



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT TANILI HASTALARDA PLATELET LENFOSİT  
ORANININ İNFLAMASYONLA OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Seda Nur YALÇIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa- 2022**



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT TANILI HASTALARDA PLATELET LENFOSİT  
ORANININ İNFLAMASYONLA OLAN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Seda Nur YALÇIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Kamil DİLEK**

**Bursa-2022**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET .....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
BULGULAR .....	15
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	22
KAYNAKLAR .....	26
TEŞEKKÜR.....	31
ÖZGEÇMİŞ .....	32

## ÖZET

ANCA ilişkili vaskülitler (AAV) doku hasarının başlatıcı bir inflamatuvar olayla yüksek düzeyde spesifik bir immün yanıtın etkileşiminden kaynaklanan karmaşık immün aracılı hastalıklardır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek adına Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) gibi yöntemler geliştirilmiştir. Çalışmamızda AAV tanılı hastalarda, platelet/lenfosit (PLR), nötrofil/lenfosit (NLR) oranlarını belirleyerek bu değerlerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, 2004-2022 yılları arasında merkezimizde AAV tanısı ile takip edilen 123 hasta ve kontrol grubu olarak da nefroloji bilim dalı hipertansiyon polikliniğinde takip edilen 50 hasta dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, ANCA serolojisi, başvuru kreatinin, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve platelet, albümin, sedimentasyon, CRP düzeyleri, başvuru anına kadar olan hastalık ile ilişkilendirilebilen klinik bulgular; böbrek tutulumu, akciğer tutulumu, genel semptomlar, cilt tutulumu, mukozal membran tutulumu, kulak burun boğaz tutulumu, nörolojik tutulum, kardiyak tutulum, gastrointestinal sistem tutulumu olup olmadığı kaydedildi. Bu veriler doğrultusunda hastaların tanı anı BVAS, PLR, NLR oranları hesaplandı.

BVAS ölçümü ile PLR düzeyi arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p=0,008$ ). BVAS düzeyinin NLR düzeyi ile arasında yine aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). PLR ve NLR düzeylerinin CRP düzeyi ile de aynı yönlü anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu belirlendi (sırasıyla  $r=0,22$ ;  $p=0,015$  ve  $r=0,29$ ;  $p=0,001$ ). GPA ve MPA alt tanı grupları arasında PLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

AAV'li hastalarda PLR ve NLR'nin CRP ve BVAS ile korele olduğu görülmüş ve hastalık aktivitesini veya inflamasyon şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Ancak bunun için daha fazla sayıda hasta içeren kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** ANCA ilişkili vaskülit, platelet lenfosit oranı,  
nötrofil lenfosit oranı

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PLATELET LYMPHOCYTE RATIO AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ANCA ASSOCIATED VASCULITIS

ANCA associated vasculitis are complex-immune mediated disorders in which tissue injury results from an initiating inflammatory event and a highly specific immune response to this event. Methods like the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) have been developed to assess disease activity. In our study, we aimed to determine the PLR, NLR ratios in patients diagnosed with AAV and to evaluate retrospectively the relationship between these values and disease activity.

In this study, 123 patients followed up with the diagnosis of ANCA-related vasculitis in our center between 2004-2022 and 50 patients followed in the hypertension outpatient clinic were included as the control group. Age, gender, date of diagnosis, ANCA serology, admission creatinine, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, hemoglobin and platelet, albumin, sedimentation, CRP levels, clinical findings that is associated with the disease until the time of presentation; kidney involvement, lung involvement, general symptoms, skin involvement, mucosal membrane involvement, ear, nose and throat involvement, neurological involvement, cardiac involvement, gastrointestinal system involvement were recorded. Based on these data, BVAS, PLR ratios and NLR ratios were calculated at the time of diagnosis.

It was observed that there was a significant correlation in the same direction between BVAS measurement and PLR level ( $r=0.27$ ;  $p=0.008$ ). It was determined that there was a significant correlation between the level of BVAS and the level of NLR ( $r=0.34$ ;  $p<0.001$ ). It was determined that PLR and NLR levels were also in a significant relationship with CRP level ( $r=0.22$ ;  $p=0.015$  and  $r=0.29$ ;  $p=0.001$ , respectively). There was no statistically significant

difference in PLR values between GPA and MPA subdiagnosis groups ( $p>0.05$ ).

In our study, PLR and NLR ratios were found to be correlated with CRP and BVAS in patients with AAV, and it was predicted that it could be used as a marker to show disease activity or the severity of inflammation. However, this requires extensive clinical studies involving larger numbers of patients.

**Keywords:** ANCA associated vasculitis, platelet lymphocyte ratio, neutrophil lymphocyte ratio

## GİRİŞ VE AMAÇ

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AAV), küçük ve orta boyutlu damarların nekrotizan vaskülitleriyle karakterize hayati tehdit eden otoimmün hastalıklardır. AAV'de 3 hastalık tipi mevcuttur: Granülomatöz polianjit (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granülomatöz polianjit (EGPA).

Trombositozun en yaygın etyolojisi olan reaktif trombositoz, kanserler ve kronik inflamasyon veya enfeksiyöz hastalıklar gibi hematolojik olmayan durumların megakaryosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyen trombopoetin ve sitokinlerin üretimini artırmasıyla indüklenir. Şimdiye kadar vaskülit ve artrit dahil olmak üzere romatizmal hastalıklarda inflamatuvar yükün trombositoz ve artan trombosit fonksiyonu ile ilişkisi hakkında birkaç rapor bulunmaktadır. Öte yandan lenfopeni, çeşitli otoimmün hastalıklarda yaygın olarak görülen hematolojik düzensizliklerden biridir ve inflamatuvar yükle ilişkili olduğu düşünülür (1). Platelet-Lenfosit Oranı (PLR) akut inflamatuvar durum ve protrombotik durumlar nedeniyle meydana gelen platelet ve lenfosit sayılarındaki değişiklikleri gösteren bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Yapılan birkaç büyük gözlemsel çalışma, sistemik inflamasyonun şiddetini değerlendirmede ve inflamatuvar romatizmal hastalıklarda enfeksiyonları ve diğer komorbiditeleri tahmin etmede platelet lenfosit oranındaki değişikliklerin değerini göstermiştir (2). Yapılan bir çalışmada kolorektal kanser tanılı hastalarda yüksek PLR değeri kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (3). Koroner hastalığı olan hastalarda PLR oranı Gensini skoru ile korele bulunmuştur (4). Diğer bir çalışmada yüksek PLR ve serebral ven trombozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (5). Park ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir çalışmada AAV tanılı hastalarda tanı anındaki PLR'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmüş, şiddetli hastalıkta PLR düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer bir çalışmada tanı anındaki nötrofil-lenfosit oranının



hastalık aktivitesini ve aynı zamanda prognozu tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (6).

Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda; ANCA ilişkili vaskülitlerin başvuru anındaki Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru ve akut faz reaktanlarının yardımıyla tanı anı hastalık aktivitesi ölçülüp PLR, NLR ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

## **1. Genel Bilgiler**

ANCA-ilişkili vaskülitler (AAV), miyeloperoksidaza (MPO-ANCA) veya proteinaz 3 (PR3-ANCA)'e spesifik ANCA ile ilişkili, baskın olarak küçük damarları etkileyen, az sayıda veya hiç immün depozit birikimi olmayan nekrotizan vaskülitlerdir. ANCA ilişkili vaskülitler damar duvarında immün birikintilerin az olması veya olmaması ile karakteristik olarak orta veya belirgin şekilde immün birikimlerin olduğu immün kompleks küçük damar vaskülitlerinden ayrılır (7).

AAV, mikroskobik polianjit (MPA), granümatöz polianjit (GPA), eozinofilik granümatöz polianjit (EGPA) ve ilaca bağlı olmak üzere 4 grup hastalık içerir. MPA, sistemik küçük damarları (tercihen renal glomerülleri) etkiler ve MPA'lı hastaların çoğunluğu MPO-ANCA pozitifdir. MPA'nın karakteristik histopatolojik özelliği nekrotizan vaskülitir; granümatöz enflamasyon genellikle yoktur. Buna karşılık, GPA genellikle solunum yollarının etkilendiği ve aynı anda küçük damarların nekrozlu vaskülitinin eşlik ettiği granümatöz inflamasyon ile karakterizedir. Tipik olarak, GPA'lı hastalar PR3-ANCA için pozitifdir. Pauci-immün nekrotizan ve kresentik glomerülo nefrit hem MPA hem de GPA ile ilişkilidir. EGPA, ağırlıklı olarak küçük ve orta boy damarları etkileyen granümatöz bir reaksiyonla giden eozinofilden zengin nekrotizan vaskülitir. Bu hastalık, periferik kandaki yüksek eozinofil sayısı ve erişkin başlangıçlı astım ve alerjik sinüzit ile karakterizedir. EGPA'lı hastaların yaklaşık %50'si MPO-ANCA için pozitifdir. Son olarak propiltiourasil, hidralazin ve kokain gibi ilaçlar ANCA üretimini indükleyebilir ve AAV gelişimine neden olabilir (8).

## 2. Epidemiyoloji

AAV ile ilgili insidans ve prevalans verilerinin çoğu Avrupa'dan gelmektedir (9). Genel yıllık insidans milyon kişide 20'dir (9). Çoğunluğu Avrupa'dan olan çalışmalara göre MPA ve GPA sırasıyla milyon kişide 2,4–10,1 ve 2,1–14,4'lük benzer insidansa ve EGPA, daha az sıklıkta, yaklaşık 0,5–3,7'lik bir insidanda görülmektedir (10). Hastalık başlangıcı için ortalama pik yaş 65-74' tür ve çocukluk çağında oldukça nadirdir. EGPA için başlangıç yaşı görece daha düşüktür (9,10). Diğer birçok otoimmün hastalığın aksine erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (9).

## 3. Patofizyoloji

ANCA, AAV patogenezinde önemli bir rol oynar (11). Yapılan bir çalışmada, GPA'lı hastalarda dolaşan antikor düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (12). Etanol ile sabitlenmiş nötrofiller üzerindeki immünofloresan modellerine bağlı olarak, ANCA sitoplazmik (C-ANCA), perinükleer (P-ANCA) ve atipik ANCA olarak adlandırılmıştır (11). ANCA ilişkili vaskülit anlayışımızda son on yılda kaydedilen ilerlemeye paralel olarak tarama yöntemleri iyileştirilmiş ve ANCA serotipinin, yani proteinaz 3 (PR3)-ANCA ve miyeloperoksidazın (MPO) saptanmasını amaçlayan yüksek kaliteli immünolojik testler geliştirilmiştir (13). MPO ve PR3 dışında diğer nötrofil kaynaklı bazı moleküller (enolaz, azurosidin, bakterisidal permeabilite-artıran protein (BPI) katepsin-G elastaz, defensin, laktoferrin, LAMP-2) de ANCA'ların hedefi olabilir (8). Bu minör ANCA'ların patojenitesi genellikle düşük ve MPO-ANCA'lar dışındaki P-ANCA'lar genellikle vaskülit ile ilişkili değildir; bununla birlikte bazı minör ANCA'ların AAV'nin patogenezinde rolü olup olmadığı hakkındaki tartışmalar devam etmektedir (8).

Kessenbrock ve arkadaşları (14) nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) ANCA ile uyarılan nötrofiller tarafından salındığını ve hedef antijen

olan PR3 ve MPO'yu içerdığını gösterdi. Ayrıca NET'lerin etkilenen organ sistemlerinde birikmesinin, ANCA ile ilişkili vaskülit vakalarında gözlenen hasara katkıda bulunduğunu gösterdiler (14).

Normal insan immün sisteminde, nötrofiller, dış patojenlerin fagositozu, anti-mikrobialerin degranülasyonu ve NET'lerin oluşumu yoluyla birinci basamak savunma sistemi olarak hareket eder (11). Ancak belirli koşullar altında, kan dolaşımında dinlenmedeki nötrofiller, nötrofillerin yüzey zarlarında hedef antijenler (örn., MPO veya PR3) eksprese ederek "priming" olarak bilinen süreci başlatırlar (15,16). Bu süreç tedaviye bağlı reaksiyonlar, enfeksiyonlar ve alternatif kompleman yolağının aktivasyonu gibi bir dizi neden ile başlayabilir. Enfeksiyonlar, silika maruziyeti veya ilaçlar gibi eşlik eden durumlar böyle bir reaksiyonu tetikleyebilir (8,17,18).

Enfeksiyöz ajanlar yakalandıktan sonra dendritik hücreler transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ) ve IL-6 üreterek naif T hücrelerinin TH-17 hücrelerine farklılaşmasına neden olurlar. TH-17 hücrelerinden salınan IL-17 makrofajlardan pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur ve bu sitokinler nötrofillerde priming başlatır (19,20).

T hücre immün homeostasisinin bozulması nötrofillerde "priming" sürecinin başlaması ve sonrasındaki süreçlerde kritik öneme sahiptir. Örneğin, otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu süprese eden T regulatuar hücrelerdeki sayısal ve fonksiyonel anormallikler AAV gelişimi ile ilişkilidir. AAV'li hastalarda regulatuar T hücrelerinin bir kısmı TH-17 hücrelere farklılaşarak IL-17 üretiminin artmasına neden olur (19,20).

Kompleman sistemi de nötrofillerin "priming"inde rol oynar. C5 ve faktör B eksikliği olan farelere MPO-ANCA enjekte edildiğinde vaskülit gelişmediği görülmüştür (21).

Bakteriler tarafından stimüle edilen nötrofiller daha sonradan DNase I gibi birçok enzim tarafından degrade edilecek olan NET leri oluşturur (22). Serum DNase I aktivitesi MPA li hastalarda sağlıklı popülasyona göre daha

düşüktür (23). Daha düşük NET degradasyonuna sahip olan MPA'lı hastalarda, NET'ler persiste eder ve MPO'ya tolerans bozulur ki bu da sonrasında MPO-ANCA üretimine neden olacaktır (24). MPO proteinlerindeki yapısal değişiklikler yeni antijenler olarak tanınacağından bu mekanizmaya katkıda bulunurlar (25).

Dendritik hücreler NET'lerdeki MPO'nun CD4+ T hücrelerine sunulmasında rol alır (26). Bu CD4+ T hücreler IL-21 aracılığıyla B hücrelerinin MPO-ANCA üretecek plazma hücrelerine farklılaşmasını indükler (27).

Nötrofillerin aşırı aktivasyonu: Prime olmuş nötrofiller yüzeylerinde ANCA-spesifik antijenler eksprese ederler. ANCA'lar bu antijenlere bağlanır, aynı zamanda ANCA'ların Fc parçası da nötrofiller üzerindeki Fcγ reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma nötrofillerin aşırı aktivasyonu, anormal sitokin üretimi ve ROS ve litik enzimlerin salınımı ve sonuç olarak NET formasyonunu tetikler (14,28–30). NET'lerdeki en önemli anjiopatik moleküller histon proteinleridir. Bu NET siklusu ve ANCA formasyonu AAV patogenezinde rol oynar (8).

Granülomatöz polianjitisli hastalarda nötrofil primingi ve ANCA-aracılıklı nötrofil aşırı aktivasyonu GPA ile benzer şekilde olur. Ancak, solunum yollarında nekrotizan granülomlar ve PR3-ANCA üretimi GPA'yı MPA dan ayıran belirgin özelliklerdir (8).

Nekrotizan granülomların oluşumunun muhtemelen S. Aureus gibi bir enfeksiyon sonrası doku makrofajlarının aktivasyonu ile tetiklendiği düşünülür (31). Bu makrofajların salgıladıkları proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla nötrofil ve monositler lezyon bölgesine göç eder ve mikroorganizmalarla karşılaşan nötrofiller lizise neden olarak lezyonun nekrotik çekirdeğini oluşturan ROS ve litik enzimlerin salınmasına neden olur (31).

EGPA TH2-sitokin-aracılı bir hastalık olarak düşünülür. Çünkü artmış TH2-sitokin (IL-4,IL-5, IL-13 gibi) seviyeleri EGPA'lı hastalarda eozinofili ile ilişkilidir. Vasküler endotelial hücrelerden salınan eotaxin 3 eozinofillerin doku infiltrasyonunda rol oynar. Dokuyu infiltre eden eozinofiller nörotoksin majör

basic protein ve eozinofilik katyonik protein içeren eozinofilik granüller sekrete ederek doku destrüksiyonuna neden olur (32–34).

#### **4. ANCA İlişkili Vaskülitlerde Klinik Bulgular**

ANCA ilişkili vaskülitlerde klinik bulgularda önemli oranda benzerlik görülür. Bazı vakalarda bu hastalıklardan iki veya daha fazlasını sadece klinik özellikleri göz önünde bulundurarak ayırt etmek zordur (35).

##### **4.1. Üst solunum yolu**

EGPA ya da MPA'lı hastalarda da kulak, burun ya da sinüsler etkilenebilse de bu tutulum paterni daha çok GPA'lı hastaların karakteristik bulgusudur. GPA'lı hastaların %90'ında üst solunum yolu ya da kulak anomalisi gelişir (36,37). GPA'da görülen nazal semptomlar; burunda dolgunluk ve ağrı, rinit, epistaksis, kahverengi ya da kanlı kurutlanmalardır. Nazal inflamasyon; septal erozyon, perforasyon ve çoğu hastada "semer burun deformitesi" olarak adlandırılan nazal köprü çökmesine neden olabilir. Sinüs hasarının enfeksiyonlara yatkınlık yaratması sebebiyle aktif GPA ile sekonder enfeksiyonların ayırımı zor olabilmektedir (35).

Kulak hastalığında iletim tipi ve sensörinöral işitme kaybı olmak üzere iki temel tutulum GPA için tipiktir. İletim tipi işitme kaybının en sık nedeni nazofaringeal hastalığa sekonder östaki tüp disfonksiyonudur. GPA'daki iç kulak hastalığı sensörinöral işitme kaybı, vestibüler disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Orta kulak hastalıklarının aksine, iç kulak hastalıklarının mekanizma net olarak anlaşılamamıştır (38–41).

EGPA'lı hastaların %60-70'inde alerjik rinit en erken tutulumdur ve tipik olarak sistemik vakülitin ortaya çıkmasından yıllar önce başlar (42,43). Rinit oldukça şiddetli olabilir ve obstrüksiyonu ve sinüzitleri önlemek için seri polipektomi ihtiyacı doğurabilir. EGPA'da nazal polipler histolojik olarak

hastalığı taşımayanlarda görülen poliplerle aynıdır. Nazal kurutlanma ve iletim tipi işitme kaybı EGPA'da da ortaya çıkabilir (35).

#### **4.2. Trakea**

Subglottik stenoz ve daha az sıklıkla bronşun stenotik lezyonları GPA'nın potansiyel ciddi sorunlarından. Subglottik tutulum asemptomatik olarak başlar fakat sonrasında ses kısıklığı, ağrı, öksürük, wheezing ya da stridora kadar kötüleşerek belirginleşir. İnce kesit bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri de yararlıdır Ancak trakeal stenozu değerlendirmede en doğru yöntem direkt laringoskopidir (35).

#### **4.3. Göz**

GPA için karakteristik olan diplopiye ya da görme kaybına yol açabilen psödotümör olarak adlandırılan orbital kitleler, tipik olarak retrobulbar bölgede ortaya çıkar. Skleritis, nekrotizan anterior sklerite ve görme kaybına kadar ilerleyebilir. Periferik ülseratif keratit de tüm AAV'lerde aynı şekilde görmeyi tehdit edebilir. Diğer göz tutulumları konjonktivit, episklerit, keratit ve üveittir. Nazolakrimal kanal tıkanıklığı daha çok GPA için tipiktir (35).

#### **4.4. Akciğerler**

GPA'da akciğer tutulumu asemptomatik nodülden gezici ya da kalıcı infiltrasyonlardan fulminan alveolar hemorajiye kadar değişen şekillerde olabilir. Nodüller genellikle multiple ve bilateral, sıklıklar kaviterdir ve mikobakteriyal veya fungal enfeksiyonlarla karıştırılabilir. İnfiltrasyonlar başlangıçta sıklıkla pnömoni olarak yanlış teşhis edilebilir. Hiler ve mediastinal lenfadenopati GPA'da nadirdir.

GPA ve MPA'da benzer olarak görülen pulmoner kapillerit; hemoraji, hemoptizi ve hızlı değişen alveolar infiltratlara neden olabilir. Bir grup AAV'li hastada özellikle MPA'lı hastalarda interstisyel fibrozis görülebilir (44).

Obstrüktif hava yolu hastalığı ve gezici pulmoner infiltratlar EGPA için tipiktir. Hastaların büyük çoğunluğu aşikar vakülitin ortaya çıkmasından aylar

hatta yıllar önce yeni başlangıçlı astım tariflemişlerdir. Buna rağmen akciğer grafileri hastaların üçte birinde anormal olarak saptanır (43).

#### **4.5. Böbrek**

AAV'li hastalarda renal hastalığın en korkulan klinik prezantasyonu hızlı ilerleyen glomerulonefrittir. GPA'lı hastaların %70'inden fazlası sonuç olarak renal tutulum geliştirir (36,45). Hastalık progresyonu böbrek tutulumu aşikar olduğu anda görülür. Bu nedenle GPA'lı hastalarda aktif idrar sedimenti ya da serum kreatinin düzeylerinde artış saptandığı anda hızlı bir tam değerlendirme, tedavinin başlanması ve dikkatle monitorizasyonu gerekir. Renal tutulum daha hafif seyreden indolen bir formu da vardır ve bu daha çok MPA ve EGPA'lı hastalarda görülür (46). MPA ve EGPA'lardaki renal tutulum iyi tespit edilir. Bu tutulumda renal biyopsilerde GPA'lı hastalardan daha fazla skleroz ve fibrozis görülür.

Pauci-immün vaskülitlerde hastalığın sadece böbrek ile sınırlı olan, bunun dışında aşikar hastalık ve diğer organ tutulumu olmayan bir formu da vardır. Bu vakalar "renal sınırlı vaskülit" olarak tanımlanır. Genel olarak bu hastalardaki renal prezantasyonu diğer AAV'li hastalardaki ile aynıdır. Çoğu vaka MPO-ANCA ile ilişkilidir.

AAV'lerde böbrek, tedavi cevabı en yavaş olan organdır. Göz, eklem, akciğer, cilt ve diğer organ tutulumları tedavi sonrası hızla düzelerken renal fonksiyonlar intensif immünsüpresif tedavi sonrası kötüleşmeye devam edebilir ve bazen yeni bazal değere ulaşmak birkaç haftayı bulabilir. Glomerulonefrit böbreklerde, son dönem böbrek hastalığına neden olabilecek fibrotik kresent ve skar dokusu oluşumuna neden olabilir (35).

#### **4.6. Eklemler**

Kas-iskelet sistemi semptomları AAV'li hastaların en az %60'ında mevcuttur ve sıklıkla prezantasyonda mevcut olan şikayettir. Eklem ağrıları, subkutanöz nodüller ve yüksek orandaki RF pozitifliği birçok hastanın yanlış olarak romatoid artrit teşhisi almalarına neden olur. Artralji artritten daha siktir.

Kas iskelet sistemi şikayetlerinin tekrar ortaya çıkması sıklıkla hastalık aktivasyonunun bir göstergesidir (35).

#### **4.7. Cilt**

EGPA ve GPA'lı her iki grup hastada da ortaya çıkan kutanöz nodüllerin yerleşimi romatoid nodüllerinki ile benzerdir. Kutanöz vakülitli hastalardaki palpabl purpura, vezikülobüllöz lezyonlar ülserler ve splinter hemorajiler gibi cilt tutulumları AAV'li hastalarda da görülür(35).

#### **4.8. Sinir sistemi**

Duysal nöropati sıklıkla AAV ile ilişkilidir. En kötü durumda, vaskülitik nöropati yıkıcı mononöritis multiplex ya da engele yol açan duysal polinöropatiye neden olabilir. Mononöritis multiplex çoğunlukla GPA'dan ziyade EGPA ve MPA'lı hastalarda (%78-%58) ortaya çıkar.

Santral sinir sistemi tutulumu GPA'lı hastaların %8'inde görülür ve form olarak kranial nöropati, kitle lezyonları ya da pakimeningit şeklinde ortaya çıkar. Parankimal beyin tutulumu nadirdir (36,47–49).

#### **4.9. Kalp**

AAV içerisinde kalbi etkileme ihtimali en yüksek olan vaskülit EGPA'dır. Genellikle hızlı başlangıçlı kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkar (50). GPA ve MPA'lı hastalardakikardiyak komplikasyonlar daha az sıklıktadır ve hastalığa atfedilmesi daha güçtür. Fokal kalp kapak lezyonları, kapak yetmezliği, perikardit ve koroner arter hastalığı GPA'lı hastalarda tanımlanmıştır (51–53).

#### **4.10. Gastrointestinal sistem**

Eozinofilik gastroenterit sıklıkla EGPA'nın açık vaskülitik fazından önce gelir. MPA ve EGPA'lı hastaların üçte birinde açıklanamayan karın ağrısı ortaya çıkar ve durum iskemik barsak hastalığına ilerleyebilir. GPA'da gastrointestinal sistem tutulumu nadirdir. Asemptomatik transaminaz yükseklikleri AAVli hastalarda görülebilir (35).



#### **4.11. Kan**

Eozinofili EGPA için olmazsa olmazdır. Eozinofil sayısı hastalık aktivasyonu için sensitif bir belirteçtir Ancak steroid tedavisine çok kısa sürede cevap verir. Buna rağmen, eozinofillerle doku infiltrasyonu devam edebilir. Hafif eozinofili (%15'e kadar) GPA'da da ortaya çıkabilir. Aynı zamanda IgE düzeyleri EGPA'lı hastaların çoğunda artmıştır (35).

#### **4.12. Genel Semptomlar**

Myalji, artralji, ateş ve kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar bütün vaskülitlerde olduğu gibi AAV'li hastalarda da görülmektedir.

#### **4.13. Diğer tutulumlar**

ANCA ilişkili vaskülitler nadir olarak parotis bezlerini, pulmoner arteri, meme dokusunu ve genitoüriner organları etkileyebilir. Bu organlarda tutulum olduğunda diğer sebepler dışlanmalıdır.

### **5. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme**

AAV düşünülen tüm hastalarda; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler, karaciğer enzimleri, demir parametreleri, koagülasyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP ve tam idrar analizi testlerinin çalışılması önerilir. Aynı zamanda otoimmün testler (serum protein elektroforezi, immünoglobulinler, komplemanlar, anti nükleer antikor (ANA), ANCA, romatoid faktör (RF), kriyoglobulinler, antifosfolipit antikorlar ve anti-glomerül bazalmembran antikor düzeyleri) ve viral seroloji (HIV, HBV ve HCV) testleri de çalışılmalıdır. Göğüs radyografisi ile başlangıç düzey testler tamamlanmalıdır (10).

ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastalarda çoğunlukla normokrom normositere anemi, lökositoz, trombositoz, ve artmış akut faz reaktanları görülür (37,50).

ANCA lar nötrofillerin azürofilik lizozomal granüllerine karşı gelişmiş antikorlardır. Tespit edilmesinde indirekt immünfloresans yöntemi kullanılır. 1985 yılında Wiik ve van der Woude PR3-ANCA ve MPO-ANCA yı ELISA yöntemiyle tespit etmişlerdir (10).

CXCL13, MMP-3, TIMP-1 (54); TKT, CD93 (55) gibi yeni biyomarkerlar keşfedilse de validasyon için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eğer üst solunum yolu belirtileri mevcutsa otolaringolojik değerlendirme ve paranazal sinüs BT görüntülemesi yapılmalıdır (10).

Eğer göğüs radyografisi ya da BT ile doğrulanmış akciğer tutulumu mevcutsa bronkoalveolar lavaj yapılmalıdır. Burada karakteristik olarak lenfositik ya da eozinofilik alveolit gösterilebilir. Transbronşial biyopsi sıklıkla negatif olabilmekle beraber histopatolojik patern MPA için pulmoner kapillerit, GPA ve EGPA için ise granülomatoz inflamasyondur (10).

Palpabl pupura varlığında insizyonel cilt biyopsisi yapılmalıdır. Değişiklikler genellikle lökositoklastik vakülit ile uyumlu olarak saptanır (10).

Periferel sinir sistemi tutulumunu düşündüren semptomlar olması halinde EMG ve sinir biyopsisi yapılmalıdır (10).

Kardiyak tutulmdan şüpheleniliyorsa EKG ve ekokardiyografi başlangıç test olarak yapılmalı sonrasında godolinyumlu MRG veya PET görüntülemesi yapılabilir (10).

Son olarak, sıklıkla görülen renal tutulum tanıda yol gösterici olabilir. Kreatinin klirensi ve saatlik idrarda protein düzeyi hesaplandıktan ve diğer renal hastalıklar renal US ile dışlandıktan sonra özellikle proteinüri>500 mg ve aktif idrar sedimenti olan serum kreatinin>1,5 mg/dL olan hastalarda renal biyopsi düşünülmelidir. Tanısal başarı yüksek (%91,5) ve komplikasyon oranı da düşüktür (10).

## 6. Sınıflandırma ve Tanı

1990 yılında American College of Rheumatology (ACR) GPA'lı hastalarda araştırmaların standardizasyonunu kolaylaştırmak ve bu hastaları diğer vaskülit formlarında ayırt etmeye yardımcı olmak için kriterler önerdi (55). Ancak bu kriterleri MPA'nın tanınmasından ve bir tanı aracı olarak ANCA testinin öneminin anlaşılmasından önce başlamıştır. ACR sınıflandırma kriterleri, GPA ve diğer vaskülitlerde klinik araştırmalara yardımcı olmuş ve yaygın olarak kullanılmış olsa da, tanı kriteri olarak kullanılmak için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.

2012 yılında revize edilen International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) terminolojisi en çok alıntı yapılan terminolojidir. CHCC hastalık tanımları sağlamış Ancak sınıflandırma kriterleri sağlamamıştır (56,57).

2022'de ACR ve European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) AAV sınıflandırma kriterlerini revize etmiştir. Sınıflandırmanın oluşturulmasında prospektif olarak elde edilen veriler kullanılmış, kriterlere karşılık puanlar belirlenerek daha diskriminatif olan kriterlerin sınıflandırmada daha fazla etkiye sahip olması sağlanmış ve böylece daha gelişmiş ve geçerli bir sınıflandırma sistemi ortaya konulmuştur (58–61).

Yukarda bahsedilen terminoloji ve sınıflandırma kriterleri klinik araştırmacılar tarafından hastaları klinik çalışmalara kaydetme ve ANCA ile ilişkili vaskülitler arasında ayırım yapma sürecini standartlaştırmaya yardımcı olsa da tanı için kullanılmaları uygun değildir.

Klinik laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile AAV hipotezi destekleniyorsa şüphe biyopsi ile doğrulanmalıdır. Pauci immün glomerülo nefrit veya herhangi bir organın nekrotizan vaskülitini altın standarttır (10).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2004-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerinde ANCA ilişkili vaskülit tanısı ile takip edilen 123 hasta ve kontrol grubu olarak da Nefroloji Bilim Dalı hipertansiyon polikliniğinde takip edilen 50 hasta dahil edilmiştir.

Hasta grup için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü olmak
2. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde ANCA ilişkili vaskülit tanısı almış olmak
3. Malignite veya hematolojik ek hastalığı olmamak
4. Daha öncesinde immünsüpresif ilaç kullanımı olmamak

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaş üstü olmak
2. Kontrollü hipertansiyon ya da tip 2 diyabet dışında ek hastalığı olmamak
3. Aktif inflamatuvar bir hastalığı olmamak

### Veri Toplama Yöntemi

Olguların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, ANCA serolojisi, başvuru kreatinin, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve platelet, albümin, sedimentasyon, CRP düzeyleri, başvuru anına kadar olan hastalık ile ilişkilendirilebilen klinik bulgular; böbrek tutulumu, akciğer tutulumu, genel semptomlar, cilt tutulumu, mukozal membran tutulumu, kulak burun boğaz tutulumu, nörolojik tutulum, kardiyak tutulum, gastrointestinal sistem tutulumu olup olmadığı kaydedildi. Bu veriler doğrultusunda hastaların tanı anı Birmingham Vaskülit Aktivite skorları, platelet/lenfosit oranları netrofil/lenfosit oranları hesaplandı.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25 Mayıs 2022 tarih ve 2022-11/2 nolu karar ile izin alınmıştır.

### **İstatistiksel analiz**

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumda ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermediği durumda ise medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte ifade edilmişlerdir. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile raporlanmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak, üç grup arasında yapılan karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kruskal-Wallis testi sonrasında gruplar arasında genel anlamlılık bulunması durumunda alt grup analizler Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Tablo-1’de hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalara yer verilmiştir.

**Tablo-1:** Gruplar arasında yaş ve cinsiyete göre yapılan karşılaştırmalar

	<b>Hasta (n=123)</b>	<b>Kontrol (n=50)</b>	<b>p- değeri</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	51(21:78)	54(19:76)	0,471 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet</b>			
• Kadın	55(%44,70)	29(%58)	0,113 <sup>b</sup>
• Erkek	68(%55,30)	21(%42)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi

Tablo-1 incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre farklılık bulunmamaktaydı ( $p=0,471$ ). Hasta grubunun medyan yaşı 51 yıl, kontrol grubunun ise 54 yıl idi. Cinsiyet dağılımına göre de çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ( $p=0,113$ ). Hasta grubunun %44,70 ( $n=55$ )’i kadın iken kontrol grubunda bu oran %58 ( $n=29$ ) idi.

**Tablo-2:** Hastaların tutulum yerine göre dağılımı

<b>Tutulum Yeri</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Böbrek	106/122	86,90
Akciğer	79/122	64,80
Genel semptom	75/98	76,50
Deri	21/101	20,80
Mukoz Membran	15/103	14,60
KBB	27/102	26,50
Nörolojik	14/103	13,60

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tutulum yerine göre dağılımı Tablo-2’de verilmiştir.

Tablo-2 incelendiğinde hastaların %86,9'unda böbrek tutulumu, %64,8' inde akciğer tutulumu, %76,5'inde genel semptomlar, %20,8'inde deri tutulumu, %14,6'sında mukoz membran tutulumu, %26,5'inde KBB tutulumu ve %13,6'sında ise nörolojik tutulum varlığı saptanmıştır.

Tanı gruplarının tutulum yerine göre dağılımı Tablo-3'te verilmiştir.

**Tablo-3:** Hastaların tutulum yerine göre dağılımı

Tutulum Yeri	GPA		MPA		EGPA	
	N	%	n	%	n	%
Böbrek	55/62	88,70	46/47	97,90	3/10	30
Akciğer	40/61	65,60	27/48	56,30	9/10	90
Genel semptom	48/56	85,70	17/29	58,60	6/9	75,50
Deri	12/55	21,80	3/32	9,40	5/10	50
Mukoz Membran	13/57	22,80	0/32	0	1/10	10
KBB	18/56	32,10	2/32	6,30	7/10	70
Nörolojik	2/55	3,60	2/34	5,90	8/10	80

Tablo-3 incelendiğinde GPA grubundaki hastaların %88,70' inde böbrek tutulumu gözlenmiş olup MPA grubunda bu oran %97,90, EGPA grubunda ise %30 idi. Akciğer tutulumu yönünden incelendiğinde GPA grubunda akciğer tutulumu görülen hasta oranı %65,60, MPA grubunda %56,30 ve EGPA grubunda ise %90 idi. Genel semptomların oranına göre değerlendirildiğinde ise GPA grubundaki hastaların %85,70'inde, MPA grubundaki hastaların %58,60'ında ve EGPA grubundaki hastaların ise %75,50'sinde genel semptom varlığı saptanmıştır. GPA grubunda deri tutulumu gözlenen hasta oranı %21,80, MPA grubunda %9,40 ve EGPA grubunda ise %50 idi. Mukoz membran tutulum oranlarına göre incelendiğinde ise GPA grubundaki hastaların %22,80 inde ve EGPA grubundaki hastaların %10'unda mukoz membran tutulumu saptanırken MPA grubundaki hastalarda mukoz membran tutulumu saptanan hasta bulunmamakta idi. KBB tutulum oranlarına göre değerlendirildiğinde ise GPA grubunda KBB tutulumu gözlenen hasta oranı %32,10, MPA grubunda %6,30 ve EGPA grubunda ise %70 idi. Hastalar nörolojik tutulum açısından değerlendirildiğinde ise GPA grubundaki hastaların %3,60'ında, MPA grubundaki hastaların %5,90'ında ve EGPA grubundaki hastaların ise %80' inde nörolojik tutulum varlığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı gruplarına göre ANCA durumları Tablo-4'te verilmiştir.

**Tablo 4:** Tanı gruplarına göre ANCA durumları:

	<b>C-ANCA</b>		<b>P-ANCA</b>	
	(+)	(-)	(+)	(-)
<b>GPA(n=64)</b>	58	6	3	61
<b>MPA(n=49)</b>	2	47	41	8
<b>EGPA(n=10)</b>	1	9	4	6

Çalışmaya dahil edilen AAV tanılı hastalar ve kontrol grubunun PLR, NLR, albümin ve CRP ölçümlerine ait belirtici istatistikler Tablo-5'te verilmiştir.

**Tablo-5:** PLR, NLR, albümin ve CRP ölçümlerine ait belirtici istatistikler

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>
<b>PLR</b>	214,83(1,67:900,33)	105,49(53,02:194,88)
<b>NLR</b>	4,9(1,9:79,09)	1,87(0,65:3,15)
<b>Albümin</b>	3,15±0,58	4,63±0,35
<b>CRP</b>	73(1:515)	2(2:10,9)

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-5 incelendiğinde çalışmaya dahil edilen hastaları medyan PLR düzeyi 214,83 kontrol grubunun ise 105,49 olarak hesaplanmıştır. Medyan NLR düzeyi hasta grupta 4,9 kontrol grupta ise 1,87 olarak hesaplanmıştır. Ortalama albümin değeri hasta grupta 3,15, kontrol grupta 4,63; medyan CRP düzeyi hasta grupta 73, kontrol grupta ise 2 olarak bulunmuştur.

AAV tanılı hastalarda BVAS düzeyi ile PLR, NLR, albümin, CRP ve sedimantasyon ölçümleri arasındaki ilişki Tablo-6'te verilmiştir.

**Tablo-6:** AAV tanılı hastalarda BVAS düzeyi ile PLR, NLR, albümin, CRP ve sedimantasyon ölçümleri arasındaki ilişki

<b>BVAS</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
• <b>PLR</b>	0,27	<b>0,008</b>
• <b>NLR</b>	0,34	<b>&lt;0,001</b>
• <b>Albümin</b>	-0,26	<b>0,014</b>
• <b>CRP</b>	0,15	0,144
• <b>Sedimantasyon</b>	0,04	0,685
• <b>Kreatinin</b>	0,32	<b>0,001</b>

r: Korelasyon Katsayısı



Tablo-6 incelendiğinde BVAS ölçümü ile PLR düzeyi arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r=0,27$ ;  $p=0,008$ ). Ek olarak BVAS düzeyinin NLR düzeyi ile arasında yine aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ). Buna karşın albümin düzeyi ile BVAS düzeyi arasında ters yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p=-0,26$ ;  $p=0,014$ ). BVAS düzeyi ile CRP ve sedimentasyon düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,144$  ve  $p=0,685$ ). Buna karşın BVAS düzeyinin, kreatinin düzeyi ile de aynı yönlü anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu belirlenmiştir.

AAV tanılı hastalarda CRP düzeyi ile sedimentasyon, kreatinin, PLR ve NLR ölçümleri arasındaki ilişki Tablo-7 de verilmiştir.

**Tablo-7:** AAV tanılı hastalarda CRP düzeyi ile sedimentasyon, kreatinin, PLR ve NLR ölçümleri arasındaki ilişki

CRP	r	P
• Sedimentasyon	0,37	<0,001
• Kreatin	0,08	0,409
• PLR	0,22	<b>0,015</b>
• NLR	0,29	<b>0,001</b>

r: Korelasyon Katsayısı

Tablo-7 incelendiğinde CRP düzeyi ile sedimentasyon düzeyi ile aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ). CRP düzeyi ile kreatinin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır ( $p=0,409$ ). PLR ve NLR düzeylerinin de CRP düzeyi ile aynı yönlü anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu belirlenmiştir (sırasıyla  $r=0,22$ ;  $p=0,015$  ve  $r=0,29$ ;  $p=0,001$ ).

**Tablo-8:** PLR oranının AAV tanılı hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Grup	n	PLR
Hasta	119	214,84(1,67:900,33)
Kontrol	50	105,49(53,02:194,88)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>

Veriler ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

AAV tanılı hasta grubu ve kontrol grubu arasında PLR düzeylerinin karşılaştırılmasına ait bulgular Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo-8 incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında PLR düzeyinin farklılık gösterdiği saptanmış olup, hasta grubunda medyan PLR ölçümünün kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (<0,001). Hasta grubunda medyan PLR düzeyi 214,84 iken kontrol grubunda 105,49 idi.

**Tablo-9:** NLR değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Grup	n	NLR
Hasta	119	4,9(1,49:79,09)
Kontrol	50	1,87(0,65:3,15)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>

Veriler ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-9 incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında NLR düzeyinin farklılık gösterdiği saptanmış olup, hasta grubunda medyan NLR ölçümünün kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (<0,001). Hasta grubunda medyan NLR düzeyi 4,9 iken kontrol grubunda 1,87 idi.

Tablo-10'da PLR değerlerinin tutulum organları arasında karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo-10:** PLR değerlerinin tutulum organları arasında karşılaştırılması

Grup	n	PLR
Sadece Akciğer	17	131,20(1,67:504,10)
Sadece Böbrek	43	215,82(28,94:577,60)
Böbrek ve Akciğer	59	231,16(51,17:900,33)
Kontrol	50	105,49(53,02:194,88)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>

Veriler ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-10 incelendiğinde gruplar arasında PLR ölçümlerine göre farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ). Sadece böbrek tutulumu görülen hastalarda medyan PLR düzeyi 215,82, sadece akciğer tutulumu görülen hastalarda

131,20, böbrek ve akciğer tutulumunun birlikte görüldüğü hasta grubunda 231,16 ve kontrol grubunda ise medyan PLR düzeyi 105,49 düzeyinde idi. PLR arasındaki farklılığı meydana getiren grup ya da grupların belirlenmesine yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerinde sadece böbrek tutulumu gözlenen hasta grubunda PLR düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Yine, böbrek ve akciğer tutulumunun birlikte gözlemlendiği hasta grubunun PLR düzeyi de kontrol grubuna göre daha yüksek idi ( $p<0,001$ ). Ek olarak böbrek ve akciğer tutulumunun birlikte gözlemlendiği hastaların PLR düzeyinin de sadece akciğer tutulumu gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Gruplar arasında yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda ise PLR düzeyinin farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ).

Tablo-11'de NLR değerlerinin tutulum organları arasında karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo-11:** NLR değerlerinin tutulum organları arasında karşılaştırılması

Grup	n	NLR
Sadece Akciğer	17	3(1,49:79,09)
Sadece Böbrek	43	4,81(2,08:16,49)
Böbrek ve Akciğer	59	5,4(1,69:61,43)
Kontrol	50	1,87(0,65:3,15)
<b>p-değeri</b>		<b>&lt;0,001</b>

Veriler ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 11 incelendiğinde gruplar arasında NLR ölçümlerine göre farklılık olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Sadece böbrek tutulumu görülen hastalarda medyan NLR düzeyi 4,81, sadece akciğer tutulumu görülen hastalarda 3, böbrek ve akciğer tutulumunun birlikte görüldüğü hasta grubunda 5,4 ve kontrol grubunda ise medyan NLR düzeyi 1,87 düzeyinde idi. NLR arasındaki farklılığı meydana getiren grup ya da grupların belirlenmesine yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerinde sadece böbrek tutulumu gözlenen hasta grubunda NLR düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Yine, böbrek ve akciğer tutulumunun birlikte gözlemlendiği hasta grubunun NLR düzeyi de kontrol grubuna göre daha yüksek idi ( $p<0,001$ ).

Gruplar arasında yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda ise NLR düzeyinin farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-12:** GPA ve MPA tanı gruplarının PLR değerlerinin karşılaştırılması

	<b>PLR</b>
<b>GPA</b>	234(28,94:900,33)
<b>MPA</b>	194,24(51,17:577,6)

Veriler ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-12 incelendiğinde GPA ve MPA alt tanı grupları arasında PLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). EGPA tanılı hasta sayısının az olması nedeniyle EGPA'LI hastalar bu karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Tablo-13'te ANCA gruplarının PLR'ye göre karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo-13:** ANCA gruplarının PLR'ye göre karşılaştırılması

	<b>PLR</b>
<b>P-ANCA(-),C-ANCA(-)</b>	218(1,67:382,91)
<b>P-ANCA(-),C-ANCA(+)</b>	227,59(28,9:900,33)
<b>P-ANCA(+),C-ANCA(-)</b>	193,2(51:577,6)
<b>P-ANCA(+),C-ANCA(+)</b>	277,15(184:370,3)

Veriler ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

ANCA serolojisi ile PLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Geçtiğimiz yıllarda PLR neoplastik, protrombotik ve inflamatuvar hastalıkları tahmin etmede prediktif bir değer olarak ortaya çıkmıştır (62–67). 1983'te Robins ve Barnard (68) yaptıkları kohort çalışmada enfeksiyona cevap olarak platelet parametrelerinde başta platelet sayısında ve volümünde azalış gibi değişiklikler olmak üzere bir dizi değişiklik ortaya koymuşlardır. O zamandan beri inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde platelet parametrelerindeki değişiklikleri araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Benzer şekilde nötrofil/lenfosit oranının (NLR) da inflamasyonu göstermede etkinliği araştırılmıştır. Zahorec ve arkadaşları (69) septik yoğun bakım ünitesi hastalarında NLR kullanımını araştırmış ve hastanın inflamatuvar sürece yanıtının bir göstergesi olarak öne sürmüştür. Sargin ve arkadaşlarının (70) yaptığı bir çalışmada romatoid artrit tanılı hastalarda DAS28-ESR ile NLR ve PLR arasında korelasyon görülmüştür. Benzer şekilde Lee ve arkadaşlarının (71) Behçet Hastalığı olanlarda yaptığı bir çalışmada NLR değerleri aktif hastalığı olanlarda inaktif hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. SLE hastaları ile yapılan bir çalışmada NLR ve PLR oranları sağlıklı kontrol gruba göre daha yüksek bulunmuştur (72).

Bu veriler ışığında AAV tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin PLR ile ilişkisini araştırmak üzere bir çalışma planladık. Çalışmamıza AAV tanısı almış 123 hasta ve kontrollü hipertansiyon ve tip 2 diyabet dışında hastalığı olmayan 50 hasta dahil edildi. Platelet ve lenfosit sayısına etki edebilecek olması nedeniyle bilinen malignite ve hematolojik hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

123 hastadan %44,7'sini (55 hasta) kadın hastalar, %55,3'ünü (68) ise erkek hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaşları 21-78 arasında değişmekte olup medyan yaş 51 idi.

AAV insidans ve prevalansını değerlendirmek için yapılan 25 çalışmanın incelenerek yapıldığı bir meta analizde tanı gruplarına göre AAV

prevalansı milyon kişide GPA için 96,8, MPA için 39,2 ve EGPA için 15,6 olarak bulunmuştur (73). Çalışmamızda hastalık alt gruplarına bakıldığında bu hastaların %52,03'ünün GPA (64 hasta), %39,84'ünün MPA (49 hasta), %8,13'ünü EGPA (10 hasta) oluşturmaktaydı.

Yaptığımız çalışmada AAV tanılı hastalarda NLR ve PLR'nin kontrol gruba oranla anlamlı olarak artmış olduğunu ve bu artışın AAV'li hastalarda hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanılmakta olan BVAS ile korelasyon içinde olduğunu gözlemledik. Aynı zamanda PLR ve NLR'nin inflamasyonun diğer bir göstergesi olan CRP ile pozitif korelasyon içinde olduğunu gördük. Tanı alt grupları (MPA ve GPA) arasında PLR değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. Benzer şekilde Park ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada BVAS  $\geq 16$  ve  $< 16$  olan iki grup karşılaştırıldığında PLR BVAS  $\geq 16$  olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda BVAS ile PLR, NLR, albümin, kr, CRP ve sedimantasyon değerlerini karşılaştırdık. Burada PLR, NLR ve kr BVAS ile pozitif yönde korelasyon gösterirken, albümin negatif yönde köreleydi. Ancak CRP ve sedimantasyon ile BVAS arasında korelasyon saptanmadı. Suppiah ve arkadaşlarının (74) yaptığı bir çalışmada da CRP ile BVAS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buradan hareketle PLR ve NLR'nin hastalığın şiddetini tahmin etmede CRP'ye göre daha üstün olduğu düşünüldü.

AAV'li hastalarda prognozu belirleyen majör iki tutulum olan böbrek ve akciğer tutulumları açısından incelemek üzere hastaları; sadece akciğer tutulumu olanlar, sadece böbrek tutulumu olanlar ve böbrek ve akciğer tutulumu birlikte olanlar olmak üzere 3 gruba ayırdık. Burada sadece akciğer tutulumu olanlar ile akciğer ve böbrek tutulumu birlikte olanlar arasında anlamlı farklılık görüldü ve PLR akciğer ve böbrek tutulumu birlikte olanlarda daha yüksek bulundu. Sadece böbrek tutulumu olanlar ile akciğer ve böbrek tutulumu birlikte olanlar arasında ise anlamlı fark görülmedi. Bu hastalar aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece böbrek tutulumu olan hastalar ve akciğer ve böbrek tutulumu birlikte olan hastaların PLR oranı kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sadece akciğer tutulumu olan

hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı. Bu gruplar NLR açısından karşılaştırıldığında sadece akciğer tutulumu olanlar, sadece böbrek tutulumu olanlar ve akciğer ve böbrek tutulumu birlikte olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise yine sadece böbrek tutulumu olanlar ve akciğer ve böbrek tutulumu birlikte olan iki grup kontrol gruba göre daha yüksek NLR'ye sahipken, sadece akciğer tutulumu olan hastalar ile kontrol grup arasında anlamlı fark görülmedi. Bunun nedeni AAV'li hastalarda böbrek tutulumunun hastalık aktivitesine katkısının akciğer tutulumunda fazla olması olabilir. Bilindiği üzere BVAS değerlendirmesinde akciğer tutulumunun olması ile maksimum 6 puan verilebilmekteyken, bu böbrek tutulumu için 12 puana kadar çıkabilmektedir. Diğer organ tutulumlarının bu karşılaştırmaya dahil edilmemiş olması bir diğer neden olabilir.

AAV ilişkili vaskülit tedavisinde kullanılan steroid, siklofosfamid gibi immünsüpresifler platelet, lenfosit, nötrofil değerleri üzerinde değişikliğe neden olduğu bilinen ilaçlardır. Bu nedenle PLR ve NLR değerlerinin tedavi altındaki hastalarda hastalık aktivitesini öngörmedeki değerleri çok güvenilir görünmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda olduğu gibi tedavi başlanmamış hastalarda hastalığın şiddetini öngörmede kullanılması daha uygun olacaktır.

AAV tanılı hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek için BVAS ve VDI (Vasculitis Damage Index) gibi bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri hastalığın prognozunu öngörmede başarılı olsa da birçok parametreyi içermesi nedeniyle uygulanması pratik olmayabilmektedir. PLR ve NLR hesaplanması kolay olmasıyla AAV'li hastalarda anlık hastalık aktivitesini tahmin etmede yardımcı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda PLR ve NLR'nin AAV'li hastalarda tanı anında anlık hastalık şiddetinin öngörülmesinde yardımcı bir araç olabileceğini ve bunu CRP'den daha başarılı bir şekilde öngörebileceğini saptadık. Bununla beraber çalışmamızda anlık hastalık şiddeti PLR ve NLR oranı ile BVAS değerleri karşılaştırılarak öngörülmüş, uzun dönem hasta sağkalımları incelenmemiştir. Huang ve arkadaşlarının MPO-ANCA pozitif hastalarda

yaptığı bir çalışmada tanı anı NLR değeri yüksek olan hastalarda olmayanlara göre tüm nedenlere bağlı ölümler daha yüksek bulunmuştur (75). Aynı zamanda çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların anamnez verileri e-arşiv kayıtlarından incelenmiş, BVAS değerleri bu kayıtlara göre hesaplanmıştır. Bu bulguların prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı bulunmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Park HJ, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Platelet to lymphocyte ratio is associated with the current activity of ANCA-associated vasculitis at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1865–71.
2. Gasparyan AY, Aivazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(4):345–57.
3. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1165–71.
4. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2016;67(1):89–95.
5. Akboga YE, Bektas H, Anlar O. Usefulness of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in predicting the presence of cerebral venous sinus thrombosis and in-hospital major adverse cerebral events. *J Neurol Sci.* 2017;380:226–9.
6. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):187.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
8. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91–101.
9. Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of the Vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(05):455–64.
10. Salvador F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med.* 2020;74:18–28. 11. Kronbichler A, Lee KH, Denicolo S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2020 3;21(19):7319.
12. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985;1(8426):425-429.
13. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692.
14. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.*

- 2009;15(6):623-625. doi:10.1038/nm.1959
15. Huugen D, Xiao H, van Esch A, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Am J Pathol.* 2005;167(1):47-58. doi:10.1016/s0002-9440(10)62952-5
  16. Savage CO, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD. Myeloperoxidase binds to vascular endothelial cells, is recognized by ANCA and can enhance complement dependent cytotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 1993;336:121-123.
  17. Furuta S, Jayne DRW. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int.* 2013;84(2):244–9. A
  18. Kronbichler A, Kerschbaum J, Mayer G. The Influence and Role of Microbial Factors in Autoimmune Kidney Diseases: A Systematic Review. *J Immunol Res.* 2015;2015:1–13.
  19. Flint SM, McKinney EF, Smith KGC. Emerging concepts in the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):197–203.
  20. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):236.
  21. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007;170(1):52–64.
  22. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(21):9813-9818.
  23. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):990-7.
  24. Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Possible implication of disordered neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013 6;17(5):631–3.
  25. Lee E, Hirouchi M, Hosokawa M, Sayo H, Kohno M, Kariya K. Inactivation of peroxidases of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(11):2151-3.
  26. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood.* 2012;120(15):3007-3018.
  27. Kallenberg CGM. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 33(4 Suppl 92):S11-4.
  28. Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, et al. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun.* 2016;67:19-28.
  29. Charles LA, Caldas MLR, Falk RJ, Terrell RS, Jennette JC. Antibodies Against Granule Proteins Activate Neutrophils In Vitro. *J Leukoc Biol.*

- 1991;50(6):539–46.
30. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(11):4115–9.
  31. Kallenberg CGM, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis: New Possibilities for Intervention. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1176–87.
  32. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 8;10(8):474–83.
  33. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, Eger G, Haberler C, Soleiman A, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome - a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology.* 2008 11;47(6):804–8.
  34. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013;68(3):261–73.
  35. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* 2004;117(1):39–50.
  36. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2299–309.
  37. Hoffman GS. Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med.* 1992 15;116(6):488.
  38. Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 1982;92(7 Pt 1):713-717.
  39. KEMPF H-G. Ear involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Otolaryngol.* 1989;14(5):451–6.
  40. Bennett RW, Staker L V. Wegener's granulomatosis presenting as vertigo. *West J Med.* 1987;146(3):359–61.
  41. Stone JH, Francis HW. Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1):32–40.
  42. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(2):65–81.
  43. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(8):477–84.
  44. Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest.* 2003;123(1):297–301.
  45. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 15;116(6):488–98.
  46. Franssen CFM, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Gans ROB, De Jong PE, Hoorntje SJ, et al. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2000;57(6):2195–206.

47. Riccieri V, Spadaro A, Parisi G, Benfari G, Trasimeni G, Taccari MDE, et al. Imaging evidence of successful multiple immunosuppressive treatment of cerebral involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. 20(4):578–9.
48. Beretta L, Caronni M, Vanoli M, Scorza R. Churg-Strauss vasculitis with brain involvement following hepatitis B vaccination. *Clin Exp Rheumatol* . 19(6):757.
49. Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, Tanaka T, Takeuchi H. [An autopsy case of P-ANCA-positive microscopic polyangiitis with multiple cerebral hemorrhagic infarction]. *No To Shinkei*. 1998;50(1):56–60.
50. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(1):26-37.
51. Leff RD, Hellman RN, Mullany CJ. Acute aortic insufficiency associated with Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(9):897–9.
52. Greidinger EL, Lemes V, Hellmann DB. Cardiac valve disease in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1996;23(8):1485–7.
53. Mishell JM. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University: cardiac valvular lesions in Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 2002;113(7):607–9.
54. Monach PA, Warner RL, Tomasson G, Specks U, Stone JH, Ding L, et al. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1342–50.
55. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, et al. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):218.
56. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-192.
57. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.
58. Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315–20.
59. Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2022;74(3):393–9.
60. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2022;74(3):400–6.
61. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology

- classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321–6.
62. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 1;23(7):1204–12.
  63. Gary T, Pichler M, Belaj K et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e67688.
  64. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3837.
  65. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:40426.
  66. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4–11.
  67. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019 1;39(4):345–57.
  68. Robbins G, Barnard DL. Mean platelet volume changes in infection. *J Clin Pathol.* 1983;36(11):1320.
  69. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.
  70. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Int J Rheum Dis.* 2018 Dec;21(12):2122–7.
  71. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(12):2180–7.
  72. 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. *Mod Rheumatol.* 2016 3;26(3):372–6.
  73. Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena, et al. A Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med.* 2022 4;11(9).
  74. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(5):899–905.
  75. Huang L, Shen C, Zhong Y, et al. The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause mortality in Chinese patients with MPO-ANCA associated vasculitis. *Clin Exp Med.* 2020 21;20(3):401–8.

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanın sayın Prof. Dr. Kamil Dilek'e, eğitimime katkısı olan diğer tüm öğretim üyesi hocalarıma ve yan dal araştırma görevlisi uzmanlarına, asistanlık sürecim boyunca zor ve güzel anlarımda hep yanımda olan arkadaşlarım Dr. Neslihan Hazel Saydam, Dr. Mustafa Tatar, Dr. Naciye Kahya, Dr. Fadime Bildik'e ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, beni hayatım boyunca destekleyen annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ**

30 Haziran 1994'te Bursa'da doğdum. 2008-2012 yılları arasında Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesinde lise eğitimimi tamamladım. 2012 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2018 yılında mezun oldum. 29 Kasım 2018'den beri Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları bölümünde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.