

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA AKUT FAZ
REAKTANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CİHAD SOLAK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA AKUT FAZ
REAKTANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CİHAD SOLAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. RECEP TUNÇ

KONYA, 2019

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patente ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Dr. CİHAD SOLAK

İmza

TEŞEKKÜR

Hekimlik hayatımda önemli bir adım olan uzmanlık eğitimimi almamda katkısı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez aşamasında verdiği fikir ve destekleri için danışman hocam Prof. Dr. Recep Tunç'a,

Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Fethi Yönet'e, Dr. Metin Bağcı'ya, Dr. Taha Kars'a

Bu zorlu eğitim süresi boyunca, iyi günde kötü günde yanımda olan bütün uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma,

Yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan sevgili eşim Burcu'ya, kızlarım Rumeysa ve Humeyra'ya, tüm hayatım boyunca yanımda olan ve ailenin bir ferdi olmaktan gurur duyduğum anneme, babama ve kardeşlerime,

Teşekkür ve Şükranlarımı sunarım.

Dr. Cihad Solak

Konya-2019

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi, Dr. Cihad SOLAK, Uzmanlık Tezi, Konya, 2019

Amaç: Bu çalışmada, SLE tanısı almış kronik inflamasyonu bulunan hastalarda akut faz reaktanlarının ve serum protein elektroforezinin değerlendirilmesi ile bunların kendi arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya toplam 85 SLE tanılı hasta dahil edildi. Çalışmada, tedavi değişikliği yapılmadan alınmış kan örneklerinden çalışılmış ESH, CRP, fibrinojen, serum protein elektroforezi değerleri kullanıldı. Hastalar APR değerlerine göre normal ve yüksek şeklinde ikişerli gruplara ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 40.1 ± 13.5 (18-69) olarak hesaplandı. Hastaların 79'u (%92.9) kadın, 6'sı erkekti (%7.1). Hastaların 30'unda (%35.3) ESH, 10'unda (%11.8) CRP ve 23'ünde (%27.1) fibrinojen değeri ve 9 (%10.6) hastada beta bandı yüzdesi yüksek bulundu. 57 (%67.1) hastada ise poliklonal gamopati tespit edildi. ESH yüksek olan grupta, serum CRP ve fibrinojen değerleri ile gama bandı yüzdesi, ESH normal olan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.055$, $p=0.019$ ve $p=0.003$). Ki kare testi ile hasta oranlarına bakıldığında ise ESH yüksek gruba yalnızca fibrinojen yüksekliğinin eşlik ettiği görüldü ($p<0.001$). Poliklonal gamopatisi olan grupta ESH değeri, poliklonal gamopatisi olmayan gruptan anlamlı düzeyde olmasa da yüksek bulundu ($p=0.134$). CRP ve fibrinojen değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.750$ ve $p=0.801$).

Sonuç: SLE tanılı hastalarımızda ESH, CRP ve fibrinojen değerleri yüksek veya normal olarak tespit edildi ve karşılaştırıldı. Poliklonal gamopati, en yüksek oranda tespit edilen anormal bulgu idi. Poliklonal gamopatinin, ESH yüksekliğine katkı sağlıyor olabileceği düşünüldü. CRP ve ESH değerlerinin korele olmadığı gözlemlendi. ESH ve fibrinojen değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Poliklonal gamopati varlığının, SLE tanı ve takibinde değerli bilgiler verebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut Faz Reaktanı, C-reaktif protein, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, Serum Protein Elektroforezi, Sistemik Lupus Eritematozus

ABSTRACT

The Evaluation of Acute Phase Reactants in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Dr. Cihad SOLAK, Specialty Thesis, Konya, 2019

Aim: The aim of this study was to evaluate the acute phase reactants and serum protein electrophoresis and to investigate the relationship between them in patients with chronic inflammation diagnosed with SLE.

Methods: A total of 85 patients with SLE were included in the study. ESR, CRP, fibrinogen and serum protein electrophoresis values which were studied from blood samples taken without treatment change were used in the study. The patients were divided into two groups as normal and elevated according to APR values.

Results: The mean age of the patients was 40.1 ± 13.5 (18-69) years. Of the patients, 79 (92.9%) were female and 6 (7.1%) were male. ESR level was detected elevated in 30 patients (35.3%), CRP in 10 (11.8%), fibrinogen in 23 (27.1%) and beta band percentage in 9 (10.6%) patients. Polyclonal gammopathy was detected in 57 (67.1%) patients. In the group with elevated ESR, serum CRP and fibrinogen levels and gamma band percentage were significantly higher than the group with normal ESR ($p=0.055$, $p=0.019$ ve $p=0.003$, respectively). When we evaluated the percentages of patients among ESR groups with Chi-Square test, the percentage of patients with elevated fibrinogen was significantly differed ($p<0.001$). Although not significantly, ESR value was higher in the group with polyclonal gammopathy than in the group without polyclonal gammopathy ($p=0.134$). There was no significant difference between the groups in terms of CRP and fibrinogen levels ($p=0.750$ ve $p=0.801$, respectively).

Conclusion: In patients with SLE, ESR, CRP and fibrinogen levels were found to be high or normal and they were compared. Polyclonal gammopathy was the most common abnormal finding. It was considered that polyclonal gammopathy may contribute to ESR elevation. CRP and ESR values were not correlated. There was a significant relationship between ESR and fibrinogen levels. The presence of polyclonal gammopathy was considered to provide valuable information in the diagnosis and follow-up of SLE.

Keywords: Acute Phase Reactant, C-reactive protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Serum Protein Electrophoresis, Systemic Lupus Erythematosus

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYANAT.....	v
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut faz reaktanları	2
2.1.1. Eritrosit sedimentasyon hızı.....	3
2.1.1.1. Yüksek ESH	4
2.1.1.2. Düşük ESH	4
2.1.2. C-reaktif protein	5
2.1.3. Fibrinojen.....	6
2.1.4. Serum protein elektroforezi.....	7
2.1.5. Akut faz reaktanları arasındaki tutarsızlıklar	9
2.2. Sistemik lupus eritematozus ve immün değişiklikler	10
3. GEREÇ ve YÖNTEM	12
3.1. İstatistiksel analiz	13
4. BULGULAR	14

4.1. Hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	14
4.2. Eritrosit sedimentasyon hızı normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması	15
4.3. Fibrinojen değeri normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması	16
4.4. CRP değeri normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması	17
4.5. Poliklonal gamopati varlığına göre grupların karşılaştırılması.....	18
4.6. Protein elektroforezinde beta bandı normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması	19
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	25
7. REFERANSLAR	26

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 4.1. Hastaların akut faz reaktan değerleri ve protein elektroforezi bulguları..	14
Tablo 4.2. Hastaların değerlendirilen parametrelere göre normal/yüksek dağılımı...	15
Tablo 4.3. Eritrosit sedimentasyon hızı normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 4.4. Eritrosit sedimentasyon hızı normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması.....	16
Tablo 4.5. Fibrinojen değeri normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması.....	16
Tablo 4.6. Fibrinojen değeri normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.7. CRP değeri normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.8. CRP değeri normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.9. Poliklonal gamopatisi olan ve olmayan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.10. Poliklonal gamopatisi olan ve olmayan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.11. Beta bandı normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.12. Beta bandı normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması.....	20

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Serum protein elektroforezinde proteinlerin fizyolojik dağılımı.....7



KISALTMALAR

- AFP : Alfa-feto protein
APR : Akut faz reaktanı
BAFF : B-hücre aktivator faktör
CRP : C-reaktif proteinin
ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
RA : Romatoid artrit
SLE : Sistemik lupus eritamatozus
TNF : Tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik lupus eritamatozus (SLE), sebebi tam olarak bilinmeyen, tüm organları etkileyebilen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlar, erkeklerden daha sıklıkla etkilenmektedir. Özellikle farklı tiplerde anti-nükleer antikor üretimi gibi immünolojik değişiklikler, SLE'nin en önemli özelliklerindedir.

Romatizmal hastalıkların büyük bir çoğunluğu sistemik bulgularla seyreder. Sistemik lupus eritamatozus hastalığının teşhis ve tedavisinin yönlendirilmesinde klinik bulgular esastır. Ancak pek çok laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri, klinik bulgularla birleştirilerek, gerek teşhis ve tedavinin planlanmasında ve gerekse de hastaların organ tutulumları açısından değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılabilir.

Akut faz proteinlerinin uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, serum konsantrasyonları ve katabolizmaları farklılıklar gösterir. Akut faz proteinlerindeki yükselmeler akut olaylarda genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken, kronik olaylarda sentezde baskılanma veya tüketimlerindeki artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşur ve akut faz cevabı inflamasyon aktivitesini ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir.

Bu çalışmada, SLE tanısı almış kronik inflamasyonu bulunan hastalarda akut faz reaktanlarının (APR) ve serum protein elektroforezinin değerlendirilmesi ile bunların kendi arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut faz reaktanları

İnflamasyon ve doku hasarı durumunda serum konsantrasyonları artan veya azalan proteinler, akut faz reaktanları olarak isimlendirilir. Pnömonokok pnömonisinin akut fazında hastaların serumunda C-reaktif proteinin (CRP) artması ile ilk kez akut faz cevabı kavramı kullanılmaya başlanmıştır. Akut faz cevabı sürecinde, homeostaz mekanizmaları ile kontrol edilen birçok proteinin seviyesi önemli ölçüde değişir. Bu değişimlerin vücut savunmasına ve diğer adaptif değişimlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Gabay 1999).

‘Akut’ faz cevabı olarak isimlendirilmesine rağmen, hem akut hem de kronik inflamatuvar durumlarda bu değişiklikler ortaya çıkar. Enfeksiyon, travma, infarkt, inflamatuvar artritler, neoplaziler ve diğer sistemik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok farklı hastalık seyrine akut faz cevabı eşlik eder. Akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlarda serum konsantrasyonu en az %25 artan veya azalan proteinler olarak tanımlanmaktadır. Bu proteinler, pozitif veya negatif APR şeklinde isimlendirilir (Kushner 1982).

Akut faz reaktanlarının düzeylerinde değişiklikler, büyük oranda inflamasyon sürecinde makrofaj, monosit ve diğer birtakım hücreler tarafından üretilen sitokinlerin etkileri sonucu, hepatositler tarafından değişen üretimi yansıtır. İnterlökin (IL)-6, çoğu APR'nın majör indükleyicisidir. IL-1 beta, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa ve interferon (IFN)-gama akut faz cevabı ile ilişkisi olan diğer önemli sitokinlerdir (Gabay 1997). Aynı zamanda, bu sitokinler albumin sentezini baskılar. Albüminin seviyesi inflamasyon ile azaldığı için, negatif APR olarak isimlendirilir. Farklı sitokinlerin, aditif, inhibitör veya sinerjistik etkileri olabilir. Farklı inflamatuvar durumlarda, sitokin üretim paterni değişkenlik gösterir (Mackiewicz 1992).

Akut faz reaktanlarının düzeyindeki artışlar farklılık gösterir. Örneğin, serüloplazmin yaklaşık %50 artarken, birçok kompleman elemanı, CRP ve serum amiloid-A 1000 kata kadar artabilir. Diğer başlıca pozitif APR'ları fibrinojen, alfa-1 antitripsin, haptoglobulin, IL-1 reseptör antagonisti, hepsidin, ferritin ve prokalsitonindir. Fibrinojen düzeylerinin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) üzerinde önemli etkileri vardır. Negatif APR'ları ise albumin, transferrin ve transtretindir (Nijsten 2000).

Akut faz reaktanlarının, genel olarak faydalı oldukları kabul edilmektedir, ancak bu konuda spekülasyonlar da devam etmektedir. İnflamasyon, farklı hücreler ve moleküller tarafından başlatılıp, çoğaltılan, devam ettirilen, zayıflatılan veya ortadan kaldırılabilen oldukça kompleks bir prosestir. Prosele dahil olan bazı moleküller ise multi-fonksiyoneldir, zaman içerisinde inflamasyonun değişik noktalarında hem arttırıcı hem de azaltıcı etki gösterebilirler (Kushner 1998).

Akut faz cevabı, tamamen faydalı kabul edilememesinin en önemli sebebi, inflamasyon ilişkili sitokinlerin etkisi ile bir takım davranışsal, fizyolojik, biyokimyasal ve nütrisyonel değişiklikler ortaya çıkar. Ateş, kronik hastalık anemisi gelişmesi, anoreksi, somnolans ve letarji gibi davranışsal değişiklikler, kortikotropin-releasing hormon üretiminin artması sonucu nöroendokrin etkiler, kas kütlelerinde azalma, kaşeksi, çocuklarda büyüme geriliği, demir, bakır ve çinko bazı katyonların serum konsantrasyonlarında değişiklikler, sekonder amiloidoz gelişmesi bu değişiklikler arasında sayılabilir (Li 1998, Means 2004). Sitokinlerin aşırı üretimi veya düzensizliği, septik şokta olduğu gibi, ölüm ile de sonuçlanabilir (Bone 1996).

Serum APR düzeylerindeki değişiklikler, genellikle inflamatuvar sürecin varlığı ve şiddetini yansıttığı için klinik pratikte oldukça faydalıdır. Ancak, APR ölçümleri herhangi bir hastalık için spesifik değildir ve enfeksiyonu, inflamasyonun diğer akut ve kronik sebeplerinden ayırt edemez. Akut faz cevabını değerlendirmek için, ESH ve CRP en yaygın kullanılan parametrelerdir. Prokalsitonin, diğer APR'larına nazaran, enfeksiyonu neoplazi veya non-enfeksiyöz inflamasyondan ayırt etmede daha fazla katkıda bulunur (Wu 2012).

Bazı durumlarda, ESH ve CRP sonuçları arasında tutarsızlıklar olabilir. Bu durum, değerlendirilen APR'nın inflamasyon sürecinde ve immün cevapta aldığı roldeki farklılıktan kaynaklanır. Bununla birlikte, ESR ve diğer APR'ları arasında uyumsuzluğun sebebi akut veya kronik inflamasyon dışındaki sebepler de olabilir (Gabay 1999).

2.1.1. Eritrosit sedimentasyon hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı, dik bir tüpe konulan plazmadaki eritrositlerin çökme hızı olarak tanımlanır. Akut faz cevabının ve APR düzeylerinin indirekt ölçülmesidir. İmmünglobulinler gibi diğer kan bileşenlerinden etkilenebilir. Bununla birlikte, inflamasyondan bağımsız olarak, eritrosit boyutu, şekli ve sayısındaki değişiklikler ve diğer teknik faktörlerden etkilenebilir (Bedell 1985).

2.1.1.1. Yüksek ESH

Eritrosit sedimentasyon hızı, diğer APR'ları gibi aktif inflamasyonun olduğu çoğu durumlarda yüksek ölçülür. Bu durumların en önemlileri, sistemik ve lokalize inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, malign neoplaziler, doku hasarı/iskemisi ve travmadır. Belirgin artışlar ise sıklıkla enfeksiyona sekonder gelişir. Toplam 1006 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, ESH değeri 100 mm/h'in üzeri olan hastaların %33'ünde sebep enfeksiyon, %17'sinde malign neoplaziler ve renal hastalıklar, %14'ünde inflamatuvar hastalıklar bulunmuştur (Fincher 1986).

Akut veya kronik inflamasyon dışı ESH artışına sebep olan durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- İleri yaş ve kadın cinsiyet; ESH yaş ile birlikte belirgin şekilde artar ve kadınlarda hafif derecede daha yüksektir. Bu nedenle, genel popülasyon için bir tek laboratuvar üst sınırı yoktur. Yaş ve cinsiyete göre ESH üst sınırı, erkekler için $yaş/2$, kadınlar için $(yaş+10)/2$ formülü ile hesaplanır (Miller 1983).
- Anemi; bu hastalarda ESH'nin uzadığı uzun zamandır bilinmektedir. Sedimentasyon, önündeki engeller azaldığı için, daha hızlı gelişmektedir.
- Renal hastalıklar; son dönem böbrek hastalığı veya nefrotik sendromu olan hemen hemen bütün hastalarda ESH artmıştır ve bu durum hemodiyalizden etkilenmez. Bu nedenle, böbrek hastalığı olanlarda izole ESH yüksekliği, enfeksiyon, hastalık aktivitesi veya maligniteye işaret etmeyebilir (Arik 2000).
- Obezite; hem ESH hem de CRP obez hastalarda yüksek ölçülebilir. Bu adipoz dokudan salgılanan IL-6 ile ilişkilendirilmiştir (Yudkin 1999).
- Teknik faktörler; ESH tüpünün eğilmesi veya yüksek oda sıcaklığı ESH düzeyini yükseltir.

2.1.1.2. Düşük ESH

Akut veya kronik inflamasyonu olan bazı durumlarda ESH çok düşük ölçülebilir veya beklenenden düşük çıkabilir (Jurado 2001):

- Eritrosit bozuklukları; orak hücreli anemi, anizositoz, sferositoz, mikrositoz ve polisitemi gibi eritrosit şekil ve sayısındaki değişikliklerde ESH düşük çıkabilir.
- Belirgin lökositoz
- Kalp yetmezliği

- Hipofibrinojenemi
- Kaşeksi
- Teknik faktörler; kan örneğinin pıhtılaşması veya test için iki saatten fazla gecikme, düşük oda sıcaklığı ve kısa tüp kullanılması durumları

2.1.2. C-reaktif protein

Başta CRP olmak üzere diğer birçok APR'ların, inflamasyon basamakları üzerine etkileri vardır. CRP'nin primer etkisi anti-inflamatuvar olmasına rağmen proinflamatuvar etkileri de vardır (Black 2004). CRP, patojenlerin tanınması ve temizlenmesi, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini kolaylaştırır. CRP, Merkezi por etrafında simetrik olarak dizilmiş, moleküler ağırlığı 23 kD olan, identik beş subunitten oluşan protein yapısındadır (Marnell 2005). Bu yapıya sahip olan CRP ve diğer proteinler pentraksinler olarak isimlendirilir ve doğal immün cevapta görev alan patern tanıyan molekül ailesinin üyeleridir (Inforzato 2012).

C-reaktif protein, majör fonksiyonunu fosfokoline bağlanarak gerçekleştirir. Böylelikle, yabancı patojenlerin ve hasar görmüş hücrelerin fosfolipidlerinin tanınmasına olanak sağlar (Volanakis 2001). Aynı zamanda, komplemanı da aktive edebilir. Patojenlerin eliminasyonu için fagositik hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanabilir (Marnell 2005). Bu özelliklerinin neticesinde, olumsuz durumlarda ortaya çıkabilir. Örneğin, immün trombositopeni hastalarında CRP düzeyleri yükselmiştir ki CRP'nin antikor aracılı trombosit yıkımını arttırdığı düşünülmektedir (Kapur 2015).

Proinflamatuvar etkileri arasında monositleri indüklemesi ve IL-6 reseptörü salınımını da vardır. Sonuç olarak, bazı durumlarda doku hasarı sonucu oluşan CRP yanıtı, doku hasarını daha da kötüleştirebilir (Griselli 1999).

Enfeksiyon hastalıkları ve non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar gibi akut ve kronik inflamasyon olan birçok duruma CRP yüksekliği eşlik eder. Akut ve kronik inflamasyonun olmadığı metabolik stres durumlarında da, yüksek duyarlılığa sahip ölçümler ile CRP düzeyinde çok az miktarda değişiklikler ortaya konabilir (Marnell 2005).

Normal CRP düzeyi; CRP'nin gerçek anlamda normal değeri bilinmemektedir. Toplam 21.000 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada, CRP düzeyinin yaş, cinsiyet ve ırka göre değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. CRP düzeyinin yaş ile birlikte arttığı, kadınlarda ve Afriko-Amerikanlar'da hafif düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Woloshin 2005). Sağlık kişilerin %70-90'ında CRP konsantrasyonu 3 mg/l'nin altında bulunmuştur.

Genel olarak 10 mg/l'nin üstü klinik olarak anlamlı inflamasyonu gösterirken, 3-10 mg/l aralığı düşük seviyeli inflamasyon olarak adlandırılır (Kushner 2015). Düşük seviyeli inflamasyona, inflamasyonun klasik bulguları eşlik etmez ve birçok metabolik stres durumlarında izlenebilir (Kushner 2006). Ateroskleroz, obezite, obstruktif uyku apnesi, insülin direnci, hipertansiyon ve Tip 2 DM bu durumun iyi tanımlanmış örnekleridir. Bununla birlikte, kötü sağlık koşulları, düşük fiziksel aktivite, pre-hipertansiyon, sağlıksız diyet ve sosyal izolasyon durumlarında da düşük seviyeli inflamasyon bildirilmiştir (Antonelli 2017).

Orta-belirgin CRP yüksekliği; çoğu inflamatuvar durumda, akut faz cevabın parçası olarak, ESH gibi, CRP düzeyi yükselir. Belirgin CRP yüksekliği enfeksiyon varlığı ile kuvvetli ilişkilidir. 100 mg/l'nin üzerindeki değerlerin yaklaşık %80'inde, 500 mg/L'nin üzerindeki değerlerin %88-94'ünde, sıklıkla bakteriyel olmak üzere, enfeksiyon sebep olarak bulunur (Vanderschueren 2006). Viral enfeksiyonlarda da CRP düzeyi yükselir, ancak bakteriyel enfeksiyon geçiren hastalardaki seviyelere genellikle ulaşmaz (Kruger 2009). CRP'nin yükselmesi ve düşmesi daha hızlı olduğu için ESH-CRP arasında uyumsuzluklar izlenebilir. SLE hastalarında olduğu gibi, inflamasyonun karakteristiği ve immün hastalık ilişkili mekanizmalardan ötürü, bazı durumlarda CRP düzeyinde, ESH'nda olduğu kadar belirgin yükselişler izlenmeyebilir (Ospina 2017).

High-sensitif CRP (hs-CRP); bu kavramın kullanımı ile ilgili biraz karışıklık vardır. Bu konudaki en önemli yanlış anlaşılma, hs-CRP ölçüm tekniğinin CRP ölçümünden farklı olduğu algısıdır. Burada kullanılan "high-sensitivity" terimi, kullanılan ölçüm tekniğinin çok düşük CRP düzeylerini ölçebilmesini tanımlamaktadır. Ölçülen CRP'nin, yeni veya kendine özgü bir özelliği yoktur (Casas 2008).

2.1.3. Fibrinojen

İnsan fibrinojeni (koagülasyon faktör I), 340 kD ağırlığında üç disülfid bağı ile bağlanmış heksamerik bir glikoproteindir. Fibrinojen, plazmada 200-400 mg/dL konsantrasyon aralığında bulunur. Plazma koagülasyon faktörleri arasında en yüksek orana sahiptir ve pıhtının majör yapısal bileşenidir. Yarı ömrü 3-4 gündür ve karaciğerde sentezlenir (Medved 2009, Levy 2015).

Dolaşımdaki plazma fibrinojen seviyesi yaş, obezite, sigara içme ve inflamatuvar durumlarda artarken, alkol tüketimi ile azalır. İndüklenebilir kısmı, akut faz cevabından etkilenir. Bir APR olan fibrinojenin biyosentezi, IL-6 ile artar. Akut faz cevabında,

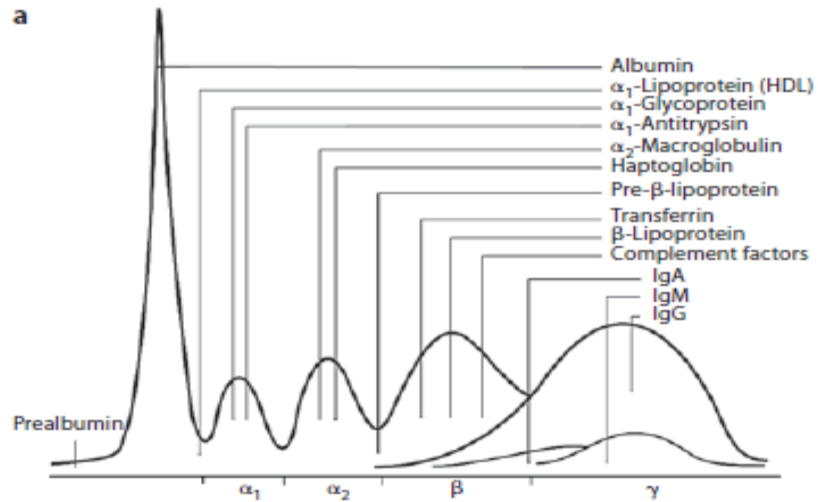
fibrinojen düzeyi 2-20 kat artabilir, 3-5 günde pik yapar ve inflamatuvar uyaran kalktıktan sonra dereceli olarak bazal seviyeye iner. Fibrinojen sentezi, IL-1 ve TNF-alfa ile baskılanır. Fibrinojen yüksekliği, ESH yüksekliğinin önemli bir sebebidir (Green 1989, Woods 2000).

Yüksek fibrinojen düzeyleri, inflamasyon, doku hasarı, enfeksiyon, bazı kanserler, RA gibi inflamatuvar hastalıklarda tespit edilebilir. Oral kontraseptif kullanımı da plazma düzeyini yükseltir. Kronik karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon, ciddi malnütrisyon ve hemofagositik lenfhistiositoz durumlarında ise plazma fibrinojen düzeyi genellikle düşük izlenir (Tennent 2007, Undas 2016).

2.1.4. Serum protein elektroforezi

Serum protein elektroforezi, agaroz jel içeren özel bir kağıda elektrik akımı uygulaması ile serum proteinlerinin boyut ve elektrik yüklerine göre fraksiyonlarına ayırıldığı bir laboratuvar tekniğidir (O'Connell 2005). Bulguları daha iyi yorumlayabilmek için, işlemin sonunda proteinler boyanır ve yoğunlukları ölçülerek data grafik şeklinde verilir. Ana fraksiyonlar, albumin, α -1, α -2, β ve γ 'dır. Bu fraksiyonlar, toplam 13 farklı proteini içerir. Protein gruplarının daha ayrıntılı incelenmesi, immünfloresan ve immün fiksasyon yöntemleri ile gerçekleştirilir. Klinik pratikte sıklıkla multiple myelom hastalarının ilk değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Kyle 1999).

Serum protein elektroforezinde albumin ve globülinler olmak üzere temelde iki majör tip protein değerlendirilir. Bu proteinlerin fizyolojik dağılımı şekil 2.1'de gösterilmiştir (Vavricka 2009).



Şekil 2.1. Serum protein elektroforezinde proteinlerin fizyolojik dağılımı

Globülinler total serum proteinleri içerisinde albümine göre daha az orana sahiptir. α -1, α -2, β ve γ olmak üzere 4 bileşeni vardır (Vavricka 2009).

α -1 bölgesi, alfa-feto protein (AFP), α -1 glikoprotein, tiroid bağlayıcı globülin ve transkortinden oluşur. AFP eksikliği, nefrotik sendrom ve karaciğer yetmezliği durumlarında bu bantta düşüş izlenir. Multiple myeloma hastalığında izlenen Bence Jones proteini bu banda bağlanarak düşüşe sebep olabilir. Ancak diğer malignitelere ve inflamatuvar cevapta akut faz cevabı olarak α -1 bandında artış izlenebilir.

α -2 bölgesi, serüloplazmin, α -2 makroglobülin ve haptoglobülinde oluşur. Tipik olarak hemolitik anemide serbest hemoglobinin haptoglobulin tarafından bağlanması ile bu bant azalır. Akut faz cevabında, haptoglobulinin artması ile yükselir. Nefrotik sendromda, α -2 makroglobülin glomerüllerden geçemediği için diğer proteinlere göre rölatif bir artış izlenebilir. Karaciğer sirozu, Tip 2 DM ve malignitelere (akut faz cevabı) α -2 bandı yükselebilir.

β bölgesi, β -1 ve β -2 bantlarından oluşur. β -1 bandı başlıca transferrinden oluşur. Tipik olarak demir eksikliği anemisinde yükselir. Ayrıca, gebelik ve östrojen tedavisi ile de yüksek tespit edilir. β -2 bandı ise kompleman proteini 3 (C3) ve β -lipoproteinden oluşur. IgA, IgM ve bazen IgG, bu bölgede tespit edilebilir.

γ bölgesi, protein elektroforezi yorumlanırken bu bölgeye dikkatlice odaklanmak gerekir. Büyük oranda IgG tipi immünglobulinden oluşur. Diğer immünglobulin izotipleri de sıklıkla bu bölgededir, ancak bunlar β - γ aralığında ve β bandında da izlenebilirler. Agammaglobulinemi ve hipogammaglobulinemi sendromlarında bu bant azalır. Malign lenfoma (multiple myeloma, Waldenström's makroglobulinemi, Hodgkin hastalığı, kronik lenfositik lösemi), kronik enfeksiyonlar, karaciğer sirozu, amiloidozis, romatolojik, granümatöz ve bağ doku hastalıklarında γ bandı yüksek izlenir. Çoğu durumda bu yükseliş homojendir. Yükselişin sivri olduğu durumlar ise monoklonal gamopati olarak isimlendirilir ve genellikle malign bir plazma hücre klonunun ürettiği tek tip immünglobulin artışını yansıtır. Artan bu proteinler, paraproteinler veya M (monoklonal) proteinler olarak adlandırılır. Yüksek hacimde plazma genişleticilerin verilmesi malign patolojileri düşündürecek şekilde artış yapabileceği için, testi yorumlarken dikkatli olmak gerekir (Vavricka 2009).

2.1.5. Akut faz reaktanları arasındaki tutarsızlıklar

Genellikle, akut faz cevabının birçok elemanındaki artışlar birlikte gerçekleşmesine rağmen, bazı hastalarda bu tablo ortaya çıkmamaktadır. Bu tutarsızlık, farklı APR'ları arasında izlenebilir, bazıları yükselirken bazıları değişmez. Bu farklılığın en önemli sebebi, farklı hastalıklarda üretilen spesifik sitokin ve onların düzenleyicilerinin farklı olmasıdır. Diğer bir sebep ise değerlendirilen APR'larının metabolizmaları arasındaki farklılıktır. Örneğin, hastanın klinik durumundaki değişikliklerde ESH nispeten yavaş değişirken, CRP değişiklikleri daha hızlı gelişmektedir (Gabay 1999).

En çok kullanılan APR'ları olan ESH ve CRP arasında da tutarsızlıklar izlenmektedir. ESH değeri yüksekliğinde, CRP'nin normal ölçülmesi sıklıkla yanıltıcı bir sonuçtur. Bu tutarsızlığın sebebi sıklıkla inflamasyondan ziyade kan elemanlarının etkisi ile ortaya çıkan bir ESH değişikliğidir (Bedell 1985).

Romatizmal hastalığı olan hastalarda inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığı ile CRP düzeyleri koreledir. Bu durumun en önemli istisnası SLE hastalığıdır. Aktif SLE hastalarında, ESH düzeyi belirgin yüksek iken CRP cevabı izlenmemektedir (Gaitonde 2008). Bu durum, SLE hastalarında yüksek düzeyde eksprese edilen tip 1 interferonların, hepatositlerdeki CRP üretimini baskılamasından kaynaklanmaktadır (Enocsson 2009). Aktif SLE hastalarının çoğunluğunda, CRP düzeyi artmamışken, aktif lupus seröziti veya kronik sinoviti olanlarda hafif düzeyde CRP yüksekliği izlenebilir. Ateşi olan bir SLE hastasında, belirgin CRP yüksekliği (>60-70 mg/L) bakteriyel enfeksiyonu düşündürür. Bir çalışmada, CRP düzeyi 60 mg/L'nin üzerindeki tüm SLE hastalarında, seröziti olanlar hariç, enfeksiyon tespit edilmiştir. Bu durum, SLE hastalarında belirgin CRP yüksekliğinde enfeksiyon hastalığı düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir (ter Borg 1990).

Aktif romatoid artrit (RA) olan hastalarda ESH ve CRP genellikle birlikte yükselmektedir. Ancak, 9135 hastanın değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada, aktif RA hastalarının dörtte birinde bu iki testin sonuçlarının tutarsız olduğu bildirilmiştir (ESH>28 mm/h iken CRP<8 mg/L veya ESH<28 mm/h iken CRP>8 mg/L) (Kay 2014).

Birçok çalışmada, APR'ı olan prokalsitoninin enfeksiyon tanısı için oldukça spesifik olduğu gösterilmiştir ve otoimmün hastalıkların inflamatuvar durumunu enfeksiyondan ayırt etmede kullanışlı olduğu belirtilmiştir. Dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, enfeksiyon tespitinde prokalsitonin ve CRP'nin

sensitivitesi benzer iken (%75 vs %77), prokalsitoninin spesifitesi daha yüksek bulunmuştur (%90 vs %56) (Wu 2012).

Birçok klinik durumda benzer tutarsızlıklar izlendiği için, henüz inflamasyonu yansıtacak tek bir test yoktur. Mevcut durumda, tek bir test ile yetinmekten ziyade, birkaç APR'nın tekrarlayan ölçümü optimal bilgiyi verecektir. Bu sonuçlar ise klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (Kay 2014).

2.2. Sistemik lupus eritamatozus ve immün değişiklikler

Sistemik lupus eritamatozus, sebebi tam olarak bilinmeyen, tüm organları etkileyebilen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlar, erkeklerden daha sıklıkla etkilenmektedir. Özellikle farklı tiplerde anti-nükleer antikor üretimi gibi immünolojik değişiklikler, SLE'nin en önemli özelliklerindedir.

Hastalık, bütün organları etkileyebilen ve hastalar arasında şiddeti belirgin farklılık gösteren, değişken klinik bulgulara sahiptir. En yaygın paterni, cilt, kas-iskelet, hafif hematolojik ve serolojik tutulumlarının karışımıdır. Ancak, bazı hastalarda hematolojik, renal veya santral sinir sistemi bulguları ön plandadır. Hastalığın ilk yıllarında baskın olan klinik patern, ilerleyen yıllarda devam etme eğilimindedir. Hastalık remisyon ve relapslar ile seyreder (Cervera 2003).

Sistemik lupus eritamatozus hastalarında birçok immün defekt bildirilmiştir. Ancak, bu defektlerin etiyojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Bazı durumlarda ise bu defektler epizodiktir ve hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez. SLE, temelde immün regülasyon bozukluğu hastalığıdır. Bu bozukluğun self-tolerans kaybına sekonder geliştiği düşünülmektedir (Rahman 2008). Hastalığın mediyatörleri, otoantikorlar ve bunların antijenler ile oluşturduğu immün komplekslerdir. Bu antikorlar, hastalık semptomları ortaya çıkmadan yıllar önce oluşmaktadır. Hedef antijenler, primer olarak hücre yüzeyinde prezente olurlar. Ancak bunların büyük kısmı aktive olan veya apoptoza giden hücrelerde, hücre yüzeyine ulaşan intraselüler antijenlerdir (Arbuckle 2003).

Sistemik lupus eritamatozus hastalarında, immün komplekslerin, apoptotik hücrelerin ve nekrotik hücre kaynaklı materyallerin fagositozu ve temizlenmesi bozuktur. Böylelikle, antijen ve immün komplekslerin devamlılığı sağlanır. Otoantikorları üreten B hücreler, T helper hücreler tarafından IL-6 ve IL-10 gibi B hücreleri destekleyen sitokinlerin sürekli üretilmesi ile aktive edilmektedir ve B-hücre aktivatör faktör (BAFF)

ile olgunlaşmaktadır. Birçok SLE hastasında serum düzeyi yüksek bulunan BAFF, transizyonel ve immatür B hücrelerin otoantikor üreten plazmablastlara ve hafıza B hücrelere dönüşmesi için temel uyarıcıdır. Tedavisiz kalan SLE hastalarında, artmış otoantikor yapımı ve devamlılığı, anti-idiopatik antikorlar veya regülatuvar immün hücreler tarafından baskılanamamaktadır (Munoz 2009).

Özellikle DNA veya RNA proteinleri içeren antijen/antikor kompleksleri, sırasıyla TLR9 veya TLR7 aracılığı ile doğal immün sistemi aktive eder. Bunun neticesinde, dendritik hücreler aktive olur ve tip 1 IFN ve TNF-alfa salgılanır ki bunların etkisi ile de T hücrelerden IFN-gama, IL-6 ve IL-10 salınır. T hücrelerden yeterli düzeyde immünsüpresif TGF-beta salgılanamadığı için sürekli otoantikor yapımı için uygun ortam oluşur. Doğal immün sistem enfeksiyon tarafından da aktive edilebilir. Böylelikle hem doğal hem de adaptif immün sistem otoantikor üretmeye devam eder. Bu cevap birkaç yıl boyunca kontrol edilebilir, ancak regülasyon bozulur ise klinik hastalık başlar (Gerl 2010).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2013-Ekim 2018 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde takip edilen ve Romatoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş üstü SLE tanılı hastalar dahil edildi. Çalışmada, tedavi değişikliği yapılmadan alınmış kan örneklerinden çalışılmış ESH, CRP, fibrinojen, protein elektroforezi değerleri kullanıldı. Bu verilere, hastaların dosyaları ve laboratuvar sonuçları taranarak ulaşıldı.

Hastalar ESH, CRP ve fibrinojen yüksekliği ile protein elektroforezinde beta bandı yüksekliği ve poliklonal gamopati varlığına göre ikişerli gruplara ayrılarak değerlendirildi. Gruplara ayrılırken kullanılan referans değerler aşağıdaki şekilde belirlendi;

- ESH için üst sınır: erkeklerde yaş/2 mm/h, kadınlarda (yaş +10)/2 mm/h
- CRP için üst sınır: 15 mg/l
- Fibrinojen için üst sınır: 400 mg/dl
- Beta bandı için üst sınır: %14.4
- Gama bandı için üst sınır: %19.2

Hastaların verileri aşağıdaki yöntemlere göre değerlendirildi;

1-Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan grup ve ESH normal olan grupların CRP değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

2- Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan grup ve ESH normal olan grupların Fibrinojen değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

3- Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan grup ve ESH normal olan grupların poliklonal gamopati varlığı (protein elektroforezinde gama bandı) karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile Poliklonal gamopati olan-olmayan gruplar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

4-Fibrinojen değerleri yüksek ve normal olan grupların ESH değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

5- Fibrinojen değerleri yüksek ve normal olan grupların CRP değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

6- Fibrinojen değerleri yüksek ve normal olan grupların poliklonal gamopati varlığı karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile poliklonal gamopati olan-olmayan gruplar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

7- CRP değerleri yüksek olan grup ve CRP değerleri normal olan grupların ESH değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

8- CRP değerleri yüksek olan grup ve CRP değerleri normal olan grupların Fibrinojen değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

9- CRP değerleri yüksek ve normal olan grupların poliklonal gamopati varlığı karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile poliklonal gamopati olan-olmayan gruplar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

10-Poliklonal gamopati olan ve olmayan gruplarda CRP, ESH, Fibrinojen değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

11-Protein elektroforezinde Beta bandı yüksek ve normal olan gruplarda CRP değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U testi ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

12- Protein elektroforezinde Beta bandı yüksek ve normal olan gruplarda Fibrinojen değerleri karşılaştırıldı; sayısal değerler Mann-Whitney U ile normal-yüksek olanlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya başlamadan önce, NE Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 26 Ekim 2018 tarihli 1537 karar sayılı onayı alındı.

3.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma Şeklinde, normal dağılım göstermeyenler median (minimum-maksimum) Şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Çalışmaya, Meram Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniğinde takipli, 79'u (%92.9) kadın, 6'sı erkek (%7.1) olmak üzere toplam 85 SLE hastası, hastalığının aktivasyon veya remisyonda olmasına bakılmaksızın dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 40.1 ± 13.5 (18-69) olarak hesaplandı.

Hastaların değerlendirilen akut faz reaktanlarının sonuçları ve protein elektroforezi bulguları tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların akut faz reaktan değerleri ve protein elektroforezi bulguları

Parametre	Median/Ortalama \pm SD	Min-max
ESH (mm/h)	18	2-140
CRP (mg/l)	2.6	0.1-70
Fibrinojen (mg/dl)	356	176-795
Albumin (%)	48.9 ± 5.1	36.6-58.4
Alfa-1 (%)	3	1.9-9.1
Alfa-2 (%)	12.4 ± 3.1	4.3-19.7
Beta (%)	12.4	7.8-20.4
Gama (%)	21.5	11-42.3

Hastaların 30'unda (%35.3) ESH, 10'unda (%11.8) CRP ve 23'ünde (%27.1) fibrinojen değeri, 9 (%10.6) hastada ise beta bandı yüzdesi yüksek bulundu. 57 (%67.1) hastada ise poliklonal gamopati tespit edildi (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların değerlendirilen parametrelere göre normal/yüksek dağılımı

Parametre	Normal (n/%)	Yüksek (n/%)
ESH	55/%64.7	30/%35.3
CRP	75/%88.2	10/%11.8
Fibrinojen	62/%72.9	23/%27.1
Beta	76/%89.4	9/%10.6
Gama	28/%32.9	57/%67.1

Hastalar değerlendirilen parametrelere göre normal ve yüksek şeklinde ikişerli gruplara ayrıldı ve gruplar karşılaştırıldı.

4.2. Eritrosit sedimentasyon hızı normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması

Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan grupta, serum CRP ve fibrinojen değerleri ile gama bandı yüzdesi, ESH normal olan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.055$, $p=0.019$ ve $p=0.003$) (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Eritrosit sedimentasyon hızı normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=55)	Yüksek (n=30)	p
CRP (mg/l)	2.2 (0.1-21.5)	4.2 (0.1-70)	0.055
Fibrinojen (mg/dl)	347 (176-795)	404 (245-659)	0.019
Gama (%)	20.6 (12.7-35.9)	24.9 (11-42.3)	0.003

Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan grupta, fibrinojen değeri yüksek hasta oranı, ESH normal olan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). CRP değeri yüksek hasta oranı ve poliklonal gamopatisi olan hasta oranları da ESH yüksek olan grupta fazla olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Eritrosit sedimentasyon hızı normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=55)	Yüksek (n=30)	p
CRP yüksek (n/%*)	4/%7.3	6/%20	0.082
Fibrinojen yüksek (n/%*)	8/%14.5	15/%50	<0.001
Poliklonal gamopati (n/%*)	33/%60	24/%80	0.061

*ESH grubu içerisindeki yüzdesi

4.3. Fibrinojen değeri normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması

Fibrinojen değeri yüksek olan grupta, ESH ve serum CRP değerleri, fibrinojen normal olan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.003$). Gama bandı yüzdeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.553$) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Fibrinojen değeri normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=62)	Yüksek (n=23)	p
ESH (mm/h)	11.5 (2-87)	45 (5-140)	<0.001
CRP (mg/l)	2 (0.1-29.4)	5.3 (0.1-70)	0.003
Gama (%)	21.6 (12.7-42.3)	21.2 (11-38.9)	0.553

Fibrinojen değeri yüksek olan grupta, ESH yüksek hasta oranı, fibrinojen normal olan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). CRP değeri yüksek hasta oranı ve poliklonal gamopatisi olan hasta oranları açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Fibrinojen değeri normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=62)	Yüksek (n=23)	p
ESH yüksek (n/%*)	15/%24.2	15/%65.2	<0.001
CRP yüksek (n/%*)	5/%8.1	5/%21.7	0.082
Poliklonal gamopati (n/%*)	43/%69.4	14/%60.9	0.460

*Fibrinojen grubu içerisindeki yüzdesi

4.4. CRP değeri normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması

CRP değeri yüksek ve normal olan gruplar arasında ESH, fibrinojen ve gama bandı yüzdeleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0.272, p=0.091 ve p=0.504) (tablo 4.7).

Tablo 4.7. CRP değeri normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=75)	Yüksek (n=10)	p
ESH (mm/h)	17 (2-76)	25.5 (3-140)	0.272
Fibrinojen (mg/dl)	353 (176-795)	404 (293-588)	0.102
Gama (%)	21.6 (12.7-42.3)	20.9 (11-38.9)	0.553

CRP değeri yüksek ve normal olan gruplar arasında, ESH ve fibrinojen değeri yüksek hasta oranları ile poliklonal gamopatisi olan hasta oranı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu (tablo 4.8).

Tablo 4.8. CRP değeri normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=75)	Yüksek (n=10)	p
ESH yüksek (n/%*)	24/%32	6/%60	0.082
Fibrinojen yüksek (n/%*)	18/%24	5/%50	0.082
Poliklonal gamopati (n/%*)	51/%68	6/%60	0.613

*CRP grubu içerisindeki yüzdesi

4.5. Poliklonal gamopati varlığına göre grupların karşılaştırılması

Poliklonal gamopatisi olan grupta ESH değeri, poliklonal gamopatisi olmayan gruptan yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.134$). CRP ve fibrinojen değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.750$ ve $p=0.801$) (tablo 4.9).

Tablo 4.9. Poliklonal gamopatisi olan ve olmayan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Var (n=57)	Yok (n=28)	p
ESH (mm/h)	19 (2-140)	17 (2-56)	0.134
CRP (mg/l)	3.2 (0.1-70)	2.3 (0.1-19.7)	0.750
Fibrinojen (mg/dl)	359 (176-795)	354.5 (262-659)	0.801

Poliklonal gamopatisi olan ve olmayan gruplar arasında, CRP ve fibrinojen değeri yüksek hasta oranları açısından anlamlı düzeyde fark yoktu. ESH yüksek hasta oranının p değeri ise 0.061 olarak saptandı (tablo 4.10).

Tablo 4.10. Poliklonal gamopatisi olan ve olmayan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Var (n=57)	Yok (n=28)	p
ESH yüksek (n/%*)	24/%42.1	6/%21.4	0.061
CRP yüksek (n/%*)	6/%10.5	4/%14.3	0.613
Fibrinojen yüksek (n/%*)	14/%24.6	9/%32.1	0.460

* Poliklonal gamopati grubu içerisindeki yüzdesi

4.6. Protein elektroforezinde beta bandı normal ve yüksek olan grupların karşılaştırılması

Protein elektroforezinde beta bandı normal ve yüksek olan gruplar arasında, ESH, CRP ve fibrinojen değerleri açısından anlamlı fark yoktu (tablo 4.11).

Tablo 4.11. Beta bandı normal ve yüksek olan grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=76)	Yüksek (n=9)	p
ESH (mm/h)	17.5 (2-140)	21 (4-56)	0.903
CRP (mg/l)	2.9 (0.1-70)	2.4 (0.1-13.8)	0.853
Fibrinojen (mg/dl)	354.5 (185-795)	359 (176-659)	0.983

Protein elektroforezinde beta bandı normal ve yüksek olan gruplar arasında, ESH, CRP ve fibrinojen değeri yüksek hasta oranları açısından anlamlı düzeyde fark yoktu (tablo 4.12).

Tablo 4.12. Beta bandı normal ve yüksek olan grupların kategorik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Normal (n=76)	Yüksek (n=9)	p
ESH yüksek (n/%*)	28/%36.8	2/%22.2	0.385
CRP yüksek (n/%*)	10/%13.2	0/%0	0.247
Fibrinojen yüksek (n/%*)	20/%26.3	3/%33.3	0.654

* Beta bandı grubu içerisindeki yüzdesi

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritamatozus hastalarında, akut faz reaktanları ve protein elektroforezi bulgularını incelediğimiz bu çalışmada, en fazla oranda tespit edilen anormal bulgu poliklonal gamopati (%67.1) idi. Bunu sırası ile ESH (%35.3), fibrinojen (%27.1) ve CRP (%11.8) yüksekliği takip etmekteydi.

Sistemik lupus eritamatozus hastalarında cinsiyet dağılımında kadın hakimiyeti vardır. Erişkin popülasyonda bildirilen toplum bazlı çalışmalarda kadın/erkek oranı 7:1-15:1 aralığında bulunmuştur (Lahita 1999, Chakravarty 2007). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde bu oran 13:1 bulunmuştur. Ülkemizden bildirilen, 719 erişkin SLE hastasının değerlendirildiği bir çalışmada kadın cinsiyet oranı %86 bulunmuştur. Bizim hastalarımızda ise bu oran, benzer şekilde, %92 bulunmuştur. Bu çalışmada, hastaların ortalama tanı yaşı 34 ± 11.3 ve takip süresi 86 ay olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 40.1 ± 13.5 bulunmuştu, ancak hastaların tanı anındaki yaşlarını ve takip sürelerini değerlendirmemiştik. Bu yüzden, bu açıdan bir karşılaştırma yapamadık.

Sistemik lupus eritamatozus hastalarında, bazı APR arasında tutarsızlıklar olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, literatür ile uyumlu olacak şekilde, ESH yüksek hasta oranı CRP yüksek hasta oranının üç katıydı. Bu hastalarda, kullanılan immün süpresif tedaviler ve hastalığın kendisine bağlı immün değişiklikler neticesinde ciddi enfeksiyon tabloları ortaya çıkabilmektedir. Hastalık alevlenmesini enfeksiyon tablosundan ayırt etmek her zaman kolay olmamaktadır (Ospina 2017). Enfeksiyon tespiti için yapılan kültür alma gibi laboratuvar çalışmalarının sonuçlanması beklenirken, hastalık alevlenmesinin uygun tedavisi için gecikmeler yaşanabilmektedir. Hastalık alevlenmesi düşünülerek yüksek doz kortiko-steroidler gibi immünsüpresiflerin verilmesi, olası enfeksiyon durumunda oldukça tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, enfeksiyon tablosu dışlanana kadar, sıklıkla immünsüpresyon bekletilir. Alevlenme ve enfeksiyon tablosunu ayırt edebilecek klinik ve laboratuvar bulguların dikkatli bir şekilde kullanılması bu gibi durumlarda kıymetli bilgiler verir (Littlejohn 2018).

Sistemik inflamasyonun non-spesifik belirteçleri olan ESH ve CRP, bu senaryo için potansiyel olarak kullanılacak biyobelirteçlerdir. Diğer romatizmal hastalıklar ile kıyaslandığında, SLE hastalarında ESH artışı CRP artışından daha ön plandadır. Ancak, ESH'nin hastalık alevlenmeleri ile kuvvetli ilişkisi olmasına rağmen, ESH enfeksiyon

durumunda da artmaktadır. CRP düzeyleri ise hastalık aktivitesi ile genellikle korelasyon göstermez (Dima 2016). SLE hastalarında, CRP değerinin 60 mg/l'nin üzerinde olmasının enfeksiyon tablosu ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (ter Borg 1990). Plevrit ve perikardit gibi serözit ataklarında veya nefrit ve miyozit ile başvuran hastalarda, SLE'nin diğer ataklarına göre CRP düzeyinde belirgin artışlar olduğu bildirilmiştir (Firooz 2011). Bu bulgular, klinik tablo değerlendirilirken laboratuvar bulgularının yorumlanmasını daha da karmaşık hale getirmektedir. Literatüre bakıldığı zaman, SLE hastalarında APR ile yapılan çalışmalarda, APR ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ve bulunan değerlerin enfeksiyon tablosunu ayırt edebilmedeki öneminin araştırıldığı, bizim çalışmamız gibi hastalık aktivasyonu ve enfeksiyon durumunun gözlemlenmediği çalışmaların olmadığı görüldü. Bu nedenle, çalışmamızda bulunan ESH ve CRP değerlerini başka çalışmalar ile karşılaştıramadık. Bu durum, çalışmamız için bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Sistemik lupus eritematozus hastalarında, CRP yanıtının künt olmasını açıklamak için birçok mekanizma tanımlanmıştır (Ospina 2017). C-reaktif protein molekülüne karşı otoantikor geliştiği, SLE alevlenmesinde fazla miktarda eksprese edilen IFN-alfanın etkisiyle CRP sentez ve sekresyonunun baskılandığı iddia edilmiştir (Littlejohn 2018). Ayrıca, SLE hastalarında genetik sebeplerden dolayı belirli uyaranlara karşı oluşan cevap verme yeteneğinin farklı olduğu, IL-6 üretiminin ve etkisinin defektif olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (Becker 1980, Peterson 1996). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde, ESH ve fibrinojen yüksekliği tespit edilen hasta oranı, CRP yüksekliği tespit edilenden daha yüksekti. Fakat, biz SLE hastalarında CRP düzeylerinin yükselmemesinin interferon alfa üzerinden IL-6 inhibisyonu veya CRP gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu düşünmemekteyiz. Çünkü, Firooz ve arkadaşlarının SLE hastalarında yaptığı çalışmada, aktif enfeksiyon veya serözit tablosu olanlarda CRP'nin yükseldiği gösterilmiştir (Firooz 2011). CRP değerlerinin aktif enfeksiyonda ve serözitte yükselmesinin nedeninin hücrel immüitenin aktif hale gelmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Fibrinojen, ESH yüksekliğinden sorumlu majör proteindir ve protein elektroforezinde beta ve gamma bölgesi arasında bulunur (Vavricka 2009). Ames ve arkadaşlarının 96 SLE hastasını değerlendirdiği bir çalışmada, hastaların bazal serum fibrinojen median değeri 357 mg/dl, kontrol grubunun ise 271 mg/dl bulunmuştur. Biz de çalışmamızda bu değeri 356 mg/dl olarak hesapladık ve hastalarımızda ESH ile fibrinojen

arasında kuvvetli ilişki mevcuttu. Literatür ile uyumlu olacak şekilde, sedimantasyon yüksekliğinin en önemli belirleyicisinin fibrinojen olduğunu saptadık.

C-reaktif protein, serum protein elektroforezinde beta ile gamma bölgesi arasında bulunur (O'Connell 2005). Çalışmamızda, ESH, fibrinojen, poliklonal gamopati değerleri açısından, CRP değeri yüksek ve normal olan hastalar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu durum SLE hastalarımızda, literatür ile uyumlu olacak şekilde, CRP yüksekliği ile ESH yüksekliğinin korelasyon göstermediğini göstermiştir (Dima 2016).

Fibrinojen ile benzer şekilde, CRP'si yüksek hastalarda gama bandı, CRP normal olan gruptan daha düşük bulunmuştur. Hastalarımızda tespit edilen gama bandı yüksekliğine muhtemelen CRP ve fibrinojen yüksekliği ile korele olmayan başka faktörler sebep olmuş olabilir.

Sistemik lupus eritematozus hastalığı gibi kronik-aktif inflamasyon ile seyreden durumlarda protein elektroforezinde gama bandında poliklonal yükseklik izlenir. Bizim çalışmamızda da, hastaların gama bandı yüzdesi laboratuvar üst sınırından yüksekti ve hastaların üçte ikisinde poliklonal gamopati tespit edilmişti. Literatürde, SLE hastalarında spesifik olarak protein elektroforezinin çalışıldığı bir çalışma mevcut değildir. Poliklonal gamopatisi olan hastalarda, olmayanlara göre ESH, CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, poliklonal gamopatinin CRP ve fibrinojen yüksekliği ile ilişkili olmadığı görüldü. Buna karşın, poliklonal gamopati olan hastalarda, ESH değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu. Bu durum, poliklonal gamopatinin eritrosit çökme hızında artışa yol açtığını gösteriyor olabilir. Hastalarımızda tespit edilen ESH ve gama bandı yüksekliği, SLE hastalarında izlenen non-spesifik poliklonal immünglobulin artışı sonucu gelişmiş olabilir. Ancak, bu hipotezi desteklemek ve açıklamak için hastaların total immünglobulin düzeylerinin yanı sıra IgG, IgA, IgM ve IgE gibi alt gruplarının da değerlendirilmesi gerekir. Çünkü serum protein elektroforezi ile proteinlerin total içerisindeki oranı değerlendirilmektedir (Vavricka 2009).

Çalışmamızda, en fazla oranda tespit edilen anormal bulgu poliklonal gamopati (%67.1) idi. Bunu sırası ile ESH (%35.3), fibrinojen (%27.1) ve CRP (%11.8) yüksekliği takip etmekteydi. Sadece bu sonuçlar ile değerlendirildiğinde, gamopati varlığının SLE tanı ve takibinde değerli bilgiler verebileceği yorumu yapılabilir. Ancak, bu çalışmada hastaların enfeksiyon, aktivasyon ve kullandıkları ilaçlar gibi APR değerlerini etkileyebilecek klinik parametreler değerlendirilmemiştir. Yüksek oranda bulunan

gamopati yüksekliğinin, SLE hastalarında klinik kullanımındaki önemini ortaya koyabilmek için daha fazla klinik verinin değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Protein elektroforezinde beta bandı yüksek olan ve olmayan SLE hastalarında, ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum, SLE hastalarındaki beta bandı değişikliğinin gama bandı değişikliği kadar anlamlı olmadığını düşündürmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışma grubumuzda, en fazla oranda tespit edilen anormal bulgu poliklonal gamopati (%67.1) idi. Bunu sırası ile ESH (%35.3), fibrinojen (%27.1) ve CRP (%11.8) yüksekliği takip etmekteydi.
- Poliklonal gamopati varlığının, SLE tanı ve takibinde değerli bilgiler verebileceği düşünüldü.
- Genel olarak, akut faz reaktanları yüksek hasta oranımızın fazla olması, hastalarda kronik inflamasyonun devam ettiğini düşündürdü.
- ESH yüksekliğinin en önemli belirleyicisinin fibrinojen artışı olduğu belirlendi.
- Fibrinojen ve ESH yüksekliği tespit edilen hasta oranı, CRP yüksekliği tespit edilen hasta oranından daha yüksekti.
- SLE hastalarında, CRP ve ESH değerlerinin korele olmadığı gözlemlendi.
- Poliklonal gamopati, ESH yüksekliğine katkı sağlıyor olabilir.
- Beta bandı yüksek ve normal olan gruplar arasında ESH, CRP ve fibrinojen değerleri açısından fark olmaması, SLE hastalarında, elektroforezdeki beta bandı bilgilerinin kliniğe yansımadığını düşündürdü.

7. REFERANSLAR

- Antonelli, M. and I. Kushner. It's time to redefine inflammation. *FASEB J.* 2017;31(5):1787-91.
- Arbuckle, M. R., M. T. McClain, M. V. Rubertone, R. H. Scofield, G. J. Dennis, J. A. James, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1526-33.
- Arik, N., A. Bedir, M. Gunaydin, B. Adam and I. Halefi. Do erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels have diagnostic usefulness in patients with renal failure? *Nephron.* 2000;86(2):224.
- Becker, G. J., M. Waldburger, G. R. Hughes and M. B. Pepys. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1980;39(1):50-2.
- Bedell, S. E. and B. T. Bush. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* 1985;78(6 Pt 1):1001-9.
- Black, S., I. Kushner and D. Samols. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-90.
- Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996;24(1):163-72.
- Casas, J. P., T. Shah, A. D. Hingorani, J. Danesh and M. B. Pepys. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med.* 2008;264(4):295-314.
- Cervera, R., M. A. Khamashta, J. Font, G. D. Sebastiani, A. Gil, P. Lavilla, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):299-308.
- Chakravarty, E. F., T. M. Bush, S. Manzi, A. E. Clarke and M. M. Ward. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2092-4.
- Dima, A., D. Opris, C. Jurcut and C. Baicus. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2016;25(11):1173-9.
- Enocsson, H., C. Sjowall, T. Skogh, M. L. Eloranta, L. Ronnblom and J. Wettero. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3755-60.
- Fincher, R. M. and M. I. Page. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med.* 1986;146(8):1581-3.
- Firooz, N., D. A. Albert, D. J. Wallace, M. Ishimori, D. Berel and M. H. Weisman. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(6):588-97.
- Gabay, C. and I. Kushner. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.

- Gabay, C., M. F. Smith, D. Eidlen and W. P. Arend. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest.* 1997;99(12):2930-40.
- Gaitonde, S., D. Samols and I. Kushner. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1814-20.
- Gerl, V., A. Lischka, D. Panne, P. Grossmann, R. Berthold, B. F. Hoyer, et al. Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1370-7.
- Green, F. and S. Humphries. Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin Haematol.* 1989;2(4):945-59.
- Griselli, M., J. Herbert, W. L. Hutchinson, K. M. Taylor, M. Sohail, T. Krausz, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 1999;190(12):1733-40.
- Inforzato, A., B. Bottazzi, C. Garlanda, S. Valentino and A. Mantovani. Pentraxins in humoral innate immunity. *Adv Exp Med Biol.* 2012;946:1-20.
- Jurado, R. L. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):548-9.
- Kapur, R., K. M. Heitink-Polle, L. Porcelijn, A. E. Bentlage, M. C. Bruin, R. Visser, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. *Blood.* 2015;125(11):1793-802.
- Kay, J., O. Morgacheva, S. P. Messing, J. M. Kremer, J. D. Greenberg, G. W. Reed, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R40.
- Kruger, S., S. Ewig, J. Papassotiriou, J. Kunde, R. Marre, H. von Baum, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res.* 2009;10:65.
- Kushner, I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:39-48.
- Kushner, I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9(3-4):191-6.
- Kushner, I. and M. J. Antonelli. What should we regard as an "elevated" C-reactive protein level? *Ann Intern Med.* 2015;163(4):326.
- Kushner, I., D. Rzewnicki and D. Samols. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006;119(2):166 e17-28.
- Kyle, R. A. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):114-8.
- Lahita, R. G. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11(5):352-6.
- Levy, J. H. and L. T. Goodnough. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015;125(9):1387-93.
- Li, Y. P., R. J. Schwartz, I. D. Waddell, B. R. Holloway and M. B. Reid. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB

- activation in response to tumor necrosis factor alpha. *FASEB J.* 1998;12(10):871-80.
- Littlejohn, E., W. Marder, E. Lewis, S. Francis, J. Jackish, W. J. McCune, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus.* 2018;27(7):1123-9.
- Mackiewicz, A., H. Schooltink, P. C. Heinrich and S. Rose-John. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol.* 1992;149(6):2021-7.
- Marnell, L., C. Mold and T. W. Du Clos. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005;117(2):104-11.
- Means, R. T. Heparin and cytokines in anaemia. *Hematology.* 2004;9(5-6):357-62.
- Medved, L., J. W. Weisel, Fibrinogen, X. S. o. S. S. C. o. I. S. o. T. Factor and Haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):355-9.
- Miller, A., M. Green and D. Robinson. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6361):266.
- Munoz, L. E., C. Janko, G. E. Grossmayer, B. Frey, R. E. Voll, P. Kern, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1733-42.
- Nijsten, M. W., P. Olinga, T. H. The, E. G. de Vries, H. S. Koops, G. M. Groothuis, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000;28(2):458-61.
- O'Connell, T. X., T. J. Horita and B. Kasravi. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician.* 2005;71(1):105-12.
- Ospina, F. E., A. Echeverri, D. Zambrano, J. P. Suso, J. Martinez-Blanco, C. A. Canas, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl_1):i46-i54.
- Peterson, E., A. D. Robertson and W. Emlen. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571-5.
- Rahman, A. and D. A. Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
- Tennent, G. A., S. O. Brennan, A. J. Stangou, J. O'Grady, P. N. Hawkins and M. B. Pepys. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood.* 2007;109(5):1971-4.
- ter Borg, E. J., G. Horst, P. C. Limburg, M. H. van Rijswijk and C. G. Kallenberg. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1642-8.
- Undas, A. How to Assess Fibrinogen Levels and Fibrin Clot Properties in Clinical Practice? *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):381-8.
- Vanderschueren, S., D. Deeren, D. C. Knockaert, H. Bobbaers, X. Bossuyt and W. Peetermans. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med.* 2006;17(6):430-3.

- Vavricka, S. R., E. Burri, C. Beglinger, L. Degen and M. Manz. Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. *Digestion*. 2009;79(4):203-10.
- Volanakis, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2-3):189-97.
- Woloshin, S. and L. M. Schwartz. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1611-3.
- Woods, A., D. J. Brull, S. E. Humphries and H. E. Montgomery. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1574-83.
- Wu, J. Y., S. H. Lee, C. J. Shen, Y. C. Hsieh, P. H. Yo, H. Y. Cheng, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034-42.
- Yudkin, J. S., C. D. Stehouwer, J. J. Emeis and S. W. Coppack. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-8.