

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında İnflamasyon Belirteci ve Yüksek Hastalık Aktivite Göstergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler

Selime ERMURAT¹, Dilek TEZCAN²

¹ SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

² SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında nötrofil/lenfosit (NLO), trombosit/lenfosit (PLO), monosit/lenfosit (MLO) oranı gibi hematolojik belirteçlere ek olarak sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ) ve sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ) gibi yeni hematolojik belirteçlerin SLE'de inflamasyon belirteci olarak öneminin belirlenmesi, bu parametrelerin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve çok yüksek hastalığı göstermedeki duyarlılıklarının araştırılması amaçlandı. Çalışmaya 91 SLE hastası ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. SLE hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmede Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (SLEDAI-2K) kullanıldı. SLE hastaları hastalık aktivitesine göre SLEDAI-2K <20 ve ≥20 olan hastalar olarak ikiye ayrıldı. SLE hastalarında hematolojik parametrelerin hepsi (NLO, PLO, MLO, Sİİ, SİYİ, SİAİ) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı; sırasıyla (p<0.001, p<0.001, p=0.022, p=0.016, p<0.001, p=0.007). SLEDAI-2K≥20 olan hastalarda NLO (p=0.040), Sİİ (p=0.012), SİYİ (p=0.002) ve SİAİ (p=0.003) SLEDAI-2K<20 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalık aktivitesi ile NLO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon izlendi; sırasıyla (r=0.216) (p=0.039), (r=0.265) (p=0.011), (r=0.3258) (p=0.002), (r=0.309) (p=0.003). Hematolojik parametrelerin çok yüksek hastalık aktivitesini tahmin etmede duyarlılıkları ROC eğrisi ile değerlendirildi. Duyarlılığı en yüksek olan parametreler SİYİ, SİAİ, Sİİ ve NLO idi. Bu çalışmada yeni hematolojik belirteçler olan Sİİ, SİYİ ve SİAİ'nin SLE hastalarında inflamasyonu göstermede etkili olduğu, çok yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus. Hastalık aktivitesi. Sistemik inflamatuvar indeks (Sİİ). Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ). Sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ).

New Hematological Indices as Markers of Inflammation and High Disease Activity in Patients With Systemic Lupus Erythematosus

ABSTRACT

In this study, in addition to hematological markers such as neutrophil/lymphocyte (NLO), platelet/lymphocyte (PLR), monocyte/lymphocyte (MLR) ratio, systemic inflammatory index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), and systemic inflammation aggregate index (AISI) were evaluated in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. It was aimed to determine the importance of new hematological markers as an inflammation marker in SLE, evaluate the relationship of these parameters with SLE disease activity (DA), and investigate their sensitivity in showing very high DA. 91 SLE patients and 100 healthy controls were included in the study. The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) was used to evaluate the DA. SLE patients were divided into patients with SLEDAI-2K <20 and ≥20. NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI were all found to be significantly higher in SLE patients compared to the healthy controls; respectively (p<0.001, p<0.001, p=0.022, p=0.016, p<0.001, p=0.007). NLR (p=0.040), SII (p=0.012), SIRI (p=0.002) and AISI (p=0.003) were significantly higher in patients with SLEDAI-2K≥20 than patients with SLEDAI-2K<20. A positive correlation was observed between SLEDAI-2K and NLR, SII, SIRI and AISI; respectively (r=0.216) (p=0.039), (r=0.265) (p=0.011), (r=0.3258) (p=0.002), (r=0.309) (p=0.003). The sensitivity of hematological parameters to predict very high DA was evaluated with the ROC curve. SIRI, AISI, SII, and NLR had the highest sensitivity. In this study, it has been shown that the new hematological markers are effective in demonstrating inflammation in SLE, are associated with very high DA, and have a high sensitivity in detecting very high DA.

Key Words: Systemic lupus erythematosus. Disease activity. Systemic inflammatory index. Systemic inflammatory response index. Systemic inflammation aggregate index.

Geliş Tarihi: 23.Mayıs.2022

Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Dr. Selime ERMURAT
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bilim Dalı
Mimar Sinan Mah. Emniyet Cad. Polis Okulu Karşısı
Yıldırım / BURSA
Tel.: 0505 544 67 83
E-posta: selimeermurat@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Selime ERMURAT: 0000-0001-9945-8940
Dilek TEZCAN: 0000-0002-8295-9770

Sistemik lupus eritematozus (SLE), birden fazla doku ve organı etkileyen, sistemik, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır.¹ SLE'nin klinik belirtileri, ateş, terleme, kilo kaybı, eklem ağrıları ve deri döküntüleri gibi yapısal semptomlardan, merkezi sinir sistemi ve böbrek tutulumu dahil olmak üzere daha ciddi organ tutulumuna kadar değişir.² SLE tedavisi, hastalık aktivitesine ve etkilenen organın tipine bağlıdır.^{3,4} SLE'nin multisistemik bir hastalık olması ve zaman içerisinde aynı hastada bile farklı organ tutulumlarının olması hastalık aktivitesinin ölçülmesini zorlaştıran faktörlerdir.⁴ SLE'de hastalık aktivasyonunu tanımlayan tek bir parametre yoktur.⁵ Klinik uygulamada, SLE'deki hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, hastalık aktivite skorları Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (SLEDAI-2K) veya kompleman 3 ve 4 (C3, C4), sedimentasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP), anti-dsDNA gibi ek testler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.⁶ Tüm bu parametrelerin kullanılması her zaman pratik olmamaktadır. Çoğu SLE vakasının tekrarlayan, nükseden doğası göz önüne alındığında, SLE'de hastalık aktivitesini ölçmede daha hızlı ve daha kolay erişilebilir belirteçlere ihtiyaç vardır.⁴

Son zamanlarda, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit gibi tam kan sayımı parametrelerinin inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁶⁻⁹ Örneğin sistemik inflamasyonda nötrofil ve lenfopeni görülmektedir. SLE hastalarında lenfopeni insidansının %82'ye varan oranlarda olduğu, bunu lökopeni (%41,8'e kadar) ve nötrofeninin (%40'a kadar) takip ettiği saptanmıştır.¹⁰ Bunun yanında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), monosit/trombosit oranı (MTO), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) dahil olmak üzere birçok hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için prognostik belirteçler olarak önerilmekte ve otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda subklinik inflamasyonu belirlemek için kullanılmaktadır.¹¹⁻¹⁵ Hematolojik indeksler tam kan sayımından hesaplanan, pahalı olmayan ve kolayca elde edilebilen inflamasyon belirteçleridir.¹⁶ Son yıllarda, SLE aktivitesinin değerlendirilmesinde hematolojik göstergelerin rolüne ilgi artmıştır ve önceki çalışmalarda, SLE hastalarında NLO ve PLO'nin hastalık aktivitesi ve organ tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{4,12,16-18} NLO, artan nötrofil sayısı ve azalan lenfosit sayısı nedeniyle inflamatuvar bozukluklarda artma eğilimindedir.⁶ Trombositler, kemokinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar mediatörleri serbest bırakarak, inflamatuvar reaksiyonlarda ve immün yanıtlarda önemli bir rol oynar.¹⁹ Bu nedenle PLO oranları da sistemik inflamasyonda artar.¹⁹ Bunların yanında, birçok inflamatuvar hastalıkta sistemik inflamatuvar

indeks (Sİİ), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ) ve sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ) gibi yeni hematolojik biyobelirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Bu belirteçlerin sistemik inflamasyon bulgusu olarak COVID-19 enfeksiyonunda ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda arttığı gösterilmiştir.²⁰⁻²³ Bu yeni belirteçler daha önce SLE hastalarında hastalığı ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmamıştır. SLE hastalığının aktivitesini izleyebilen yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve şu anda mevcut olan hastalık aktivite değerlendirme araçlarının doğruluğunun artırılması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, SLE hastalarında daha önce kullanılan hematolojik belirteçlere ek olarak Sİİ, SİYİ ve SİAİ gibi yeni hematolojik belirteçlerin sağlıklı kontrol ile karşılaştırılarak SLE'de inflamasyon belirteci olarak önemini belirlenmesi, bu parametrelerin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve çok yüksek hastalığı göstermedeki duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu ve Tasarımı

Bu retrospektif çalışmaya 2018-2022 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BYİEAH) Romatoloji polikliniğinde SLE tanısı ile takip edilmiş olan hastalar dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu SLE hastalarının yaş ve cinsiyetine uyumlu olarak seçildi. Etik kurul onayı Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan (2011-KAEK-25 2022/05-17) alındı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uyuldu.

Dahil edilme kriterleri; 18-65 yaş arası olmak, SLE hastaları için; 2019 EULAR/ACR kriterlerine göre SLE tanısı almış olmak.²⁴ Sağlıklı kontrol grubu için; romatolojik hastalık dahil herhangi bir sistemik hastalığı olmamak ve ilaç kullanımı olmamak.

Hariç tutulma kriterleri; 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak; Romatoid artrit, Sjögren sendromu veya sistemik skleroz gibi SLE dışında bir otoimmün bozukluğun klinik, biyokimyasal veya serolojik kanıtının olması; kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliği olması; tiroid ve/veya paratiroid bozuklukları; eşzamanlı enfeksiyonlar; akut koroner sendrom; kanser; ve son 4 ay içinde kan transfüzyonu alınması.

Klinik ve Laboratuvar Veriler

Hastaların tıbbi kayıtlarına retrospektif olarak hastane elektronik dosya sisteminden ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, organ tutulumları ve son poliklinik başvurusundaki laboratuvar verileri ve hastalık aktiviteleri kaydedildi. SLE hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmede SLEDAI-2K

Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler

kullanıldı.²⁵ SLE hastaları hastalık aktivitesine göre 'çok yüksek hastalık aktivitesi' olan (SLEDAI-2K \geq 20) ve olmayan (SLEDAI-2K < 20) hastalar olarak ikiye ayrıldı.

SLE hastalarının rutin biyokimyasal, tam kan örnekleri, tam idrar analizi ve hastalık aktivasyonu açısından C3 -C4, anti-ds DNA düzeyleri, ANA ve ANA profili hasta dosyasından retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastaların son poliklinik başvurusundaki tam kan sayımlarını değerlendirilerek NLO, PLO, MLO, MTO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ oranları hesaplandı. SLE hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki hematolojik indeksler karşılaştırıldı ve bu indekslerin hastalık aktivitesi ve organ tutulumu ile arasındaki ilişki analiz edildi. Hangi hematolojik indeksin SLE hastalık aktivitesini göstermede daha duyarlı olduğu araştırıldı.

Tam kan Sayımına Dayalı İndeks Hesaplaması

Aşağıdaki indeksler mutlak lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayımlarından türetilmiştir. 1. NLO=Nötrofil/Lenfosit oranı, 2. PLO=Trombosit/Lenfosit oranı, 3. MLO= Monosit/Lenfosit oranı, 4. MPO=Monosit/Trombosit oranı, 5. Sistemik inflamatur indeks (Sİİ)=Trombosit*Nötrofil/Lenfosit oranı, 6. Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SİYİ)= Nötrofil*Monosit/Lenfosit oranı, 7. Sistemik inflamasyon agregat indeksi (SİAİ)=Nötrofil* Monosit*Trombosit/Lenfosit oranı.

İstatistiksel Analiz

Tüm verileri istatistiksel olarak analiz etmek için Windows için SPSS Sürüm 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı. Veriler önce normal dağılım testine tabi tutuldu (Kolmogorov-Smirnov). Değişkenler ortalama, medyan, minimum-maksimum, standart sapma (SD) veya frekans olarak sunuldu. Nicel değişkenleri karşılaştırmak için normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyonlar şu şekilde sınıflandırıldı; korelasyon katsayısı <0.10=ihmal edilebilir korelasyon; 0.10-0.39=zayıf korelasyon; 0.40-0.69=orta düzeyde korelasyon; 0.70-0.89=güçlü korelasyon; 0.90-1.00= çok güçlü korelasyon. Nitel verilerin karşılaştırılması için χ^2 testi veya Fischer'in kesin χ^2 testi kullanıldı. SLE'de çok yüksek hastalık aktivitesini öngörmeye olası inflamatur belirteçlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek için alıcı işletim özelliği (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Testin doğruluğunu belirlemek için eğri altında kalan alan (AUC) değeri hesaplandı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

SLE hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

SLE hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0.053, 0.343). SLE hastalarında hematolojik parametrelerin hepsi (NLO, MLO, PLO, MTO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı; sırasıyla p<0.001, p<0.001, p=0.022, p=0.016, p=0.022, p<0.001, p<0.001, p=0.007). SLE hastalarında lenfosit (p<0.001), hemoglobin (Hg) (0.014), trombosit (p=0.047), ve CRP (p=0.002) değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük, ESH (p<0.001) daha yüksek bulundu. (Tablo I)

Tablo I. SLE hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	SLE hastaları (n=91)	Sağlıklı kontrol grubu (n=100)	p değeri
Yaş, yıl, mean \pm SD	39.5 \pm 10.5	36.8 \pm 8.3	0.052
Cinsiyet, K, n, (%)	84 (92.3)	87 (87)	0.343
Hematolojik indeksler, median (min-max)			
NLO	2.36 (0.84-6.85)	1.82 (0.83-3.83)	<0.001
MLO	0.22 (0.11-0.60)	0.17 (0.08-0.46)	<0.001
	137.27 (15.02-61.11)	126.53 (50.38-207.86)	0.022
PLO	538.55 (108.92-1777.52)	464.83 (194.45-1418.93)	0.016
Sİİ	0.04 (0.02-0.42)	0.03 (0.02-0.09)	0.022
SİYİ	0.92 (0.20-3.90)	0.62 (0.20-1.90)	<0.001
SİAİ	212.45 (32.90-853.21)	158.34 (43.79-567.57)	0.007
Tam kan sayımı parametreleri, median (min-max)			
Lökosit (10 ⁹ /L)	6.52 (1.92-14.28)	6.13 (3.70-11.72)	0.800
Nötrofil (10 ⁹ /L)	3.97 (1.09-11.32)	3.71 (1.79-7.75)	0.086
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1.70 (0.61-3.38)	2.02 (1.14-4.45)	<0.001
Monosit (10 ⁹ /L)	0.39 (0.12-0.68)	0.36 (0.16-0.73)	0.104
Hemoglobin (gr/dl)	12.6 (5.7-16.3)	13.3 (9.5-17.6)	0.014
RDW-CV (%)	14.2 (11.4-19.4)	13.0 (11.6-17.2)	<0.001
RDW-SD (%)	41.7 (33.6-60.2)	40.4 (36.4-48.5)	<0.001
PCT	23.0 (2-47)	25 (2-37)	0.491
Trombosit	233 (32-519)	254 (130-436)	0.047
MPV (fl)	10.0 (8.0-15.3)	9.7 (7.5-12.7)	0.037
PDW	16.0 (15.0-17.0)	16.0 (15.2-16.7)	0.603
Biyokimyasal parametreler, median (min-max)			
BUN (mg/dl)	11.78 (4.0-120.0)	9.72 (4.39-19.77)	0.020
Kreatinin (mg/dl)	0.69 (0.43-11.37)	0.63 (0.40-1.01)	0.112
AST (IU/L)	17 (9-52)	16 (10-57)	0.145
ALT (IU/L)	15 (3-63)	15 (7-158)	0.992
Akut faz reaktanları, median (min-max)			
Sedimentasyon (mm/h)	22 (3-86)	13 (2-121)	<0.001
CRP (mg/L)	3.13 (2.86-71.30)	3.30 (2.98-8.50)	0.002

SLE: Sistemik lupus eritematozus; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit- lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatur indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; RDW-CV: Eritrosit Dağılım Genişliği varyasyon katsayısı; RDW-SD: Eritrosit Dağılım Genişliği Standart Sapma; PCT: plateletcrit; MPV: Ortalama trombosit hacmi; PDW: Trombosit dağılım genişliği; Bun: Kan-üre azotu; CRP: C-reaktif protein.

Hastalık aktivitesine göre SLE hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Çok yüksek hastalık aktivitesi (SLEDAI \geq 20) olan hasta sayısı 16, çok yüksek hastalık aktivitesi olmayan hasta sayısı ise 75 idi. Hastalık aktivitesine göre SLE hastaları karşılaştırıldığında çok yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda NLO (p=0.040), Sİİ (p=0.012), SİYİ (p=0.002) ve SİAİ (p=0.003) anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo II) SLE hastalarının hastalık aktivitesine göre diğer laboratuvar bulguları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hastalık aktivitesine göre SLE hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	SLEDAI-2K<20 (n=75)	SLEDAI-2K \geq 20 (n=16)	p değeri
Hematolojik indeksler, median (min-max)			
NLO	2.31 (0.84-4.90)	2.7824 (0.91-6.85)	0.040
MLO	0.21 (0.11-0.49)	0.22 (0.15-0.60)	0.297
PLO	136.36 (15.02-272.13)	148.73 (59.29-361.11)	0.566
Sİİ	528.75 (108.92-1141.11)	730.05 (384.21-1777.52)	0.012
MTO	0.04 (0.02-0.42)	0.0424 (0.02-0.15)	0.387
SİYİ	0.75 (0.20-2.79)	1.45 (0.28-3.90)	0.002
SİAİ	195.63 (32.90-647.20)	337.19 (72.58-853.21)	0.003
Tam kan sayımı parametreleri, median (min-max)			
Lökosit (10 ⁹ /L)	5.92 (1.92-12.29)	8.06 (2.32-14.28)	0.011
Nötrofil (10 ⁹ /L)	3.75 (1.09-9.38)	5.54 (1.34-11.32)	0.009
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1.69 (0.61-3.38)	1.90 (0.72-3.05)	0.573
Monosit (10 ⁹ /L)	0.37 (0.12-0.63)	0.47 (0.15-0.68)	0.011
Hemoglobin (gr/dl)	12.8 (9.4-16.3)	12.000 (5.7-16.3)	0.018
RDWCV (%)	14.2 (11.4-19.4)	14.350 (12.8-15.3)	0.814
RDWSD (%)	41.8 (33.6-60.2)	41.400 (37.7-49.9)	0.942
PCT	22 (2-44)	27 (7-47)	0.021
Trombosit	226.0 (32.0-461.0)	258.5 (67.0-519.0)	0.226
MPV (fl)	10.0 (8.0-15.3)	9.7 (8.4-12.8)	0.778
PDW	16.0 (15.0-17.0)	16.0 (15.5-17.0)	0.648
Biyokimyasal parametreler, median (min-max)			
BUN (mg/dl)	11.73 (4.39-24.30)	13.69 (4.00-120.00)	0.187
Kreatinin (mg/dl)	0.68 (0.43-1.25)	0.72 (0.45-11.37)	0.107
AST (IU/L)	17 (10-52)	18 (9-44)	0.950
ALT (IU/L)	14 (3-63)	16.5 (5-31)	0.851
Akut faz reaktanları, median (min-max)			
Sedimentasyon (mm/h)	19 (3-78)	35.500 (8-86)	0.021
CRP (mg/L)	3.11 (2.86-60.90)	5.23 (3.11-71.30)	0.036
Seroloji, median (min-max)			
ANA titresi	320 (0-10000)	480 (0-2560)	0.723
Anti ds-DNA titresi	0.77 (0-300)	1.65 (0-300)	0.453

SLE: Sistemik lupus eritematozus; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit- lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; RDW-CV: Eritrosit Dağılım Genişliği varyasyon katsayısı; RDW-SD: Eritrosit Dağılım Genişliği Standart Sapma; PCT: plateletcrit; MPV: Ortalama trombosit hacmi; PDW: Trombosit dağılım genişliği; Bun: Kan-üre azotu; CRP: C-reaktif protein; ANA: antinükleer antikor.

SLE hastalarının klinik bulguları ve kullandıkları ilaçlar

Tüm SLE hastalarının ve hastalık aktivitesine göre SLE hastalarının klinik bulguları ve kullandıkları ilaçlar Tablo III'te verilmiştir.

Table III. SLE hastalarının hastalık aktivitesine göre klinik bulguları ve kullandıkları ilaçlar

Parametreler	Tüm SLE hastaları (n=91)	SLEDAI<20 (n=75)	SLEDAI \geq 20 (n=16)	p değeri
Yaş, yıl, mean \pm SD	39.5 \pm 10.5	39.7 \pm 10.4	38.4 \pm 10.5	0.552
Cinsiyet, (K), n, %	84 (92.3)	68 (90.6)	16 (100)	0.346
Klinik bulgular				
Hastalık süresi, median (min-max)	4 (1-28)	4 (1-26)	4.5 (1-28)	0.471
Hastalık süresi, <5 yıl, n, %	53 (58.2)	45 (60)	8 (50)	0.579
SLEDAI-2K, median (min-max)	4 (0-65)	3 (0-18)	24.5 (20-65)	<0.001
Major organ involvement, n, %				
Konstitüsyonel, n, %	7 (7.7)	3 (4.0)	4 (25)	0.017
Mukokutanöz, n, %	50 (54.9)	39 (52)	11 (68.7)	0.275
Kas-iskelet, n, %	57 (62.6)	47 (63.4)	10 (62.5)	0.990
Hematolojik, n, %	22 (24.2)	18 (24.0)	4 (25)	0.933
Nöropsikiyatrik, n, %	10 (10.9)	2 (2.6)	8 (50)	<0.001
Serozal, n, %	8 (8.8)	4 (5.2)	4 (25)	0.030
Renal, n, %	19 (20.9)	7 (9.3)	12 (75)	<0.001
Tromboz, n, %	16 (17.6)	12 (16.0)	4 (25)	0.470
Gebelik mortalite/morbidite, n, %	20 (21.9)	16 (21.3)	4 (25)	0.746
AFAS, n, %	37 (40.6)	32 (42.6)	5 (31.3)	0.114
Laboratuvar parametreleri				
Anti ds-DNA, n, %	28 (30.7)	20 (26.6)	8 (50)	0.080
Düşük kompleman, n, %	16 (17.6)	11 (14.6)	5 (31.3)	0.147
Kullanılan ilaçlar, n, (%)				
GK	61 (67.0)	48 (64)	13 (81.25)	0.247
HCQ	91 (100)	75 (100)	16 (100)	1.000
MTX	11 (12.1)	11 (14.6)	0 (0)	0.202
AZA	8 (8.8)	6 (8)	2 (12.5)	0.629
MMF	8 (8.8)	7 (9.3)	1 (6.25)	1.000
RTX	5 (5.5)	2 (2.6)	3 (18.75)	0.036
Siklofosamid	5 (5.5)	3 (4)	2 (12.5)	0.211
NAC	47 (51.6)	42 (56)	5 (31.3)	0.099

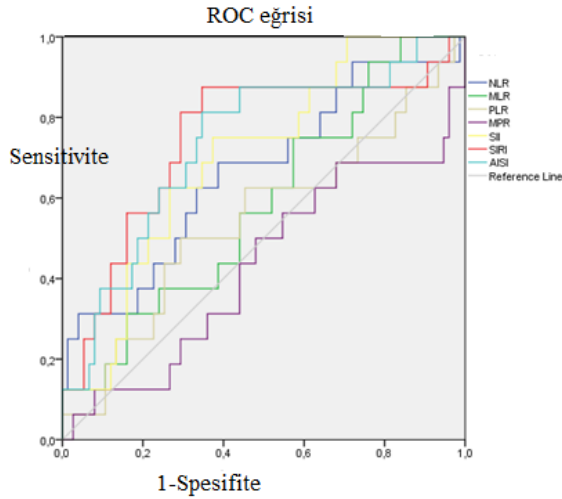
SLE: Sistemik lupus eritematozus; SLEDAI-2K: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu; GK: glukokortikoid; HCQ: Hidroksiklorokin; MTX: Metotreksat; AZA: Azatioprin; MMF: Mikofenolat mofetil; RTX: Rituksimab; NAC: N-asetilsistein.

SLE hastalarında hematolojik parametrelerin ilişkili olduğu durumlar

SLE hastalarında hematolojik parametrelerin ilişkili olduğu klinik ve laboratuvar bulgular Tablo IV'te gösterilmiştir. Yaş ile PLO arasında pozitif korelasyon (r=0.219) (p=0.039) saptandı. Hastalık aktivitesi

Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler

(SLEDAI-2K) ile NLO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon izlendi; sırasıyla ($r=0.216$) ($p=0.039$), ($r=0.265$) ($p=0.011$), ($r=0.3258$) ($p=0.002$), ($r=0.309$) ($p=0.003$). Hematolojik tutulum ile Sİİ, MTO ve SİAİ arasında pozitif korelasyon bulundu; sırasıyla ($r=0.253$) ($p=0.016$), ($r=0.274$) ($p=0.009$), ($r=0.271$) ($p=0.009$). AFAS'ı olan hastaların hematolojik parametreler ile ilişkisi değerlendirildiğinde AFAS ile NLO, MLO, MTO arasında pozitif korelasyon saptandı; ($r=0.223$) ($p=0.035$), ($r=0.291$) ($p=0.005$), ($r=0.324$) ($p=0.002$). ESH ile NLO, PLO, Sİİ, SİAİ arasında pozitif korelasyon ($r=0.229$) ($p=0.029$), ($r=0.247$) ($p=0.018$), ($r=0.266$) ($p=0.011$), ($r=0.218$) ($p=0.038$); CRP ile NLO, PLO, Sİİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon saptandı, ($r=0.244$) ($p=0.020$), ($r=0.230$) ($p=0.028$), ($r=0.355$) ($p=0.001$), ($r=0.297$) ($p=0.004$). Anti ds-DNA pozitifliği ile MTO arasında pozitif korelasyon ($r=0.218$) ($p=0.038$) izlendi. Kompleman düşüklüğü ile Sİİ, SİYİ, SİAİ arasında negatif korelasyon bulundu; sırasıyla ($r=-0.289$) ($p=0.005$), ($r=-0.223$) ($p=0.034$), ($r=-0.257$) ($p=0.014$).



Şekil 1.

SLE hastalarında hematolojik parametrelerin çok yüksek hastalık aktivitesini tahmin etmede duyarlılıklarının ROC analizi ile değerlendirilmesi

SLEDAI-2K ≥ 20 üzerine etkili olan hematolojik parametrelerin cut-off değerlerinin ve duyarlılıklarının ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Hematolojik parametrelerin çok yüksek hastalık aktivitesini tahmin etmede duyarlılıkları ROC eğrisi ile değerlendirildi. Eğri altı alan (AUC) SİYİ (0.747), SİAİ (0.734) Sİİ (0.701) ve NLO'da (0.664) diğer parametrelere göre anlamlı olarak yüksekti; p değeri sırasıyla ($p=0.002$, $p=0.003$, $p=0.012$, $p=0.040$). (Figür 1) (Tablo IV)

Tablo IV. SLE hastalarında yüksek hastalık aktivitesini (SLEDAI ≥ 20) tahmin etmede cut-off değerini değerlendirmek için ROC analizi

Hematolojik belirteçler	AUC	Cut-off değeri	95% confidence interval (CI)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p değeri
NLO	0.664	2,5	0.509-0.820	%62.5	%61.33	0.040
MLO	0.583	0,17	0.434-0.733	%93.75	%22.67	0.297
PLO	0.546	156,8	0.378-0.714	%50.0	%70.67	0.566
MTO	0.431	0,07	0.264-0.598	%12.5	%90.67	0.387
Sİİ	0.701	577	0.572-0.830	%75	%62.67	0.012
SİYİ	0.747	1,15	0.600-0.893	%81.25	%70.67	0.002
SİAİ	0.734	245	0.597-0.871	%81.25	%65.33	0.003

SLE: Sistemik lupus eritematozus; SLEDAI-2K: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit-lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; AUC: Eğri altı alan.

SLE hastalarında farklı klinik ve laboratuvar bulgulara göre hematolojik indekslerin karşılaştırılması

SLE hastalarının hematolojik parametreleri farklı organ tutulumu olup olmasına göre karşılaştırıldı. Majör organ tutulumu, konstitüsyonel, mukokutanöz, kas-iskelet ve hematolojik tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında farklılık saptanmadı (Tablo V). Nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre MTO anlamlı olarak daha yüksekti; ($p=0.030$). Renal tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında renal tutulumu olanlarda SİYİ ve SİAİ anlamlı olarak daha yüksek saptandı; ($p=0.027$) ($p=0.022$).

Tablo V. SLE hastalarında farklı klinik ve laboratuvar bulgulara göre hematolojik indekslerin karşılaştırılması (p değerleri)

Klinik bulgular (yok/var)	NLO	MLO	PLO	MTO	Sİİ	SİYİ	SİAİ
Majör organ tutulumu	0.183	0.080	0.876	0.056	0.673	0.063	0.703
Konstitüsyonel	0.178	0.392	0.408	0.850	0.256	0.361	0.461
Mukokutanöz	0.337	0.559	0.341	0.563	0.719	0.752	0.995
Kas-iskelet	0.154	0.144	0.856	0.600	0.545	0.157	0.462
Hematolojik	0.571	0.137	0.525	0.067	0.066	0.699	0.179
Nöropsikiyatrik	0.652	0.185	0.401	0.030	0.498	0.274	0.250
Serozal	0.586	0.785	0.437	0.161	0.349	0.688	0.389
Renal	0.124	0.245	0.802	0.896	0.126	0.027	0.022
AFAS	0.079	0.017	0.333	0.032	0.375	0.106	0.853
Anti ds-DNA pozitifliği	0.566	0.409	0.600	0.608	0.044	0.574	0.087
Kompleman düşüklüğü	0.171	0.805	0.528	0.361	<0.001	0.414	0.005

SLE: Sistemik lupus eritematozus; NLO: Nötrofil-lenfosit oranı; MLO: Monosit-lenfosit oranı; PLO: Trombosit-lenfosit oranı; Sİİ: sistemik inflamatuvar indeks; MTO: Monosit-trombosit oranı; SİYİ: sistemik inflamasyon yanıt indeksi; SİAİ: sistemik inflamasyon agregat indeksi; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu.

AFAS'ı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise MLO ve MTO daha yüksek saptandı; ($p=0.017$) ($p=0.032$). Anti ds-DNA pozitifliği olan hastalarda ise olmayanlara göre Sİİ anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.044$). Kompleman düşüklüğü olanlarda ise Sİİ ve SİAİ düşük olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu; ($p<0.001$) ($p=0.005$).

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda, SLE'de hastalık alevlenmesinin erken teşhisine ve hastalık aktivitesinin izlenmesinin önemine artan bir vurgu yapılmaktadır. SLE alevlenmesini tahmin edebilen, ayrıca belirli bir organda alevlenme belirtileri gösterebilen belirteçleri aramak için yoğun çabalar sarf edilmektedir. Bu çalışmada SLE hastalarında NLO, PLO, MLO gibi hematolojik belirteçlere ek olarak Sİİ, SİYİ ve SİAİ gibi yeni hematolojik belirteçler de değerlendirilmiş ve tüm bu parametrelerin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve çok yüksek hastalığı göstermedeki duyarlılıkları araştırılmıştır. Tüm hematolojik indekslerin SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, yeni hematolojik belirteçlerin SLE hastalarında çok yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılıklarının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Hastalık aktivitesinin doğru değerlendirilmesi, SLE hastaları için hastalık progresyonunun ve prognozunun değerlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır. SLE'deki inflamatuvar durumu ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için birçok farklı inflamasyon belirteci ve hastalık aktivite indeksleri kullanılmaktadır.^{26,27} Son yıllarda, SLE aktivitesinin değerlendirilmesinde hematolojik göstergelerin rolüne ilgi artmıştır ve nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit ve trombosit parametrelerinin lenfosit oranlarının (NLO, BLR, ELR, MLO ve PLO) dolaylı olarak sublinik inflamasyonu yansıttığı gösterilmiştir.^{28,29} Birçok çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında NLO ve PLO SLE hastalarında daha yüksek bulunmuştur. NLO, kronik inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı veya prognozunun tahmini için yararlı bir indeks olarak kabul edilmiştir.^{4,6,9,11,30} Bir meta-analiz, NLO'nin aktif SLE ve LN tanısında pozitif klinik değere sahip olduğunu göstermiştir.³¹ NLO'ye benzer şekilde, PLO rutin kan testlerinde yaygın olarak kullanılan başka bir inflamatuvar indeks olup inflamasyon ve sitokin konsantrasyonundaki değişiklikleri yansıtmaktadır. SLE hastalarında lenfosit ve trombosit sayısı genel olarak azalsa da, PLO sadece hastalık aktivitesindeki değişikliklerle dalgalanır.^{11,32} Qin ve arkadaşları, PLO'nin SLE hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve lupus nefritinde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.¹⁶ Literatürde, SLE aktivitesinin izlenmesinde NLO ve

PLO'yi değerlendiren çalışmalar sık olsa da NLO, MLO, BLR, ELR ve PLO gibi toplam beş hematolojik göstergelyi değerlendiren çalışma ise yalnızca bir tanedir.³³

Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında SLE hastalarında NLO, PLO, MLO, MTO oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunlara ek olarak diğer yeni hematolojik belirteçler olan Sİİ, SİYİ ve SİAİ de SLE hastalarında yüksek bulunmuştur. Çoklu kan hücrelerini içererek hesaplanan Sİİ, SİYİ ve SİAİ indeksleri, yakın zamanda büyük cerrahi ve onkolojik tedavi uygulanan hastalarda prognostik önemi olan sistemik inflamasyon belirteçleri olarak önerilmiştir. SİYİ, kanser, bulaşıcı hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.³⁴⁻³⁷ SİAİ, idiyopatik pulmoner fibroziste prognostik faktör olarak saptanmıştır.³⁸ SİAİ, SİYİ ve Sİİ indekslerinin COVID-19 enfeksiyonlarında hastalığın ciddiyetini ve yoğun bakım ihtiyacını göstermede kullanılabileceği gösterilmiştir.^{39,40} Sİİ ve SİYİ, Satis ve ark. tarafından daha önce inflamasyon belirteci olarak RA hastalarında değerlendirilmiştir.²⁰ SİYİ oranları, RA ve sağlıklı kontrol grupları arasında farklı bulunmazken, Sİİ oranları RA hastalarında daha yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.²⁰ Başta gastrointestinal kanserler olmak üzere kemik, meme, böbrek ve jinekolojik kanserler ve koroner arter hastalıkları ile ilgili Sİİ çalışmaları mevcuttur.^{41,42} Erişkin başlangıçlı Still hastalığında Sİİ'nin yüksek olduğu gözlenmiştir.⁴³ Benzer şekilde, osteoporoz, osteoporotik kırık, antinötrofil sitoplazmik antikor vaskülit ve Behçet hastalığını değerlendirmede önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁷

SLE'de, monosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarına dayalı yeni ve daha kapsamlı kronik inflamatuvar göstergeler olarak kullanılan Sİİ, SİYİ ve SİAİ indeksleri ile ilgili literatürde veri bulunmamaktadır. Her üç indeks de çok yüksek hastalık aktiviteli SLE hastalarında (SLEDAI-2K \geq 20) diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, SLEDAI-2K ile bu yeni belirteçler arasında pozitif korelasyon da bulunmuştur. Hangi hematolojik parametrenin çok yüksek hastalık aktivitesini göstermede daha duyarlı olduğunun belirlenmesi için ROC eğrisi ile cut-off değerleri ve AUC değerlendirilmiş ve NLO, Sİİ, SİYİ ve SİAİ'nin SLE hastalarında çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılığının diğer hematolojik indekslerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ile, her bir yeni hematolojik belirtecin hem SLE'de inflamasyon belirteci, hem de 'çok yüksek hastalık aktivitesi göstergesi' olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hematolojik belirteçler ile diğer hastalık aktivitesini gösteren parametrelerin ilişkisi de

Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik İndeksler

incelenmiştir. ESH ile NLO, PLO, Sİİ ve SİYİ arasında, CRP ile ise NLO, PLO, Sİİ ve SİAİ arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Anti ds-DNA pozitifliği ile MTO arasında pozitif korelasyon, kompleman düşüklüğü ile Sİİ, SİYİ ve SİAİ arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Sİİ ve SİAİ kompleman düşüklüğü olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Tüm bu veriler, yeni hematolojik parametrelerin SLE’de hastalık aktivitesini göstermek için kullanılan ESH, CRP, anti ds-DNA pozitifliği ve kompleman düşüklüğü ile ilişkili olduğunu ve hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği fikrini desteklemektedir. Her bir organ tutulumunun olup olmamasına göre hematolojik belirteçlerde farklılık olup olmadığı da incelenmiştir. Nöropsikiyatrik tutulum olanlarda MTO, renal tutulum olanlarda SİYİ ve SİAİ’nin tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Major organ tutulumu asıl hedefi olan nöropsikiyatrik ve renal tutulumda, tutulum olanlarda bu belirteçlerin yüksek olması bu belirteçlerin organ tutulumu varlığında da kullanılabileceğini fikrini destekleyebilir.

Bildiğimiz kadarıyla, mevcut araştırma, SLE’de yeni hematolojik biyobelirteçlerin değerlendirildiği ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda neredeyse tüm hematolojik indeksler SLE hastalarında beraber değerlendirilmiş ve çok yüksek hastalık aktivitesini belirlemede tüm indeksler karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı ise retrospektif olmasıdır. Literatürdeki benzer çalışmaların neredeyse tamamının retrospektif olması dikkat çekicidir. Bu nedenle, daha doğru sonuçlar için daha fazla hasta içeren prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer kısıtlılık da kullanılan ilaçların hematolojik parametreleri etkileyip etkilemediğinin değerlendirilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızdaki bulgular ile yeni hematolojik belirteçler olan Sİİ, SİYİ ve SİAİ’nin SLE hastalarında inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu belirteçler, çok yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuş ve hepsinin çok yüksek hastalık aktivitesini saptamada duyarlılıklarının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu
Onay Tarihi: 18/05/2022
Karar No: 2011-KAEK-25 2022/05-17

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.E. D.T.; Veri toplama ve işleme: S.E.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.E. D.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışmaya finansal destek sağlanmamıştır. Veri toplanmasındaki yardımlarından dolayı Dr. Dilara İsyel Toka’ya teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 2020;172(11).
2. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):631-655.
3. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(10):1440-1452.
4. Khan A, Haider I, Ayub M, Khan S. Mean Platelet Volume (MPV) as an indicator of disease activity and severity in lupus. *F1000Res* 2017;6:126.
5. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):183.
6. Peirovy A, Malek Mahdavi A, Khabbazi A, Hajjalilo M, Sakhinia E, Rashtchizadeh N. Clinical Usefulness of Hematologic Indices as Predictive Parameters for Systemic Lupus Erythematosus. *Lab Med* 2020;51(5):519-528.
7. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):10833.
8. Yang Z, Zhang Z, Lin F, ve ark. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS* 2017;125:863-71.
9. Ayna AB, Ermurat S, Coşkun BN, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume as Inflammatory Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Nephritis. *Arch Rheumatol* 2017;32:21-5.
10. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(2):190-194.
11. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLO) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLO) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2016;36:94-99.
12. Yavuz S, Ece A. Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):637-641.
13. Chen SY, Du J, Lu XN, Xu JH. Platelet distribution width as a novel indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Res Med Sci* 2018;23:48.
14. Haitao Y, Lili J, Liqiong Y, Chao G. ve ark. (2018) Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and hemoglobin in systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med* 16(2):1547-1553.
15. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M et al. (2019) The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med* 39(4):345-357.
16. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLO) and platelet to lymphocyte ratio (PLO) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016;26(3):372-376.
17. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, El-Badawy MA. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin* 2020;16(4):255-261.

18. Bai M, Xing L, Feng J, Cui C, Huang L, Liang G. Mean Platelet Volume Could Reflect Disease Activity of Adult Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Lab* 2016;62(7):1317-1322.
19. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, ve ark. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010;327(5965):580-583.
20. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J* 2021;47(4):553-557.
21. Erre GL, Buscetta G, Mangoni AA, ve ark. Diagnostic accuracy of different blood cells-derived indexes in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(44):e22557.
22. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SII) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clin Interv Aging* 2021;16:1997-2007.
23. Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif MS. The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19. *Int J Gen Med* 2021;14:7843-7853.
24. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, ve ark. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019 Sep; 71(9): 1400–1412.
25. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29(2):288-291.
26. Zivković V, Stanković A, Cvetković T, ve ark. Anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142(7-8):431-436.
27. Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, ve ark. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2020;7(1).
28. Yu H, Jiang L, Yao L, ve ark. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and hemoglobin in systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med* 2018;16(2):1547-1553.
29. Liu P, Li P, Peng Z, ve ark. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-neutrophil ratio, and neutrophil-to-monocyte ratio in lupus nephritis. *Lupus* 2020;29:1031-9.
30. Li L, Xia Y, Chen C, Cheng P, Peng C. Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11026-11031.
31. Wang L, Wang C, Jia X, Yang M, Yu J. Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1450.
32. Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2019;76:105949.
33. Suszek D, Górak A, Majdan M. Differential approach to peripheral blood cell ratios in patients with systemic lupus erythematosus and various manifestations. *Rheumatol Int* 2020;40(10):1625-1629.
34. Huang H, Liu Q, Zhu L, ve ark. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):3284.
35. Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol* 2019;26(1):31-47.
36. Çakır N, Koc AN. Gamma-glutamyl transpeptidase-platelet ratio, systemic immune inflammation index, and system inflammation response index in invasive Aspergillosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2021;67(7):1021-1025.
37. Cremer J, Martin M, Redl H, ve ark. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61(6):1714-1720.
38. Zinellu A, Collu C, Nasser M, ve ark. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (SII): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* 2021;10(18):4134.
39. Hamad DA, Aly MM, Abdelhameid MA, ve ark. Combined Blood Indexes of Systemic Inflammation as a Mirror to Admission to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients: A Multicentric Study. *J Epidemiol Glob Health* 2022;12(1):64-73.
40. Muhammad S, Fischer I, Naderi S, ve ark. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens* 2021;10(1):58–58.
41. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer* 2018;9(18):3295–3302.
42. Çirakoğlu ÖF, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2021;15(1):1–7.
43. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2021;40(2):661–668.
44. Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. *J Clin Lab Anal* 2020;34(1).
45. Wang ZC, Jiang W, Chen X, Yang L, Wang H, Liu YH. Systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival of older adults with hip fracture: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2021;21(1):155–155.
46. Kim Y, Choi H, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(7):711–717.
47. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(2):286–291.