonucunu tahmin edebileceği ve aynı zamanda hastalığa özgü ilaç seçimini ngrermeye CRP sensitivitesinin terapötik seçenekleri yönlendirebileceği gösterilmiştir(83).

Bizim alışmamızda iki gup arasında CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken($p=0.251$); CRP düzeyi ile sPAB arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon saptandı($r=0.437$, $p<0.01$).

Çalışmamızda NLR'nin hem sedimantasyon hem de CRP ile pozitif yönlü korelasyon göstermesi üzerine inflamasyonun önemli bir belirteci olabileceği sonucuna vardık.

Biz bu çalışmada sistemik sklerozda sPAB değerlerine göre gruplandığımız hastalarda MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken; NLR ve PLR değerlerinin sPAB'ı yüksek olan grupta anlamlı derece yüksek olduğu ve bu değerlerin sPAB değerini öngörmeye ve takibinde dikkate alınması gereken parametreler olabileceği sonucuna vardık.

Hasta sayısının az olması, araştırmanın tek merkezde yürütülmesi, pulmoner arter basınç ölçümü için ekokardiyografi sonucunun kardiyak kateterizasyon ile teyit edilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca birçok çalışmada ekokardiyografide sPAB>35-40 değerleri PAH olarak alınmaktadır. Biz çalışmamızda hasta sayısı kısıtlı olduğu için buradaki sınır değerini 25 mmHg olarak aldık ve sonuçlarımızı PAH olarak değilde PAB olarak paylaştık. Bu kısıtlılıklar göz önüne alınarak yapılacak çok merkezli yeni çalışmalarda sistemik sklerozda PAH tarama yöntemi olarak kullanılan ekokardiyografinin yerini kolay, pratik ve ucuz bir yöntem olan NLR ve PLR ölçümlerinin alabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:4254
2. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2011;10:5904.
3. Gilliland BC. Systemic sclerosis (scleroderma). In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. USA: McGraw-Hill Comp. Inc, 2001: 1937-1945
4. Yaqub A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Current rheumatology reports*. Jan 2013;15(1):302
5. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:443-55
6. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. Dec 2010;138(6):1383-1394.
7. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis and rheumatism*. Nov 2011;63(11):3522-3530.
8. Galiè, Nazzareno, et al. "Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* 62.25 Supplement (2013): D60-D72.
9. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al: Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:159-63.

10. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al: Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
11. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al: Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17:391-6
12. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17(1):47-58.
13. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2010;9:A311-8.
14. Çakır, N., Pamuk, Ö. N., Derviş, E., İmeryüz, N., Uslu, H., Benian, Ö., ... & Şenocak, M. (2012). The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology international*, 32(4), 895-908.
15. Arnett, F. C., Cho, M., Chatterjee, S., Aguilar, M. B., Reveille, J. D., & Mayes, M. D. (2001). Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 44(6), 1359-1362.,
16. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360(19):1989-2003.
17. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, et al.; Spanish Scleroderma Group. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet* 2010;42(5):426-9.
18. Nietert, P. J., & Silver, R. M. (2000). Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*, 12(6), 520-526.
19. Randone, S. B., Guiducci, S., & Cerinic, M. M. (2008). Systemic sclerosis and infections. *Autoimmunity reviews*, 8(1), 36-40.

20. Ferri, C., Zakrzewska, K., Longombardo, G., Giuggioli, D., Storino, F. A., Pasero, G., & Azzi, A. (1999). Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 17(6), 718-720.
21. Kalabay, L., Fekete, B., Czirják, L., Horváth, L., Daha, M. R., Veres, A., ... & Hoffer, I. (2002). Helicobacter pylori infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. *Helicobacter*, 7(4), 250-256.
22. Pandey, J. P., & LeRoy, E. C. (1998). Current Comment: Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 41(1), 10-15.
23. Jimenez, S. A., & Artlett, C. M. (2005). Microchimerism and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*, 17(1), 86-90.
24. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *The New England journal of medicine*. May 7 2009;360(19):1989-2003
25. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
26. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 103-113
27. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557-567.
28. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 152-157
29. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1667-1676.

30. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, et al. Serum TIMP1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 846-851.
31. Toubi E, Kessel A, Grushko G, et al. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 221-224.
32. Denton, C.P., & Black, C.M. (2003). Management of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2, 1493-1506.
33. Hummers, L.K., & Wigley, F.M. (2003). Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 29(2), 293-313.
34. O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP-Jr. Color chart assisted diagnosis of Raynaud Phenomenon in an unselected hospital employee population *J Rheumatol* 1992;19(9)1415-1417
35. Turgay M: Sistemik skleroz: in İliçin G. Biberoglu, K. Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları* 2012; 419-3:2536-2544
36. Haustein, U. F. (2000). Systemic sclerosis—scleroderma. In *European Handbook of Dermatological Treatments* (pp. 564-569). Springer, Berlin, Heidelberg.
37. Steen, V. D., & Medsger Jr, T. A. (2001). Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 44(12), 2828-2835.
38. Pope, J. E. (2003). Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics*, 29(2), 391-408.
39. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii45-8
40. Imboden, J. B., Hellmann, D. B., & Stone, J. H. (2013). *Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology*. McGraw Hill Professional. 214-219

41. Shanmugam, V. K., & Steen, V. D. (2012). Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Current opinion in rheumatology*, 24(6), 669.
42. Denton P. Pulmonary management of systemic sclerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Elsevier 2011. p.1413-25
43. Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., & Matucci-Cerinic, M. (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(6), 754-763.
44. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Systolic Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-2802
45. 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. *J Rheumatol*. 2006; 33(2): 204-206
46. Sirithanakul K, Mubarak KK. Pulmonary Arterial Hypertension: Newer Treatments Are Improving Outcomes. *J Fam Pract*. 2004; 53(12): 959-69
47. Karabıyıkoğlu G. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH). Karabıyıkoğlu G, editör. *Pulmoner Hipertansiyon*. Ankara: Antıp Basımevi, 2007: 112-130
48. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, 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*. Oct 2010;69(10):1809-1815.
49. Higland KB. Recent advances in scleroderma-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(6):637-45
50. Van Den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., ... & Riemekasten, G. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League

against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 65(11), 2737-2747.

51. Wigley FM: Scleroderma(systemic sclerosis) in L. Goldman, D, Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011;341-7:2032-2041
52. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
53. Peterson LS, Nelson M, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068- 1076.
54. Steen, V. D. (2005, August). Autoantibodies in systemic sclerosis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 35, No. 1, pp. 35-42). WB Saunders.
55. Steen, V. D. (2008). The many faces of scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(1), 1-15.
56. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
57. Lekakis, J., Mavrikakis, M., Papamichael, C., Papazoglou, S., Economou, O., Scotiniotis, I., ... & Mouloupoulos, S. (1998). Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *American heart journal*, 136(5), 905-912.
58. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., ... & Ghofrani, A. (2015). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),

- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*, 37(1), 67-119.
59. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E , Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation *Hippokratia* 2010;14(1):28–32.
60. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
61. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277-81
62. Kısacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.
63. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175:433-40.
64. Zheng, Y. G., Yang, T., Xiong, C. M., He, J. G., Liu, Z. H., Gu, Q., ... & Ni, X. H. (2015). Platelet distribution width and mean platelet volume in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart, Lung and Circulation*, 24(6), 566-572.
65. Türkcü FM, Cingü AK, Yüksel H, Çınar Y, Akkurt M, ŞahinM, et al. Mean platelet volume in ocular Behçet's disease. *Scientific World Journal* 2013;2013:215912.
66. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte countsRapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14
67. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*1999; 159: 857-863

68. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-996
69. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002; 20: 361-365
70. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
71. Özpelit, E., Akdeniz, B., Özpelit, M. E., Tas, S., Bozkurt, S., Tertemiz, K. C., ... & Badak, Ö. (2015). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *Journal of International Medical Research*, 43(5), 661-671.
72. Kilic E, Rezvani A, Toprak AE, et al. Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Rheumatoid Arthritis. *Dicle Med J* 2016;43:241-7.
73. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670.
74. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non -ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326 -34.
75. Min GT, Wang YH, Yao N, Zhao JM, Wang J, Wang HP, Chen W, Deng SJ, Li YM. The prognostic role of pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio as predictors in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Biomark Med* 2017;11:87-97.
76. Jia J, Zheng X, Chen Y, Wang L, Lin L, Ye X, Chen Y, Chen D, Dettke M. Stage-dependent changes of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015;36:9319-9325.

77. Osadnik, T., Wasilewski, J., Lekston, A., Strzelczyk, J., Kurek, A., Gonera, M., ... & Wiczkowski, A. (2015). The platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention and stent implantation. *Journal of the Saudi Heart Association*, 27(3), 144-151.
78. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and rheumatism*. Dec 2005;52(12):3792-3800
79. Yıldız, A., Kaya, H., Ertaş, F., Oylumlu, M., Bilik, M. Z., Yüksel, M., ... & Ülgen, M. S. (2013). Association between neutrophil to lymphocyte ratio and pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 41(7), 604-9.
80. Ansarin, K., Rashidi, F., Namdar, H., Ghaffari, M., & Sharifi, A. (2015). Echocardiographic Evaluation of the Relationship Between inflammatory factors (IL6, TNF α , hs-CRP) and Secondary Pulmonary Hypertension in patients with COPD. A Cross sectional study. *Pneumologia (Bucharest, Romania)*, 64(3), 31-35.
81. Karakurt, C., Başpınar, O., Çelik, F. S., Taşkapan, Ç., Şahin, A. D., & Yoloğlu, S. (2014). Serum pentraxin 3 and hs-CRP levels in children with severe pulmonary hypertension. *Balkan medical journal*, 31(3), 219.
82. Harbaum, L., Baaske, K. M., Simon, M., Oqueka, T., Sinning, C., Glatzel, A., ... & Klose, H. (2017). Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC pulmonary medicine*, 17(1), 72.
83. Quarck, R., Nawrot, T., Meyns, B., & Delcroix, M. (2009). C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(14), 1211-1218.
84. Bowers R, Cool C, Murphy RC, Tudor RM, Hopken MW, Flores SC, et al. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J*

Respir Crit Care Med 2004;169:764-9.88.Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res* 2009;104:236-44

85. Steiner, M. K., Syrkina, O. L., Kolliputi, N., Mark, E. J., Hales, C. A., & Waxman, A. B. (2009). Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circulation research*, 104(2), 236-244.

86. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.

