

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ROMATOLOJİK HASTALARDA AKUT FAZ REAKTANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. METİN BAĞCI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOLOJİK HASTALARDA AKUT FAZ REAKTANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. METİN BAĞCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RECEP TUNÇ

KONYA, 2016

ONAY



APPROVAL



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. METİN BAĞCI

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 Yrd. Doç. Dr. Mehmet Uyar'a, Yrd. Doç. Dr. Adem Küçük'e, Uzm. Dr. Emel Cennet Emlakçioğlu'na, Uzm. Dr. Tahir Gülen'e,

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

Yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan sevgili eşim Fatma'ya,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve ailenin bir ferdi olmaktan gurur duyduğum anneme, babama ve ablama,

Teşekkür ve Şükranlarımı sunarım.

Dr. Metin Bağcı

Konya-2016

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
APPROVAL.....	ii
BEYANAT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
TABLolar	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ	2
2.1.1. TAM KAN SAYIMI	2
2.1.2. AKUT FAZ PROTEİNLERİ	4
2.1.3. ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESH)	5
2.1.5. FİBRİNOJEN	11
2.1.6. DİĞER AKUT FAZ PROTEİNLERİ	12
2.1.7. SERUM PROTEİN ELEKTROFOREZİ:	13
2.2. SLE PATOGENEZİNDE İMMÜNİTE ve AKUT FAZ REAKTANLARI.....	15
2.3. RA'DA İMMÜNİTENİN ROLÜ ve AKUT FAZ REAKTANLARI	17
2.4. AKUT FAZ YANITI ve AKUT FAZ REAKTANLARININ İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ	19
2.5. AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN KLİNİK KULLANIMI	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36

TABLÖLAR

TABLO 1 AKUT FAZ REAKTANLARININ SPE'DE BULUNDUĞU BANTLAR.....	14
TABLO 2 HASTA GRUPLARINDAKİ AKUT FAZ REAKSİYONLARI.....	27
TABLO 3 RA İLE SLE VE RA İLE SLE+SJÖGREN HASTALARININ KARŞILAŞTIRILMASI	27
TABLO 4 SLE İLE DİĞER HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	29
TABLO 5 ESH YÜKSEK HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	29
TABLO 6 ESH VE CRP PARAMETRELERİNE GÖRE HASTALARIN GRUPLANARAK KARŞILAŞTIRILMASI	31
TABLO 7 ESH VE CRP PARAMETRELERİNE GÖRE HASTA GRUPLARININ ORTALAMA VE STD SAPMA DEĞERLERİ.....	31



KISALTMALAR

ANA: ANTİ NÜKLEER ANTİKOR

ESH: ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

CRP: C-REAKTİF PROTEİN

IL: İNTERLÖKİN

MI: MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

PAN: POLİARTERİTİS NODOSA

PMR: POLİMİYALJİ ROMATİKA

RA: ROMATOİD ARTRİT

SAA: SERUM AMİLOİD A

SJS: SJÖGREN SENDROMU

SLE: SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS

TNF-ALFA: TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA

ÖZET
ROMATOLOJİK HASTALARDA AKUT FAZ REAKTANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. METİN BAĞCI
UZMANLIK TEZİ
KONYA, 2016

Amaç: Bu çalışmada romatolojik tanı almış kronik inflamasyonu bulunan hastalarda ESH, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının, lokosit, hemoglobin, trombosit sayısının, serum protein elektroforezindeki (spe) bantların birbiriyle karşılaştırılması, akut faz cevabından bağımsız eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği değerlendirilecektir.

Yöntem: Çalışmaya romatolojik tanısı bulunan 103'ü kadın toplam 124 hasta alındı. Çalışmada, tedavi değişikliği yapılmadan alınmış kan örneklerinden çalışılmış hemogram, ESH, CRP, fibrinojen, protein elektroforezi değerleri kullanıldı. Hastalar ESH, CRP düzeylerine göre (normal, yüksek olacak şekilde) gruplanarak değerlendirildi. SLE ve RA tanısı bulunan hastaların verileri birbiriyle ve diğer hastalarla karşılaştırıldı.

Bulgular: RA ve SLE hastaları karşılaştırıldığında; ESH her iki grupta benzer olmasına karşın, fibrinojen ($p<0.01$) ve CRP'nin ($p=0.02$) RA hastalarında, poliklonal gammopatinin de ($p=0.041$) SLE hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. RA ile SLE+Sjögren hastaları karşılaştırıldığında ESH yönünden iki grup arasında fark görülmezken, CRP ($p=0,006$), fibrinojen ($p<0,001$), alfa1 bandı ($p=0,008$) ve alfa2 bandı ($p=0,004$) yüksekliğinin RA tanılı grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Poliklonal gamapati ise SLE+Sjögren hastalarında anlamlı derecede yüksekti ($p=0.007$). Sedimentasyon gama bandıyla orta kuvvette doğrusal bir ilişki gösterirken($p<0,001$), CRP ve fibrinojenin poliklonal gammapati ile korele olmadığı görüldü. ESH, CRP ve fibrinojen aralarında kuvvetli doğrusal ilişki bulundu($p<0,001$).

Sonuç: SLE ve Sjögren hastalarında ESH yüksek, CRP normaldir. Bu hastalardaki ESH yüksekliğine poliklonal gammapati neden olmaktadır. Bu hastalardaki CRP'nin normalliği, CRP'nin üretimi ile ilgili patolojilerin aksine hücrel immünite aktivitesinin düşüklüğüne bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Faz Reaktanı, SLE, RA, ESH, CRP, Poliklonal Gamapati

ABSTRACT
EVALUATION OF ACUTE PHASE REACTANTS IN RHEUMATOLOGICAL
PATIENT

DR. METİN BAĞCI
SPECIALTY THESIS
KONYA, 2016

Objectives: Our aim in this study was to compare acute phase reactants (like ESR, CRP and fibrinogen), LÖKOSİT and platelet count, bands in serum protein electrophoresis (SPE) with each other and also to evaluate ESR elevation independent of acute phase response in patients with rheumatological disease.

Method: We recruited 124 patients (103 female, 21 male) with rheumatological disease. Blood samples were taken without treatment change and we measured serum levels of CRP, fibrinogen, ESR and complete blood cell count. Study groups were classified according to ESR and CRP level (Normal, High). Results in SLE and RA patients were compared with each other and other patients.

Results: When we compared SLE and RA patients; although ESR was similar in both groups, fibrinogen ($p < 0.01$) and CRP ($p = 0.02$) in patients with RA; the polyclonal gammopathy ($p = 0.041$) in patients with SLE were found to be significantly higher. When we compared SLE + Sjögren's and RA patients; serum levels of CRP ($p = 0.006$), fibrinogen ($p < 0.001$), alpha1 band ($p = 0.008$) and alpha2 band ($p = 0.004$) were significantly high in patients with RA while there was no difference between two groups according to ESR. Also the polyclonal gammopathy was significantly higher in SLE + Sjögren patients ($p = 0.007$). While there was a linear relationship between ESR and polyclonal gammopathy with a medium strength ($p < 0.001$), the levels of CRP and fibrinogen were not shown any correlation with polyclonal gammopathy. But strong linear relationship was found between ESR, CRP and fibrinogen ($p < 0.001$).

Conclusion: While ESR is high in SLE and Sjögren's patients, CRP is normal. Polyclonal gammopathy is the cause of high ESR in those patients. Normal CRP levels in those patients may be due to low activity of cellular immunity; not related to defects of CRP production.

Keywords: Acute Phase Response, SLE, RA, ESR, CRP, Polyclonal Gammopathy

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatizmal hastalıklar sistemik bulgularla seyrettiğinden, teşhis ve tedavisinde klinik bulgular önemli yer tutar. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri, bu klinik bulgularla birleştirilerek, teşhis ve tedavinin planlanması ve gerekse de hastaların organ tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Akut faz proteinlerinin sentez hızları, uyarılara karşı duyarlılıkları, katabolizma ve serum konsantrasyonları farklılıklar gösterir. Akut faz proteinlerindeki yükselmeler akut olaylarda genellikle enflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken, kronik olaylarda sentezde baskılanma veya tüketimlerindeki artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşur. Akut faz cevabı enflamasyon aktivitesini ve yaygınlığını kronik inflamasyon durumunda tam olarak yansıtmayabilir. (Gabay & Kushner, 1999; Kushner, 1982).

Bu çalışmada romatolojik tanı almış kronik inflamasyonu bulunan hastalarda ESH, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının, lokosit, hemoglobin, trombosit sayısının, serum protein elektroforezindeki (spe) bantların birbiriyle korelasyonu, akut faz cevabından bağımsız eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ

Romatizmal hastalıklarda laboratuvar testleri içinde ilk sırada rutin incelemeler gelir.

2.1.1. TAM KAN SAYIMI

Tam kan sayımı ile inflamatuvar romatizmal hastalıklar hakkında ipuçları elde edilebilir. Kronik hastalık anemisi, immün sistemin kronik aktivasyonunu göstermesi ve otoimmün romatizmal hastalıkları düşündürmesi açısından önemlidir. Kronik hastalık anemisi, kronik otoimmün romatizmal hastalarda sistemik hastalığın başlamasından 1-2 ay sonrasında gelişir ve anemi, hastalığın seyri ve akut faz cevabı ile paralellik gösterir. Otoimmün romatizmal hastalıklarda, kronik hastalık anemisi görülür. Aynı zamanda uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı sonucu gelişen demir yetmezliği anemisi de görülebilir. Megaloblastik anemiler ve immün hemolitik anemiler ortaya çıkabilir. Aneminin derinliği RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anemi ESH ve CRP ile koreledir. İnflamasyon şiddeti arttıkça anemi artar.

Lökositöz inflamasyon durumuyla paralel olarak artar. PAN, dev hücreli arterit, Wegener granulomatozusuna bağlı vaskülitlerde nötrofili izlenebilir. Steroid tedavisi de lökositozu tetikler. Hastalardaki enfeksiyon durumlarında da lökositöz beklenir. Eozinofili ise bazı RA tanılı hastalarda, sarkoidozda, vaskülitlerde, eozinofilik fasiitide, eozinofilik miyalji sendromlarında tespit edilebilir.

Lökopeni SLE'de antikorlar nedeniyle oluşabilir. Bu hastalarda lenfopeni de genellikle mevcuttur. Felty sendromu ve hastalığı modifiye edici ilaçların kullanımı da lökopeniye neden olabilir.

Trombositopeni SLE, nadiren dermatomiyozit ve sistemik sklerozda ilaçlara bağlı trombositopeni şeklinde ve Felty sendromunda görülebilir. RA'da Felty sendromu dışında otoimmün trombositopeni nadir görülür.

Trombositoz : Sistemik nekrotizan vasküitlerin laboratuvar bulgularından birisi olduğu bilinmektedir. Bunun yanısıra romatoid artritli hastalarda özellikle pulmoner tutulumu, periferik nütropenisi ve vasküiti bulunan vakalarda trombositoz sıklıkla rastlanır. Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında korelasyon bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır(Gabay & Kushner, 1999; Ike & Arnold, 1996).



2.1.2. AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinler, başlıca interlökin (IL)-6'nın etkisi olmakla birlikte IL-1 beta, TNF-alfa ve interferon gama bu gruba dahildir, en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin, alfa-1 antitripsin, haptoglobulin, IL-1 reseptör antagonisti, hepsidin, prokalsitonin ve serum amiloid A bulunmaktadır. İnflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin ve transtretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denilir. ESH, nonprotein ya da indirekt akut faz reaktanı olarak tanımlanır ki; plazma vizkozitesini yansıtır. Bunu özellikle fibrinojen düzeyindeki artış sağlamakla birlikte bazıları tanımlanamamış maddeler olduğu da düşünülmektedir(Bedell & Bush, 1985; Gabay & Kushner, 1999; Gabay, Smith, Eidlen, & Arend, 1997; Gauldie, Richards, Harnish, Lansdorp, & Baumann, 1987; Groothuis et al., 2000; Ike & Arnold, 1996; Kushner, 1982; Kushner & Samols, 2011; Loyer et al., 1993; A Mackiewicz, Schooltink, Heinrich, & Rose-John, 1992; Moshage, Janssen, Franssen, Hafkenscheid, & Yap, 1987; Nemeth et al., 2003; Tillett & Francis, 1930).

Akut faz proteinleri arasında bazı farklılıklar vardır. Bunlar; uyarılara karşı verdikleri duyarlılıkları, sentez hızları, katabolizmaları ve serum konsantrasyonlarından kaynaklanır. Akut faz proteinlerindeki yükselmeler akut olaylarda genellikle enflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterir. Kronik olaylarda ise tüketimlerindeki artışa ve yapımında baskılanma nedeniyle azalmalar oluşur ve bundan dolayı kronik olaylarda akut faz cevabı enflamasyon yaygınlığını ve aktivitesini tam olarak yansıtmayabilir. Akut faz proteinlerinden serüloplazmin inflamatuvar uyarıyla %50 artarken, CRP ve serum amiloid A binlerce kat yükselebilir(Gabay et al., 1997; Groothuis et al., 2000; Nemeth et al., 2003)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP testleri pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu testler infeksiyon hastalıkları (özellikle bakteriyel olanlar), malign hastalıklar, travma, infarktlar, inflamatuvar artritler ve vaskülitler gibi birçok hastalıkta yüksek olarak bulunur.

2.1.3. ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESH)

Westergren tarafından 1926 yılında tarif edilen yöntemle bakılmaktadır (Kushner & Samols, 2011). Bu yöntem için 1.6 mL kan alınıp 0.4 mL %3.8'lik sodyum sitrat solüsyonu ile karıştırılır ve 200 mm'lik sedimentasyon pipetine çekilip, pipet dik olacak şekilde oda sıcaklığında klinikte kullanımı olan süre olarak bir saat bekletilir. Plazma ile şekilli elemanların sınırındaki milimetre olarak değer ESH'yi vermektedir. Son yıllarda Westergren standart yönteminden daha hızlı ve güvenilir sonuç veren, hızlı ESH ölçme yöntemi de kullanılmaktadır (Bedell & Bush, 1985).

Normal ESH erkekler için $< \text{yaş}/2$ mm/saat, kadınlar için $< (\text{yaş}+10)/2$ mm/saattir. Bazı hastalıklar ESH'yi özellikle fazla yükseltmektedir(Garcia-Moll, Zouridakis, Cole, & Kaski, 2000; Groothuis et al., 2000; Hutchinson et al., 2000; Jurado, 2001; Meier-Ewert et al., 2001; Roberts et al., 2001; SOX & Liang, 1986; Vigushin, Pepys, & Hawkins, 1993; Wener, Daum, & McQuillan, 2000).

Sedimentasyon hızı fibrinojen, alfa, beta ve gamma globulinlerin serum düzeylerinin yükselmesi ile artar(SOX & Liang, 1986). Eritrositlerin rulo formasyonunu bu asimetrik protein molekülleri kolaylaştırır. ESH'nı birçok faktör etkiler. Bunlardan başlıcaları; eritrosit morfolojisi, monoklonal gammopatiler, kriyoglobulinemi, cinsiyet, ilaçlar, yaş ve tokluktur. Yaştan başka, ESH'nin 23°C'den büyük sıcaklıktaki ortamda bakılması, sitrat oranının fazla olması ve sedimentasyon pipetinin eğik olarak bekletilmesi gibi teknik nedenlerden dolayı yükselir. Bu teknik nedenler haricinde anemi, gebelik, obezite, azotemi ve kolesterol yüksekliği gibi durumlarda ESH inflamatuvar bir olay olmadan yükselir. İnflamatuvar bir olay olmadan ESH yükselmesine sebep olan nedenler için bir düzeltme skalası da yoktur. İnflamatuvar hastalıklarda eritrositler, kısmen fibrinojen seviyelerindeki artış nedeniyle rulo formasyonu yapmaya eğilimlidirler. Bu nedenle, sedimentasyon hızının değerlendirilmesi hastalığın aktivitesinin takibinde inflamatuvar hastalıklarda yardımcı olabilir, ancak hiçbir hastalık için spesifitesi yoktur. İnflamasyon sırasında ESH geç olarak yükselir. Çünkü fibrinojen düzeyinin yavaş olarak artmasından dolayıdır ve fibrinojenin yarı ömrünün uzun olmasından dolayı enflamasyon sonlandıktan sonra bir süre daha yüksek düzeylerde kalır. Orak hücreli anemi, anizositoz, sferositoz, polisitemia vera, çok yüksek lokositoz, safra tuzlarındaki yükseklik,

hipofibrinojenemi, kaşeksi ve kalp yetmezliğinde düşük ESH' na rastlanabilir. ESH kronik inflamatuvar hastalıkların takibinde yararlıdır(Jurado, 2001; SOX & Liang, 1986).



2.1.4. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP'ye bu isim, *Streptococcus pneumoniae*'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için verilmiştir. CRP, esas olarak karaciğerde sentezlenir, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile sentezi gerçekleşir. CRP, infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testlerden biridir. (Gabay & Kushner, 1999).

1990'lı yıllarda CRP'nin daha hassas ölçülebilmesi ile klinikte kullanımı ve önemi önemli oranda artmıştır. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izleminde çok önemlidir. CRP ile duyarlılığı, yükselme hızı ve miktarı açısından kıyaslanabilecek olan akut faz proteini serum amiloid A (SAA)'dır ancak, SAA klinikte rutin kullanılmamaktadır(Gabay & Kushner, 1999).

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/Lt'dir (Hutchinson et al., 2000). Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2.0 mg/Lt'ye çıkar(Wener et al., 2000). CRP kadınlarda erkeklerdekinden biraz daha yüksektir. Bazı merkezlerin birimi mg/dL olarak verildiğinden, CRP değerleri mg/Lt'nin 1/10'udur. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP < 3.0 mg/Lt olarak saptanır. CRP inflamasyonu çok iyi kantite ettiği gibi inflamasyona cevap olarak CRP 10.000 kattan fazla artabilir(Gabay & Kushner, 1999; Garcia-Moll et al., 2000; Kushner, 1982).

CRP çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir ve bunlar arasında en iyisi giderek yaygınlaşan immunoassay yöntemiyle high sensitive CRP ölçümü, en iyi sonucu vermektedir(Roberts et al., 2001).

Dolaşımdaki CRP'nin tamamına yakını hepatositlerden salgılanır. CRP inflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, altı saat sonra CRP düzeyi > 5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır(Vigushin et al., 1993). CRP'nin yarı ömrü hastalıklı ve sağlıklı kişilerde değişmez. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin bu süre zarfında azalması gerekir.

CRP, yaş ile birlikte bir miktar yükselmektedir (Wener et al., 2000). Ancak CRP düzeyleri genel olarak stabildir, tabiki akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya

çıkan yükselmeler haricinde. CRP'de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez (Fröhlich et al., 2002; Meier-Ewert et al., 2001). Karaciğer yetmezliğinde düzeyi yükselmeyebilir. Eş yumurta ikizlerinde CRP benzer miktarda bulunur (MacGregor, Gallimore, Spector, & Pepys, 2004). Bu nedenle sağlıklı bireyler arasındaki CRP düzeylerinde görölen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Sağlıklı kişilerde ve sistemik lupus eritematöz (SLE) hastalarındaki CRP düzeylerindeki farkların, CRP genindeki polimorfik GT tekrarları ve IL-1 ve IL-6 genindeki polimorfizm ile ilişkili olduğu ileri sürölmüştür (Szalai, McCrory, Cooper, Wu, & Kimberly, 2002).

Romatizmal hastalıkların takibinde CRP ölçümü ESH'ye göre üstündür. Çünkü CRP, ESH gibi Bibrinojen, haptoglobulin, immünglobulinler, seruloplazmin gibi pekçok proteinden etkilenmez. Bu yüzden klinikle CRP daha korele bulunur. Sistemik lupus eritematosus ve sistemik sklerozda CRP aktif hastalık olsa bile infeksiyon, serozit, plörit yoksa genellikle düşük seviyelerde seyreder.

a) CRP'nin Yapısı

CRP her biri 206 aminoasit ihtiva eden, birbirine non-kovalen bağlı, beş adet protomerden meydana gelir. Buna benzer olarak beş alt üniteden oluşun proteinelere pentraksinler denilir. SAA da bu gruptandır. CRP türler arasında belli düzeyde homoloji gösterir. Ancak, protein yapısı ve fonksiyon açısından türler arasında belirgin farklılıklar gösterir(Volanakis, 2001).

b) CRP'nin Fonksiyonları

CRP fosfokolin yapılarına yüksek düzeyde afinite ile bağlanır, ayrıca çeşitli dış kaynaklı ve otolog ligandlara da bağlanır. Otolog ligandlardan başlıcaları; plazma lipoproteinleri, parçalanmış hücre membranları, çeşitli fosfolipidler, ribonökleoprotein partikülleri ve apoptotik hücreler sayılabilir (Gershov, Kim, Brot, & Elkon, 2000; Pepys, Rowe, & Baltz, 1984; Volanakis & Wirtz, 1979). Dış kaynaklı ligandlar ise, çeşitli glikan ve fosfolipidler ile mikroorganizmaların ve bitkilerin muhtelif yapılarıdır(Narkates & Volanakis, 1982).

CRP hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etki gösterir. Hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir. İnflamatuvar etkileri arasında makrofajlardan inflamatuvar

sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını arttırması sayılabilir(Ballou & Lozanski, 1992; Cermak et al., 1993; Jones et al., 1999). Bu etkileri ile CRP doku hasarını arttırabilir. Hayvanlara CRP verildiğinde deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsü (Mİ)'nde nekroze olan alan %40 artmaktadır(Griselli et al., 1999).

CRP'nin antiinflamatuvar etkisi de vardır. Tavşan CRP geni verilmiş ve fazla miktarda CRP salgılayan farelerde antiinflamatuvar etki belirgin olarak ortaya çıkmaktadır(Xia & Samols, 1997). CRP'nin antiinflamatuvar etkisi esas olarak nötrofillerin inflamasyon bölgesine geçişini azaltmak için damar duvarına adezyonunu azaltarak yaparlar ve CRP aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin apoptozunda da rol oynayıp, antiinflamatuvar etki gösterir(Gershov et al., 2000). CRP eksikliğinde, otoimmün hastalıkların patogeneğinde CRP'nin antiinflamatuvar etkisi olan apoptozda bozukluk ve eksiklik olmasının rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Gershov et al., 2000).

CRP ligandlarına bağlandıktan sonra, kompleman aktivasyonunu klasik yoldan gerçekleştirir. Bunu da kompleman 1 q'yu aktive ederek yapar.(Bhakdi, Torzewski, Klouche, & Hemmes, 1999). CRP aynı zamanda kompleman aktivasyonunu da inhibe eder. Bu etkisini de komplemanı regüle eden inhibitör protein olan faktör H'yi aktive ederek göstermektedir(Jarva, Jokiranta, Hellwage, Zipfel, & Meri, 1999). Bu fonksiyonları ile CRP hem antibiyotiklere benzer olarak mikroorganizmalarla savaşta rol oynar ve aynı zamanda hem de otolog ve dış kaynaklı yapıların temizlenmesine yardımcı olmaktadır(Jarva et al., 1999).

Adaptif immüitenin göstergesi olan antikorlara göre doğal immüitenin bir komponenti olan CRP bakteriyel infeksiyondan kısa süre sonra artar.

CRP serumda 5 mg/Lt düzeyinde iken, insanlarda in vivo olarak bazı proteinlerin salınmasını uyarır. Bu proteinler; endotel hücrelerinden "Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)", "Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)"-1 ve E-selektin ekspresyonunu ve monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 salgılanmasını uyarır (Pasceri, Chang, Willerson, & Yeh, 2001; Pasceri, Willerson, & Yeh, 2000). Eğer CRP düzeyi 25 mg/Lt olursa, endotelden IL-6 ve endotelin sekresyonunu ve makrofajlarca LDL'nin tutulmasını in vitro olarak arttırmaktadır (Verma et al., 2002). Yapılan çalışmalarda endotelin reseptör blokleri olan bosentan ve IL-6 antikorunun birlikte verilmesi ile ICAM-1, VCAM-1 ve MCP-1'i

belirgin derecede baskılamaktadır ve CRP'nin endotel üzerine olan etkisi ortadan kalkmaktadır(Verma et al., 2002).

CRP özgül olarak komplemanı aktive etmek için serumdaki LDL'ye ve aterom plağındaki okside LDL'ye bağlanarak etki gösterir.(Bhakdi et al., 1999; De Beer et al., 1982; Gershov et al., 2000). Kompleman aktivasyonu ile hem inflamatuvar etki ortaya çıkar hem de komplemanın ateroskleroz oluşturmasını sağlar (Bhakdi et al., 1999). Yapılan bazı çalışmalarda hücre kültürü ortamında aterosklerotik plak için tipik olan köpük hücrelerinin oluşumunu görebilmek için LDL'ye CRP ilavesi yapılarak köpük hücrelerinin oluşumu görülmüştür(Zwaka, Hombach, & Torzewski, 2001). CRP koagülasyonu arttırıcı etkisini periferik kanda mononükleer hücrelerden doku faktörünün salgılanmasını arttırarak gösterir (Zwaka et al., 2001). CRP'nin hücre kültür deneylerinde nitrik oksit sentezini etkilediği rapor edilmiştir(Ikeda, Takahashi, & Shimada, 2003). Doku nekrozu, inflamasyonu güçlü olarak active eder. Mİ'de infarktın büyüklüğü ile orantılı olarak CRP'de belirgin yükselme olur(De Beer et al., 1982). Mİ sırasında CRP yükselmesi sadece doku hasarının bir göstergesi değildir, aynı zamanda CRP yükselmesi iskemik miyokard hasarının artmasında önemli oranda katkıda bulunur(Fleishmann, 2004).

CRP'nin SLE'li hastaların bir kısmında yükselmemesi ve serum amiloid proteini olmayan farelerde spontan olarak antinkleer antikor (ANA) oluşumu, pentraksinlerin otoimmün cevabı önlemede rol oynayabileceği yönünde delillerdir(Gershov et al., 2000).

2.1.5. FİBRİNOJEN

Plazmada dolaşan ve eriyebilen fibrinojen, disülfüt bağları ile kovalent bağlanmış birbirinden farklı üç çift polipeptit zincirinden ($A\alpha B\beta\gamma$)oluşan bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı 340000 daltondur. Her üç zincirde karaciğerde sentezlenir. Bu molekül enflamatuvar yanıtı takiben ilk 24 saate 3-4 kat artış gösterir ve 3 gün içinde en yüksek değere ulaşır(Schultz & Arnold, 1990).

Fibrinojen ve haptoglobulin yara iyileşmesi üzerine etkileri vardır. Fibrinojen doku tamiri için kritik olan endotelial hücre adezyonu, yayılma ve çoğalmasını etkiler. Haptoglobulin ise anjiogenezisi stimule ederek yara iyileşmesine yardım eder(Cid et al., 1993). Fibrinojen ESH nin artışından sorumlu başlıca proteinlerdendir(Bedell & Bush, 1985). Fibrinojen aynı zamanda koagülasyon kaskadının önemli bir komponentidir.

Yüksek fibrinojen düzeylerine, kalp ve dolaşım sistemi bozukluklarında, bazı malignitelerde (mide, böbrek, meme vs.), RA gibi inflamatuvar hastalıklarda rastlanır. FMF de hastalık aktivitesini belirlemede kullanılır(Balci et al., 2002; Guzel et al., 2012; Livneh, 2006). Oral kontraseptif kullanımında da yükselir(Livneh, 2006).

Fibrinojen, karaciğer hastalıklarında, prostat ve akciğer kanseri gibi malignitelerde, kanama bozuluklarında düşük saptanabilir. Massif kan transfüzyonu fibrinojeni düşürebilir. Steroid, androjenler, fenobarbital, urokinaz, streptokinaz ve valproik asit gibi ilaçlar fibrinojenin düşük çıkmasına sebep olabilir.

Fibrinojenin akut faz yanıtının başında yükselmemesi, geç yükselmeye başlaması, uzun yarı ömrü, inflamasyon geçtikten sonra düzeyinin hemen azalmaması gibi nedenler bu teste dezavantaj oluşturmaktadır(Doğanavşargil & Gümüşdiş, 2003).

2.1.6. DİĞER AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Ferritin vücuttaki demir deposunu gösteren bir parametredir. Demir eksikliği anemisinde düşük değerlerde görülürken inflamasyon durumlarında yükselmiş olarak bulunur. Karaciğer hasarı ve malignitelerde, hemokromatoziste yükselmiş olarak tespit edilebilir(Doğanavşargil & Gümüşdiş, 2003).

Serum amiloid A apolipoprotein ailesinden bir akut faz proteinidir. Inflamasyon sırasında kolesterol metabolizmasında görevi vardır. Fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adezyonuna, kemotaksisine, HDL'nin oksidasyonuna etki ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. Kronik inflamasyon sırasında dokularda birikerek sekonder amiloidozise neden olabilmektedir(Cathcart, Shirahama, & Cohen, 1967).

Haptoglobulin ve hemopeksinin antioksidan görevleri olan akut faz proteinleridir. Reaktif oksijen radikallerine karşı hücreleri korurlar.

Alfa-1 proteaz inhibitörü ve alfa-1 kimotripsin proteolitik enzimleri inhibe ederler. Alfa-1 antikimotripsin superoksit anyonlarının üretimini inhibe eder.

2.1.7. SERUM PROTEIN ELEKTROFOREZİ:

Serum proteinlerini alkali ortamda yüklerine ve molekül büyüklüklerine göre ayırmada kullanılan bir yöntemdir. Serum protein elektroforezinde prealbumin, albumin, a1, a2, beta ve gama olmak üzere 6 band elde edilir. Prealbumin bandı en fazla mobilitte gösteren ve anoda en hızlı ilerleyen banttır.

Albumin kanda transport proteini olması, onkotik basıncın sürdürülmesi, aminoasitlerin endojen kaynağı olması açısından önemlidir. Malnutrisyon, nefrotik sendrom, akut ve kronik inflamasyon, karaciğer sirozu gibi durumlarda düzeyi azalır.

Protein elektroforezinde akut faz reaktanı olarak düzeyleri değişen proteinler buldukları bantlar üzerinden aşağıdaki tabloda listelenmiştir(TABLO 1).

Poliklonal gammapati gamma globulinlerde yaygın bir artış bulunması, çok sayıda plazma hücresi klonunun bazı antijenik uyarılara cevap olarak beraberce immunoglobulin ürettiğini gösterir. Pek çok hastalıkta görülebilir. Mayo klinikte yapılan 148 poliklonal gammapatili hastanın görüldüğü bir retrospektif kohort çalışmada bu hastalardan 130 unda hastalık tespit edildi. Hiçbir hastada myelom yada plazma hücreli hastalık tespit edilmezken bunların; %61inde karaciğer hastalığı, %22sine konnektif bağ dokusu hastalığı, %6sında kronik infeksiyon, %5inde hematolojik hastalık, %3ünde nonhematolojik malignite tespit edilmiştir(Dispenzieri, Gertz, Therneau, & Kyle, 2001).

Serum protein elektroforezinde alfa-1 bandında alfa-1 antitripsin, alfa-1 asit glikoprotein, alfa-1 lipoprotein, alfa-1 fetoprotein bulunur. Alfa-1 antitripsin bu bandın %90'ını oluşturur. Konjenital eksikliğinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantile hepatit oluşur. Alfa-1 asit glikoprotein ise akut faz reaktanıdır. Ağır travma, malignite ve inflamasyonda artmış olarak bulunur. Alfa-1 lipoprotein lipitler için transport görevi görür. Alfa-1 fetoprotein ise temel fetal proteinlerdendir.artmış fetal düzeyleri nöral tüp defektini gösterir. Yetişkinde ise hepatoselüler karsinomda artar.

Serum protein elektroforezinde alfa-2 bandında haptoglobulin, alfa-2 makroglobulin, seruloplazmin bulunur. Haptoglobulin serbest hemoglobulini bağlar ve transportunu sağlar. Akut faz reaktanıdır. Hemoliz durumlarında miktarı azalır. Alfa-2 makroglobulin nefrotik sendromda artarken pankreatit ve prostat kanserinde azalır.

Seruloplazmin bakır metabolizmasında önemli yeri olan proteindir. Wilson hastalığında azalır.

Serum protein elektroforezinde beta bandında transferrin, hemopeksin, beta-lipoprotein, kompleman C3, kompleman C4, fibrinojen, beta-2 mikroglobulin bulunur. Transferrin demir transportunda görev alır. İnflamasyonda azalır. Hemopeksin dolaşımında hemi bağlar. Hemolitik olaylarda azalır. Beta-lipoprotein lipitleri taşımakla görevlidir. Beta-2 mikroglobulin B hücreli tümörlerin izleminde kullanılır. Lökosit ve tumor hücrelerinin yüzeyinde yer alır. Fibrinojen beta ve gamma bölgesi arasında bulunur.

Serum protein elektroforezinde gamma bandında CRP, Ig G, Ig A, Ig M bulunur. IgG'nin monoclonal artışı multipl myeloma ve B hücreli tümörlerde görülür. Ig A'nın monoclonal artışı karaciğer sirozunda izlenir. Ig M'nin monoclonal artışı Waldenström makroglobulinemisinde görülür.

Akut faz reaktanları

	Bulunduğu Fraksiyon	Protein
Pozitif akut faz reaktanları	Alfa-1	Alfa-1 antitripsin Alfa-1 asit glikoprotein
	Alfa-2	Haptoglobin Alfa-2 HS glikoprotein Serüloplazmin
	Beta Beta-gamma	Kompleman 3 Fibrinojen C-Reaktif protein
Negatif akut faz reaktanları	Albümin Beta	Albümin Transferrin

TABLO 1 AKUT FAZ REAKTANLARININ SPE'DE BULUNDUĞU BANTLAR

2.2. SLE PATOGENEZİNDE İMMÜNİTE ve AKUT FAZ REAKTANLARI

Sistemik lupus eritematozus (SLE) kronik, bazen yaşamı tehdit eden, multisistemik bir hastalıktır. Hastalar belirtileri, işaretleri ve laboratuvar bulguları ile geniş bir spektrum ile karşımıza çıkar ve hastalık şiddeti ve organ tutulumuna göre hastalığın prognozu değişkenlik gösterir.

SLE hastalarında çok sayıda immün defekt bulunmaktadır. Bu anormalliklerin etyoloji net olarak bilinmemektedir. Bu immün defektlerin bazıları hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Öncelikli olarak SLE, immün regülasyondaki anormallikten dolayı karşımıza çıkar. Bunun başında self-toleransın kaybı bulunur. Kendi antijenlerine karşı otoimmün yanıt gelişir. Bu otoimmün yanıt hastalığın semptomları ortaya çıkmadan yıllar önce başlar. Hücre yüzeylerindeki self antijenler bağışıklık sistemi tarafından tanınır ve onlara karşı oto antikorlar sentezlenir. Bu hücreler apoptoza gider. İmmün komplekslerin, apoptotik hücrelerin, nekrotik hücrelerin fagositer hücreler tarafından fagosite edilmesinde SLE hastalarında defekt vardır. Bu durum antijenlerin sürekli otoimmüniteyi uyarması anlamına gelir. Kromatin içeren immünkompleksler B hücrelerini kuvvetle stimüle ederler. B hücreler ve plazma hücreleri B hücre aktive edici faktör tarafından uyarılarak çoğalırlar. Poliklonal B hücre aktivasyonu, poliklonal immüoglobulin salınımını sağlar. SLE hastalarında çeşitli self moleküllere veya dokulara karşı 100'ün üstünde otoantikor tanımlanmıştır. Bunlar nükleer ve sitoplazmik proteinlere, yüzey membranına ve fosfolipidlere, kan hücrelerine, endotele, nervöz sistem dokusuna, plazma ve matriks proteinlerine karşı gelişebilir. Sonuç olarak otoantikor salgılayan plazmoblastlar ve hafıza B hücreler oluşur. Tedavi almamış SLE hastalarında bu çoğalma supresör T hücreler ya da anti-idiotipik antikorlar tarafından downregüle edilmezler (Arbuckle et al., 2003; Elkon, 1995; Gerl et al., 2009; Graham & Utz, 2005; Bevrá Hannahs Hahn, 2013; BEVRA H HAHN et al., 2005; Kotzin, 1996; Mountz, Wu, Cheng, & Zhou, 1994; L. E. Munoz et al., 2009; Rahman & Isenberg, 2008; Theofilopoulos, 1995).

İmmün kompleksler dendritik hücreleri aktive ederek tip1 interferon ve TNF-alfa salınımına sebep olurken T hücre aktivasyonu ile interferon gama IL-6, IL-10 ve TGFbeta gibi sitokinlerin salınımına neden olurlar. Oluşan otoantikorların birkısmı doku hasarına yol açar. Anti-ds-DNA antikorlarının lupus nefriti patogenezinde, Ro ve La antikorlarının fetal kalp hastalığında önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematozusda eritrosit, lökosit, lenfosit trombosit gibi hücrelere karşı gelişen antikorlar (anti-eritrosit, anti-lenfosit, anti-lökosit, anti-trombosit antikorlar) hücre yüzey membranına

bağlandığında kompleman aracılığıyla veya antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ile hücre ölümüne ve sitopeniye yol açar. Bu durum klinikte hemolitik anemi,trombositopeniye bağlı hemorajik diyatez ve granüsitopeniye bağlı enfeksiyon riskine neden olur(Garrett-Sinha, John, & Gaffen, 2008; Linker-Israeli et al., 1991; L. Munoz et al., 2005; Rajagopalan et al., 2004; Sherer, Gorstein, Fritzler, & Shoenfeld, 2004; Sheriff, Gaipf, Voll, Kalden, & Herrmann, 2004).

SLE'de inflamatuvar yanıt immün komplekslerin dokularda depolanması ile başlar. Depolanan kompleksler kompleman aktivasyonunu ve inflamatuvar inflamatuvar hücrelerin, reaktif oksijen molekülleri, proinflamatuvar sitokinleri salgılanmasını ve koagülasyon kaskadının aktivasyonunun tetikler. Sonuçta hastalarda vaskülit/vaskülopati, seröz zarların inflamasyonu (perikardit, plörit), cilt lezyonları ve glomerülonefrit gelişebilir. Oluşan endotelial hasar ve antifosfolipid antikorlar ise trombofiliye yatkınlığı artırarak hasar verdikleri endotelin beslediği doku ve organlarda fonksiyon bozukluğuna sebep olur (Arbuckle et al., 2003; Linker-Israeli et al., 1991; Sherer et al., 2004).

Hastalıkta gelişen otoantikorlar nedeniyle coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir.

ESH, aktif hastalık sırasında artar, fakat hastalık aktivitesini net yansıtmayabilir.

CRP, SLE hastalarında genellikle normal bulunmakla birlikte, enfeksiyon, artrit, serozit gibi durumlarda artış gösterir ve hastalık aktivitesi takibinde yararlı olamamaktadır.

2.3. RA'DA İMMÜNİTENİN ROLÜ ve AKUT FAZ REAKTANLARI

RA sinoviyum etkilenir. Hastalığı erken evresinde dokuda ödem, anjiogenezis hakimdir. Sinoviositler çoğalır. Sinoviyumu T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri infiltre eder. B lenfositlerinin patogenezdaki rolü, antijen sunumu yapmak ve otoantikör sentezlemektir. Otoreaktif TH1 hücrelerinin spesifik aktivasyonu ile otoimmün yanıt ortaya çıkar. Aktive olan T hücreleri çeşitli sitokinler salgılayarak diğer inflamatuvar hücrelerin inflamasyona dahil olmasını sağlar ve sinoviyuma hasar verirler. Romatoid faktör, IgG'nin Fc parçasına karşı olarak sentezlenen IgM tipinde bir anti-IgG antikördür. Bu immünkompleksler doku hasarına neden olmaktadır(Klippel, Stone, & White, 2008).

Proinflamatuvar sitokinlerden RA'nın patogenezinde rol oynayan başlıca sitokinler TNF- α ve IL-1 β 'dir. Bu sitokinleri salgılayan hücre makrofajdır. Bu sitokinler sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu, endotelde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kollajen yapımını uyarır. IL-1'in kontrol ettiği proinflamatuvar sitokinlerin RA'lı sinoviyumda arttığı gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar sitokinler kemik ve kıkırdakta hasar oluşmasına neden olurlar. Makrofajlar ve fibroblastlar, romatoid sinoviyumdaki sitokinlerin esas kaynağıdır. Bu hücreler; IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-32, TNF-alfa, GM-CSF ve çeşitli kemokinleri salgırlar. Bu sitokinler parakrin ve otokrin etki ile sinoviyumda inflamasyonu artırır. RA'da antisitokin tedavilerde esas hedefi bu hücreler ve salgıladıkları sitokinler oluştururlar. Sinoviyal intimadaki makrofajlar ve fibroblastlar, inflamasyonu baskılayacak IL-10, TGF-beta, Soluble TNF-alfa reseptörleri, reseptör antagonistleri (IL-1Ra), IL-18 gibi bazı sitokinleri de salgırlar ancak bu sitokinler inflamasyonu baskılayacak düzeyde değildir(Choy & Panayi, 2001).

Romatoid artritli hastalarda, T hücre repertuarı ile ilgili değişiklikler, klonal T hücre topluluklarının bulunmasıdır. Bu durum T hücre Ortak Epitop reseptöründe repertuar daralmasına neden olur ve dolaşımdaki CD4+ T hücrelerinin T hücre reseptörlerinin beta zincirinin dizilimindeki farklılıkta azalma ile sonuçlanır. Bu klonlar T hücrelerinin antijen spesifik uyarı oluştururlar. Bu anormallikler, CD28 ekspresyonuna gerek kalmadan, sitokinlerin salgılanarak otoimmün yanıtı oluştururlar(Liu et al., 1996).

RA'lı hastalarda CD4+ T hücrelerinde CD40L ekspresyonu normale göre daha fazladır. CD40L, CD40 için, glikoprotein reseptörüdür. TNF reseptör ailesindedir. CD40L; B hücreleri, damar endotel hücreleri, monosit, makrofaj, dendritik hücrelerin

yüzeyinde belirginleşirler. CD40, CD4+ T hücre yüzeyindeki CD40L'a bağlanarak T hücre aracılı humoral immün yanıtı başlatır. CD40L taşıyan T hücreleri, CD40 taşıyan fibroblastlarla etkileştiğinde, fibroblastlar çoğalır, diğer inflamatuvar hücreler buraya gelir ve TNF- α sentezlerler. Dendritik hücrelerden IL-2 salınarak, TH1 yanıtı başlar. Bu yanıtın oluşması için de CD40-CD40L etkileşmesi gerekmektedir. RA'de bu etkileşim anahtar rol oynar. Hastalık başladıktan 5-12 yıl sonra bile CD40L ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu durum, T hücre aktivasyonunun şiddetlenmesi ve uzamasına neden olur(MacDonald, Nishioka, Lipsky, & Thomas, 1997).

RA'da yukarıda bahsedilen çok sayıda sitokin salınmasıyla ön planda hücrel immünite aktive olur. Akut faz yanıtının ortaya çıkmasıyla aktif hastalıkta lökositoz, trombositoz, ESH ve CRP'de yükselme, serum protein elektroforezinde alfa1, alfa2 bandındaki akut faz proteinlerinde artış, poliklonal gammopati saptanabilir. Kronik hastalık anemisi hastalığın ortaya çıkışından birkaç ay sonra görülmeye başlar. Felty sendromunda lökopeni, nötropeni, trombositopeni görülebilir.

ESH ve CRP hastalık aktivitesini yansıtır. CRP'nin üstün olduğu konusunda yayınlar bulunmaktadır.

2.4. AKUT FAZ YANITI ve AKUT FAZ REAKTANLARININ İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ

Akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin konsantrasyonundaki değişiklik ve çok sayıda davranışsal, fizyolojik, biyokimyasal ve nutrisyonel değişikliklerle oluşur. Bir akut faz proteinin miktarı kanda %25'ten fazla artarsa pozitif, %25'ten fazla azalırsa negatif akut faz proteini olarak adlandırılır(Morley & Kushner, 1982). Akut faz proteinlerinin miktarları birbirine göre değişkenlik gösterir. Seruloplazmin %50 artarken, CRP, SAA 1000 katına çıkabilir(Gabay & Kushner, 1999).

İnfeksiyon, travma, cerrahi, yanıklar, organ enfarktları, kronik inflamatuvar durumlarda, ileri evre kanserlerde akut faz proteinlerinin miktarı önemli ölçüde artar. Ağır egzersiz, kalp krizi ve doğum esnasında orta derecede yükselme olabilir. Fizyolojik stres ve psikiyatrik bozukluklarda da hafif yükselebilir(Maes et al., 1997). Akut faz proteinleri genelde beraber yükselirler. Ancak farklı patofizyolojik durumlar belirli spesifik stokinlerin salınımına sebep olarak akut faz proteinlerinin farklı oranlarda salgılanmasını sağlayabilir(Gabay & Kushner, 1999).

İnflamatuvar bölgede başlıca sitokin salınımı yapan hücreler makrofaj ve monositlerdir. Ancak birçok sitokin pek çok farklı grup hücreden salgılanır. Bu sitokinler inflamatuvar süreç devam ettiği sürece akut faz proteinlerinin salınımına neden olurlar. İNFLAMASYON ilişkili sitokinlerden bazıları IL-6, IL-1Beta, interferon gama, TGF-beta ve IL-8'dir(Gabay & Kushner, 1999). IL-6 bunların içinde ana stimulatör olarak gösterebileceğimiz sitokindir. Birçok akut faz proteinin artışına sebep olur. Öte yandan IL-6 salınımı inhibe edilen farelerde akut faz yanıtı da inhibe olmakta, fakat bu farelere bakteriyel lipopolisakkarit verildiğinde inflamatuvar stimulus oluşmaktadır. Bu durum lipopolisakkaritin farklı sitokinler üzerinden akut faz yanıtını başlattığını göstermektedir(Fattori et al., 1994). IL-1Beta ile de benzer çalışma yapılmış ve sonuç olarak farklı inflamatuvar uyarıların farklı sitokinler üzerinden akut faz yanıtını ortaya çıkardığı gösterilmiştir(Zheng et al., 1995).

Birçok sitokin, diğer sitokinlerin ve onların reseptörleri üzerine de regülatuar etki gösterirler. Örneğin, RA'da TNF-alfa, IL-1 üretimini stimüle etmektedir. (Feldmann, Brennan, & Maini, 1996).

Bütün sitokinler geniş bir sinyal ağının bir parçasıdır. Bir hücrenin tek bir sitokine maruz kalması söz konusu olamaz. Sitokinler hücrelerde, bir diğer sitokini inhibe ederek

yada ekspresyonunu artırarak, çeşitli hormonlar salgılatarak, sitokin reseptörünü antagonize ederek etki ederler. Sitokinlerin kombinasyonu inhibitör yada sinerjistik etki oluşturabilirler(Andrzej Mackiewicz, Speroff, Ganapathi, & Kushner, 1991). Bazı modellerde CRP ve SAA'nın salınımı için IL-6 ve IL-1 yada TNF-alfa'dan birisine ihtiyaç duyulmaktadır. Fibrinojen ise IL-6 tarafından indüklenirken, IL-1, TNF-alfa, TGF-beta tarafından inhibe edilmektedir(Andrzej Mackiewicz et al., 1991). IL-4, diğer sitokinlerin etkisiyle akut faz proteinlerinin üretimini inhibe edebilmektedir. Glukokortikoidler sitokin salınımını stimüle ederek akut faz proteinlerinin artışına sebep olurlar(Baumann, Richards, & Gauldie, 1987). İnsülin ise bazı akut faz proteinlerinin salınımını azaltabilmektedir(Campos, Wang, Koj, & Baumann, 1994).

Ateş de nöroendokrin bir değişiklik olarak akut faz yanıtının bir parçasıdır. Birçok sitokin ateşi tetikler. Ancak subdiyafragmatik vagotomi sonrası intraperitoneal lipopolisakkarit enjeksiyonu ateşe sebep olmamıştır. Bu durum febril yanıtta nöral iletimin de etkili olduğunu göstermektedir(Goldbach, Roth, & Zeisberger, 1997). Nöroendokrin bitakım değişiklikler de sitokinler üzerinde etkilidir. Hipotalamus hipofiz adrenal aksı bunlardan biridir. Kortikotropin releasing hormon ve kortikotropin sonuçtakortizol salınımını sağlar. IL-6'nın arginin vazopressin üretimini tetiklemesi sonucu bazı inflamatuvar durumlarda hiponatremi gelişebilmektedir. (Gabay & Kushner, 1999)

Anoreksia, somnolans ve letarji gibi davranışsal değişiklikler de sitokinler tarafından indüklenir. İnflamasyon olan bölgedeki sitokinler nöral ileti sonucu anoreksiyaya neden olur. Plazma leptin düzeyi inflamasyon sırasında artar ve anoreksiyayı tetikler. Bu artış inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlere adipositlerin verdiği cevap olarak değerlendirilir(Gabay & Kushner, 1999).

İnflamasyon ilişkili sitokinler eritropoietine eritroid öncüllerin yanıtını azaltarak, makrafoajlardan demir mobilizasyonunu azaltarak, eritropoietinin salınımını azaltarak etki gösterir. (Means, 1995) IL-6 trombositozisi tetikler (Zeidler et al., 1992). Sonuç olarak ciddi kronik inflamasyon durumunda kaşeksi, kilo kaybı, iskelet kısı miktarında azalma, yağ dokusunda azalma, kemik kitlesinde azalma meydana gelir.

İnflamasyon ilişkili sitokinler karaciğerden indüklenebilir nitrik oksit sentetaz, manganez superoksit dismutaz, mikrozomal heme oksijenaz salınmasına neden olur. IL-1beta ve TNF-alfa hepatositlerde büyüme hormonu reseptörü üretimini ve insülin-like growth faktör-1 yanıtını azaltırlar(Thissen & Verniers, 1997).

Birçok akut faz proteini kompleman sistemini aktive eder. Kompleman sistemi aktivasyonu ile kemotaksis, plazma proteinlerinin eksudasyonu, infeksiyöz ajan ya da hasarlı hücrenin opsonizasyonu sağlanır. İnflamatuvar yanıtla granulosit koloni stimüle edici faktör de artar kemik iliğini indükler. Matur granulositlerin kana geçişini sağlar.

Diğer taraftan bazı akut faz proteinleri antiinflamatuvar etki gösterir. Örneğin haptoglobulin ve hemopeksin aktif oksijen radikallerine karşı hücreleri korur. Alfa1-proteaz inhibitörü ve alfa1-antikimotripsin proteolitik enzimleri inhibe eder ve superoksit anyonların üretimini durdurur. Haptoglobulin anjiogenezisi indüklerken, fibrinojen endotelial hücre adezyonu, çoğalması ve doku tamirine katkıda bulunur(Cid et al., 1993; Kilpatrick et al., 1992).

Negatif akut faz reaktanlarının plazmada azalmasının akut faz yanıtına ne gibi yararı olduğu net bilinmemektedir. Diğer gerekli olan akut faz proteinlerinin üretimi için bu proteinlerin üretimi azalıyor olabilir veya vücut savunması için bu proteinlere ihtiyaç olmayabilir. Transtiretin bir negatif akut faz reaktandır. Monosit ve endotel hücrelerden IL-1 salınımını inhibe ederler. Bu açıdan bakıldığında bu proteinin plazmada azalması proinflamatuvar görev üstlendiğini gösterebilir(Borish et al., 1992).

Akut faz yanıtının faydalı etkileri bulunmaktadır. Somnolans ile vücudun enerji ihtiyacını azaltarak inflamatuvar sürece ek enerji sağlayabilir. Ateş, immüniteyi tetikleyerek ve hücre membranı stabilize ederek etki eder. Glukokortikoidler, ciddi hastalık sırasında hemodinamik stabiliteyi sağlar ve çeşitli ağırlı uyaranlara immün ve inflamatuvar yanıtı regüle eder. Plazma lipitlerindeki artış hasarlı hücre membranlarının tamirinde önemlidir. Ayrıca toksik lipopolisakkaritleri bağlayarak miktarını azaltırlar. Metalloproteinaz-1 metalloproteinlerin yıkıcı etkilerini antagonize eder(Gabay & Kushner, 1999).

İnflamasyon ilişkili akut faz yanıtı tamamen yararlı değildir. Septik şokta olduğu gibi aşırı sitokin salınımı ölümcül olabilir(Bone, 1996).

2.5. AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Anemi ve hipoalbuminemi inflamasyon sırasında sıkça karşılaştığımız bir durumdur. Diğer akut faz proteinlerindeki değişiklik ise hastalığın tanısını koyduraktan ziyade bize inflamatuvar süreç hakkında bilgi verir. Aktif inflamasyon ve normal durumu birbirinden ayırdığı için hastalarda ölçümü yararlı olmaktadır. Örneğin CRP'nin RA'da olduğu gibi bazı hastalıklarda ölçümü hastalığın aktivitesi hakkında bilgi vermektedir (Van Leeuwen et al., 1994). Bazı yayınlarda SAA'nın inflamatuvar yanıtı göstermede CRP'ye üstün olduğu belirtilse de genelde birbirine paralellik gösterirler (Malle & De Beer, 1996).

Akut faz yanıtını değerlendirmede klinikte en çok kullanılan parametreler ESH ve CRP'dir. ESH en çok fibrinojenden olmak üzere pek çok duruma bağlı olarak değişebilir. CRP'nin ise ESH'ye göre bazı avantajları mevcuttur. ESH plazma akut faz reaktan miktarının indirekt göstergesidir ancak eritrosit şekillerinden, diğer plazma proteinleri ve immünglobulinlerden etkilenir. CRP inflamatuvar durumda ESH'den daha hızlı yükselir. Anormal değer aralığı CRP'de ESH'ye göre daha geniştir. CRP eğer 100 mg/lt'nin üzerinde ise %80-85'e kadar bakteriyel enfeksiyon lehine düşünülebilir (Morley & Kushner, 1982).

SLE hastalarında CRP'nin yüksekliği ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olmaması bu test için bir istisna oluşturmaktadır. SLE hastalarında aktif hastalık esnasında CRP ve SAA'da anlamlı oranda yükseklik olmamaktadır (Pepys, Lanham, & De Beer, 1982). Aktif lupus seroziti ve kronik sinovit durumunda ise CRP yükselebilmektedir (Moutsopoulos, Mavridis, Acritidis, & Avgerinos, 1983).

CRP'nin 10mg/lt'nin altındaki değerlerinin önemsiz olduğunu bildirilmektedir (Morley & Kushner, 1982). Osteoartritli ve progresif eklem hasarı olan hastalarda CRP 10mg/lt'nin altında bulunabilmektedir. Bu durum bu bozuklukta inflamasyona eşlik eden başka veriler olabileceğini göstermektedir. Hafif yükselmiş CRP seviyeleri bulunan normal popülasyonda subklinik koroner arter hastalığı bulunabilmekte ve yıllar içinde hastalık ortaya çıkabilmektedir (Haverkate, Thompson, Pyke, Gallimore, & Group, 1997). Bu veri bize CRP'nin düşük derecede inflamasyonu gösterdiğini yada kendisinin proinflamatuvar veya protrombotik etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Akut faz yanıtı defansif ve adaptif özellikleriyle normal homeostatic mekanizmanın yerini alan önemli bir patofizyolojik mekanizmadır. Bu değişikliklerin işlevleri son derece değişken ve çeşitlidir. Bazı sitokinler inflamatuvar süreci başlatıp sürdürülmesine

katılırken, diğerlerinin modüle etmek gibi veya adaptif rolleri vardır(Gabay & Kushner, 1999)

Akut faz testleri (ESH ve CRP) belli bir hastalığa özgü değildir vücuttaki inflamasyonu gösterir. CRP, ESH'ye göre inflamasyon durumunda daha hızlı yükselir ve inflamasyon durumu bitince daha hızlı normale döner. Bu nedenle CRP ESH'ye göre daha üstündür.

Akut faz testleri inflamatuvar kronik hastalıkların izleminde yararlıdır. Bakteriye enfeksiyonlarda verilen antibiyotiğe yanıtı değerlendirmede yardımcıdır.

Akut faz proteinleri RA'nın aktivitesini monitörize etmekte kullanılır. Diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırma da kullanılamaz. (Otterness, 1994). Hastalığı monitörize etmede CRP, ESH'den daha faydalıdır (Cohick et al., 1994).

Polimiyaljiya romatika (PMR) ESH'yi en fazla yükselten hastalıklardan biri olmakla birlikte bu hastaların %7-20'sinde ESH normal bulunur(Helfgott & Kieval, 1996). PMR'li hastalarda ESH, hastalık aktivitesini değerlendirmede ve kortikosteroid dozunu ayarlama da yardımcıdır(Weyand, Fulbright, Evans, Hunder, & Goronzy, 1999). PMR'li hastalarda CRP'nin ESH'den daha duyarlı bir test olduğu da bildirilmiştir(Cantini et al., 2000).

Aktif SLE'li bazı hastalarda ESH çok yüksek değerlere ulaşmasına karşın CRP normal bulunabilir. Ancak SLE'li hastalarda enfeksiyon durumunda ya da perikardit, plörit gibi serozit tablosunda ESH ve CRP beraber yükselebilir (Pepys et al., 1982).

Osteoartrit inflamatuvar bir romatizmal hastalık olarak görülmemesine rağmen bu hastalarda da CRP yükselebilir(Sowers et al., 2002). Osteoartritteki CRP yüksekliği hastalığıdaki ağrının şiddeti ile koreledir (Stürmer, Brenner, Koenig, & Günther, 2004).

Akut faz proteinleri özellikle yüksek duyarlılıkta ölçülen CRP, inflamatuvar hastalıkların tanısında, ayırıcı tanısında, takibinde ve bazı hastalıkların riskinin belirlenmesinde yol gösterici olması bakımından önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2013-Mayıs 2016 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bölümünde takip edilen ve Romatoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Bu çalışmada romatolojik tanı almış kronik inflamasyonu bulunan hastalarda akut faz reaktanlarının birbiriyle korelasyonu, akut faz cevabından bağımsız eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, poliklonal gammapatili olan ve olmayan hastalardaki akut faz yanıtı değerlendirildi.

Çalışmaya romatolojik tanısı bulunan 103'ü kadın toplam 124 hasta alındı. Çalışmada, tedavi değişikliği yapılmadan alınmış kan örneklerinden çalışılmış hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, protein elektroforezi değerleri kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların akut atakta olup olmaması gözetilmedi. Kesitsel bir çalışma şeklinde yapıldı.

Ağustos 2013-Mayıs 2016 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji bölümüne başvuran (servis ya da poliklinik) kronik inflamatuvar hastalığı bulunan hastaların dosyaları ve laboratuvar sonuçlarından yaş, tanısı, kullandığı ilaçları, beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, protein elektroforezindeki bantları kaydedildi. Hastalar eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, Lökosit, Hg, Plt, spe'de albumin, alfa1, alfa2, beta ve gama bandının düzeylerine göre (düşük, normal, yüksek olacak şekilde) gruplanarak değerlendirildi. SLE ve RA tanısı bulunan hastaların verileri birbiriyle ve diğer hastalarla karşılaştırıldı.

Çalışmamızda ESH için normal aralık üst sınırı olarak kadın hastalar için $(yaş+10)/2$, erkekler için $yaş/2$ kabul edildi. CRP'nin üst sınırı 10 mg/lt kabul edildi. Fibrinojen üst sınırı 400 mg/dl kabul edildi. Serum protein elektroforezi normal aralıkları alfa1 bandı için %2,2-4,6, alfa2 bandı için %8,2-12,5, beta bandı için %7,2-14,2, gamma bandı için %11,5-18,6, albumin bandı için alt sınır %55,8 kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde; sayısal değişkenler ise ortalama±ss şeklinde tablolar halinde sunuldu. Normal dağılıma uyan değişkenler için grup karşılaştırmaları parametrik yöntemler ile yapıldı. İki

bağımsız grup karşılaştırması için Student t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla Ki-Kare analiz yöntemi tercih edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi içinse Spearman's Rhokorelasyon katsayıları ve ilgili p değerleri hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için, N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 10.06.2016 tarihli **2016/588** karar sayılı onayı alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 52'si RA, 24'ü SLE, 11'i SJÖGREN ve 37'si da diğer romatolojik hastalıklar olmak üzere toplam 124 hasta alındı.

RA hastalarının 34'ünde ESH yüksek, 25'inde CRP yüksek, 48'inde hipoalbuminemi, 11'inde lokositoz, 9'unda trombositoz, 1'inde lökopeni, 1'inde trombositopeni, 15'inde anemi ve 32'sinde hiperfibrinojenemi vardı. Spe'de alfa1 bandı 14 hastada yüksek, alfa2 bandı 15 hastada yüksek ve 10 hastada düşük, beta bandı 30 hastada yüksek ve 31 hastada poliklonal gammapati vardı.

SLE hastalarının 13'ünde ESH yüksek, 5'inde CRP yüksek, 23'ünde hipoalbuminemi, 2'sinde lokositoz, 2'sinde trombositoz, 5'inde lökopeni, 1'inde trombositopeni, 9'unda anemi ve 3'ünde hiperfibrinojenemi saptandı. Spe'de alfa1 bandı 2 hastada yüksek, alfa2 bandı 1 hastada yüksek ve 10 hastada düşük, beta bandı 9 hastada yüksek ve hastaların 20'sinde poliklonal gammapati tespit edildi.

Sjögren hastalarının 8'inde ESH yüksek, 2'sinde CRP yüksek, 11'inde hipoalbuminemi, 1'inde lokositoz, 3'ünde anemi ve 5'ünde hiperfibrinojenemi saptandı. Spe'de alfa2 bandı 1 hastada yüksek, beta bandı 7 hastada yüksek ve hastaların 10'unda poliklonal gammapati tespit edildi.

Diğer 37 hastanın 22'sinde ESH yüksek, 16'sında CRP yüksek, 31'inde hipoalbuminemi, 10'unda lokositoz, 13'ünde anemi ve 20'sinde hiperfibrinojenemi saptandı. Spe'de alfa1 bandı 8 hastada yüksek, alfa2 bandı 12 hastada yüksek, beta bandı 35 hastada yüksek ve hastaların 19'unda poliklonal gammapati tespit edildi.

Hasta gruplarındaki akut faz reaksiyonları tablo 2'de verildi.

SLE ve RA hastaları karşılaştırıldığında; ESH her iki grupta benzer olmasına karşın, fibrinojen ($p<0.01$) ve CRP'nin ($p=0.02$) RA hastalarında, poliklonal gammapatinin de ($p=0.041$) SLE hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. (Tablo 2)

SLE+Sjögren ile RA hastaları karşılaştırıldığında ESH yönünden iki grup arasında fark görülmezken, CRP ($p=0,006$), fibrinojen ($p<0,001$), alfa1 bandı ($p=0,008$) ve alfa2 bandı ($p=0,004$) yüksekliğinin RA tanılı grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Poliklonal gamapati ise SLE+Sjögren hastalarında anlamlı derecede yüksekti ($p=0.007$). (Tablo 3)

	RA	SLE	Sjögren	Diğer Hastalar
HASTA SAYISI K/E	42/10	22/2	10/1	29/8
ESH YÜKSEK	34/52	13/24	8/11	22/37
CRP YÜKSEK	25/52	5/24	2/11	16/37
HİPERFİBRİNOJENEMİ	32/52	3/24	5/11	20/37
ALFA1 BANDI YÜKSEK	14/52	2/24	0/11	8/37
ALFA2 BANDI YÜKSEK	15/52	1/24	1/11	12/37
BETA BANDI YÜKSEK	30/52	9/24	7/11	35/37
POLİKLONAL GAMAPATİ	31/52	20/24	10/11	19/37
LÖKOSİTOZ	11/52	2/24	1/11	10/37
TROMBOSİTOZ	9/52	2/24	1/11	6/37
ANEMİ	15/52	9/24	3/11	13/37
HİPOALBUMİNEMİ	48/52	23/24	11/11	31/37

TABLO 2 HASTA GRUPLARINDAKİ AKUT FAZ REAKSİYONLARI

	RA	SLE	P =	SLE+SJÖGREN	P =
HASTA SAYISI E/K	10/42	2/22		3/32	
ESH YÜKSEK	34/52	13/24	0,352	21/35	0,610
CRP YÜKSEK	25/52	5/24	0,020	7/35	0,006
HİPERFİBRİNOJENEMİ	32/52	3/24	0,000	8/35	0,000
ALFA1 BANDI YÜKSEK	14/52	2/24	0,049	2/35	0,008
ALFA2 BANDI YÜKSEK	15/52	1/24	0,006	2/35	0,004
BETA BANDI YÜKSEK	30/52	9/24	NS	16/35	NS
POLİKLONAL GAMMAPATİ	31/52	20/24	0,034	30/35	0,007
LÖKOSİTOZ	11/52	2/24	NS	3/35	NS
TROMBOSİTOZ	9/52	2/24	NS	3/35	NS
ANEMİ	15/52	9/24	NS	12/35	NS
HİPOALBUMİNEMİ	48/52	23/24	NS	34/35	NS

**TABLO 3 RA İLE SLE VE RA İLE SLE+SJÖGREN HASTALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

SLE tanılı 24 hasta ile diğer 100 hastanın değerleri karşılaştırıldı.

SLE hastalarındaki ortalama ESH (36,41 mm/sa) ile diğer hastaların ortalama ESH (44,67 mm/sa) arasında fark olmamasına rağmen (p=0,186). SLE hastalarının ortalama CRP (9,56 mg/lt) değeri diğer hastalardakinden (22,17 mg/lt) anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,017). CRP; SLE tanılı 24 hastanın 5'inde yüksek iken, Diğer 100 hastanın 43'ünde yüksek bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,038). Fibrinojenin, SLE tanısı bulunan hastalardaki ortalaması 362,33 mg/dl diğer hastaların ortalaması 434,95 mg/dl olarak hesaplanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,026). Lökosit'nin, SLE tanısı bulunan hastalardaki ortalaması $6,42 \cdot 10^3/\text{ul}$ diğer hastaların ortalaması $8,04 \cdot 10^3/\text{ul}$ olarak hesaplanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,014). SLE tanılı 5 hastada lökopeni bulunurken, diğer hastalarda 2 hastada lökopeni bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,003). Spe'de gama bandının, SLE tanısı bulunan hastalardaki ortalaması %23,59 diğer hastaların ortalaması %20,49 olarak hesaplanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(0,018). Poliklonal gammopati SLE tanılı 24 hastanın 20'sinde mevcutken, diğer 100 hastanın 60'ında tespit edildi ve SLE'de poliklonal gammopati istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0,024) yüksek bulundu.

SLE ile diğer hastaların karşılaştırılması tablo 4'te özetlenmiştir.

ESH yüksek CRP normal SLE+Sjögren tanılı 14 hasta ile ESH ve CRP normal olan diğer 21 hasta ile karşılaştırıldığında fibrinojen, lökositöz, anemi, trombositopeni sayıları ve Spe alfa1, alfa2, beta bant yüzdeleri açısından fark bulunmazken, poliklonal gammopati (p=0,001) ve hipoalbuminemi (p=0,012) SLE+Sjögren tanılı grupta yüksek bulunmuştur.

	SLE (24 HASTA)	DİĞER TÜM HASTALAR	P=
ESH	36,41±32,27	44,67±26,04	0,186
CRP	9,56±16,31	22,17±39,49	0,017
FİBRİNOJEN	362,33±96,43	434,95±135,92	0,026
LÖKOSİT	6,42±2,6	8,04±3,46	0,014
HGB	12,43±1,8	12,5±1,52	0,402
TROMBOSİT	274,54±97,64	312,34±103,46	0,101
ALBUMİN BANDI	50,04±4,34	49,51±5,23	0,442
ALFA1 BANDI	3,4±1,43	3,92±1,23	0,075
ALFA2 BANDI	8,77±2,75	10,76±3,05	0,004
BETA BANDI	13,68±2,62	14,59±2,46	0,114
GAMMA BANDI	23,59±5,56	20,49±5,7	0,018

TABLO 4 SLE İLE DİĞER HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

ESH YÜKSEK	RA	SLE	SJÖGREN
HASTA SAYISI	34	13	7
CRP YÜKSEK	18	5	1
HİPOALBUMİNEMİ	33	13	7
POLİKLONAL GAMMAPATİ	22	11	7
LOKOSİTOZ-	7-0	1-3	0-1
TROMBOSİTOZ-	7-0	1-0	0-0
ANEMİ	10	6	2
HİPERFİBRİNOJENEMİ	25	3	4
BETA BANDI YÜKSEK	18	4	4
ALFA1 BANDI	8	2	0
ALFA2 BANDI	12	1	0

TABLO 5 ESH YÜKSEK HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Sedimentasyonu yüksek olan hastalar CRP'si normal ve yüksek olarak ikiye ayrılıp inflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında, CRP'si yüksek olanların CRP'si normal olanlara göre; lökosit ve trombosit sayılarında artış, alfa 2 bant yüzdesi ve fibrinojen düzeyinde artış, buna karşın albumin bant yüzdesinde azalma görüldü. bu durum CRP'si yüksek olan hastalardaki sedimentasyon yüksekliğine akut inflamasyon esnasındaki faz proteinlerinin neden olduğunu göstermektedir. Bu iki grup poliklonal gammapati yönünden karşılaştırıldığında; CRP'si normal sedimentasyonu yüksek olan hastalarda poliklonal gammapati yüzdesinin anlamlı derecede fazla olduğu görülmektedir. Bu durum CRP'si normal olan hastalardaki sedimentasyon yüksekliğine poliklonal gammapatinin katkısını düşündürmektedir. (Tablo 6-7)

CRP'si yüksek hastalar ESH yüksek ve normal olarak ikiye ayrılıp karşılaştırıldıklarında; alfa1, alfa2, beta ve gama bandında, fibrinojen, lökosit, trombosit değerleri arasında ise iki grup arası anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 6-7)

ESH yüksek CRP normal grupla ESH normal CRP yüksek grup karşılaştırıldığında ise fibrinojen, plt ve lökosit değerlerinin ESH normal CRP yüksek grubunun ESH yüksek CRP normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Spe'de gama bandının ise ESH yüksek CRP normal grubunun ESH normal CRP yüksek gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. (Tablo 6-7)

Hastaların inflamasyon parametrelerinin birbiriyle korelasyonu incelendi.

Sedimentasyon gama bandıyla orta kuvvette doğrusal bir ilişki gösterirken($p<0,001$), CRP ve fibrinojenin poliklonal gammapati ile korele olmadığı görüldü. ESH, CRP ve fibrinojen aralarında kuvvetli doğrusal ilişki bulundu($p<0,001$).

ESH yüksek 34 RA hastası ile sedim yüksek 20 SLE+Sjögren hastası karşılaştırıldığında hiperfibrinojeneminin RA hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,005$) görüldü. Bu durum SLE+Sjögren hastalarındaki sed yüksekliğinin fibrinojen yüksekliği ile korele olmadığını göstermektedir. (Tablo 5)

	SYCY-SNCN	SYCY-SYCN	SYCY-SNCY	SNCN-SYCN	SNCN-SNCY	SYCN-SNCY
FİBRİNOJEN	0,000*	0,000*	0,162-	0,000*	0,000*	0,026*
LÖKOSİT	0,026*	0,000*	0,213-	0,137-	0,014*	0,002*
HGB	0,000*	0,113-	0,018*	0,001*	0,555-	0,092-
PLT	0,001*	0,000*	0,358-	0,831-	0,053-	0,030*
ALBUMİN	0,000*	0,039*	0,012*	0,000*	0,175-	0,090-
ALFA1	0,094-	NS	NS	NS	NS	NS
ALFA2	0,000*	0,000*	0,180-	0,323-	0,179-	0,492-
BETA	0,891-	NS	NS	NS	NS	NS
GAMMA	0,732-	0,013*	0,499-	0,011*	0,669-	0,034*

SY:ESH YÜKSEK; SN:ESH NORMAL; CY:CRP YÜKSEK; CN: CRP NORMAL

TABLO 6 ESH VE CRP PARAMETRELERİNE GÖRE HASTALARIN GRUPLANARAK KARŞILAŞTIRILMASI

	SYCY	SNCN	SYCN	SNCY
ESH	60±21,0	14±9,2	59±19,5	24±9
CRP	45±44,7	3±1,8	4±2,8	45±63,5
FİB.	534±140,9	325±75,7	389±76,7	470±113,7
LÖKOSİT	9±3,8	7±2,3	6±2,4	10±5,1
HGB	12±1,6	13±1,5	12±1,2	13±1,3
PLT	371±126	270±83,5	269±66,9	329±71,2
ALBUMİN	47±5	53±4	49±3,9	51±4,3
ALFA1	4±1,7	3±0,9	4±0,9	4±1,6
ALFA2	12±3,2	9±2,6	10±2,5	11±3,6
BETA	14±2,7	15±2,6	14±2,3	14±2,8
GAMMA	20±4,6	20±5,1	24±6,8	19±5

TABLO 7 ESH VE CRP PARAMETRELERİNE GÖRE HASTA GRUPLARININ ORTALAMA VE STD SAPMA DEĞERLERİ

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, SLE+Sjögren ile RA hastalarının sedimantasyon değerleri arasında fark görülmezken CRP, fibrinojen, alfa1 ve alfa2 bandındaki artış RA hastalarında belirgindi. Buna karşın poliklonal gammapatiyi SLE+Sjögren grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk. Bu durum SLE+sjögren grubundaki sedimantasyon yüksekliğine poliklonal gammapatinin sebep olduğunu göstermektedir. Buna karşın RA hastalarındaki sedimantasyon yüksekliği ise bu hastalardaki artmış fibrinojenden dolayıdır.

SLE hastaları ile diğer 100 hastayı karşılaştırdığımızda gruplar arasında sedimantasyon değerleri bakımından fark bulmadık. CRP ve fibrinojen değerinin, lökosit sayısının ise SLE grubunda daha az olduğu saptadık. Bu bulgular SLE hastalarındaki akut faz proteinlerindeki artışın ve lökositozun diğer hastalardaki kadar belirgin olmadığını ve bu yüzden de SLE'deki sedimantasyon artışının poliklonal gammapatiden kaynaklandığını göstermektedir. Sedimantasyonu yüksek CRP'si normal 14 SLE+Sjögren hastası ile sedimantasyonu ve CRP'si normal diğer gruplardaki 21 hastayı karşılaştırdığımızda fibrinojen ve hgb düzeyinde, lökosit ve trombosit sayısında ve alfa1, alfa2 bandı düzeylerinde farklılık görmedik. Buna karşın SLE+Sjögren grubundaki belirgin poliklonal gammapati varlığı bu gruptaki sedimantasyon yüksekliğine neden olduğunu düşündürdü.

RA hastalarındaki fibrinojen artışına CRP, alfa1, alfa2 bandındaki akut faz proteinlerindeki artış da eşlik etmektedir. Buna karşın SLE hastalarında CRP'nin artmamasının yanı sıra fibrinojen, alfa1, alfa2 bandındaki akut faz proteinleri de artmamaktadır. Sedimantasyonu yüksek 34 RA hastası ile 20 SLE+Sjögren hastası hiperfibrinojenemi yönünden karşılaştırdığımızda, hiperfibrinojeneminin RA'lı hastalarda belirgin derecede fazla olduğu gördük. Bu durum SLE+Sjögren hastalarındaki sedimantasyon yüksekliğinin hiperfibrinojenemiden ziyade poliklonal gammapatiden kaynaklandığını göstermektedir.

Sedimantasyonu yüksek olan hastaları CRP'si yüksek ve normal olarak iki gruba ayırıp, grupları karşılaştırdığımızda CRP'si yüksek olanlarda fibrinojen düzeyinde artış, lökosit, trombosit sayılarındaki artış ve alfa2 bandındaki artış CRP'si normal olanlara göre belirgin derecede fazla bulduk. Buna karşın sedimantasyon yüksek, CRP'si normal olan gruptaki hastaların poliklonal gammapati durumunu, ESH ve CRP'si yüksek gruptan anlamlı derecede yüksek bulduk. Bu durum da sedimantasyonu yüksek CRP normal

gruptaki sedimentasyon yüksekliğinin poliklonal gammapatiye bağı olduğunu düşündürdü.

CRP'si yüksek hastalar sedimentasyonu yüksek ve normal olarak iki gruba ayrılıp karşılaştırdığımızda alfa1, alfa2, beta, gamma bandında, fibrinojen, lökosit ve trombosit değerleri açısından gruplar arasında fark saptamadık. Bu durum CRP yüksekliğinin akut faz yanıtını göstermede sedimentasyona göre üstünlüğünü gösterir.

Hastalardaki akut faz yanıtı parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında sedimentasyon serum protein elektroforezindeki gamma bandıyla orta kuvvette doğrusal korelasyon gösterirken CRP ve fibrinojen bu ilişkiyi göstermemektedir. Bu durumda sedimentasyon yüksekliğine poliklonal gammapatinin yol açtığını göstermektedir.

Literatüre bakıldığında akut inflamasyonu başlatan durumun başta IL-6 olmak üzere IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGF-beta, IL-8 gibi bazı sitokinlerin olduğu belirtilmektedir Akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçişte de IL-6'nın rol oynadığı belirtilmektedir. IL-6; MCP-1 sekresyonunu sağlanması, anjioproliferasyon ve T hücrelerinde antiapoptotik etkileriyle mononuclear hücre birikimine sebep olur. Bu durum IL-6 seviyelerinin artması ve kronik inflamatuvar proliferasyonu amplifikasyonuna sebep olur. Plasmasitosis ve RA hastalarının sinovyal hücrelerindeki hiperplazi kronik inflamatuvar proliferasyonun tipik örneğini oluşturur. IL-6 seviyeleri bir çok inflamatuvar hastalıkta yükselmektedir. RA'da sinovyal sıvıdaki IL-6 düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon bulunmaktadır. SLE hastalarında IL-6 düzeylerinde yükselme olmasına karşın bu duruma CRP yüksekliği eşlik etmemektedir. (Gabay Cem 2006).

Tezimizdeki SLE+Sjogren hastalarındaki sedimentasyon yüksek olup CRP'nin düşük olması Cem Gabay'ın derlemesindeki SLE hastalarında IL-6 düzeylerinde yükselmeye karşın CRP'nin yükselmemesi ile örtüşmektedir. Bizim düşüncemiz SLE hastalarında RA hastalarından farklı olarak humoral immunité önemli bir rol oynamaktadır. Tezimizde SLE hastalarında sedimentasyon artışına CRP yüksekliğinin eşlik etmediği gibi fibrinojen düzeyinin yükselmemesi, lökositöz, trombositöz görülmemesi, elektroforezdeki alfa1, alfa2 bandında artış olmaması da bu fikrimizi desteklemektedir. Literatürde SLE hastalarında CRP düzeylerinin de sıklıkla yükseldiğinden fakat bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisinin belirsiz olduğu bilinmektedir. CRP yüksekliğinin sıklıkla aktif enfeksiyon, serosit ,kardiovasküler risk ,CRP gen

kodlanmasındaki poliformizmi ile açıklanabileceği söylenmektedir(BERTOLI, Vila, Reveille, & Alarcon, 2008; Bertouch, Roberts-Thompson, Feng, & Bradley, 1983; Firooz et al., 2011; Morrow, Isenberg, Parry, & Snaith, 1980; Ter Borg, Horst, Limburg, Van Rijswijk, & Kallenberg, 1990). Literatürde SLE 'de CRP düzeylerinin yükselmemesinin; interferon alphanın IL-6 dan CRP üretimini inhibe etmesine bağlı olduğunu iddia eden yayınlar da bulunmaktadır.(Kushner 2008) Fakat biz SLE hastalarında CRP düzeylerinin yükselmemesinin interferon alpha üzerinden IL-6 inhibisyonu veya CRP gen poliporfizmi ile ilişkili olduğunu düşünmemekteyiz. Çünkü SLE olan bir hastanın aktif enfeksiyon, serositi olduğu zaman CRP nin yükseldiğini görmekteyiz. Burda CRP değerlerinin aktif enfeksiyonda ve serositte yükselmesinin nedeni hücrel immüitenin aktif hale gelmesinden dolayıdır.

RA tanılı hastalarda ESH, CRP, fibrinojen ile hastalık aktivitesinin korelasyonuna bakılan bir çalışmada CRP ve fibrinojen ile hastalık aktivitesi arasında kuvvetli korelasyon varken ESH ile bulunamamıştır. Çalışmada fibrinojenin ESH'den üstün olabileceği belirtilmiştir(Arvidson N. G. 2002) Çalışmamızda RA tanılı hastalarda ESH, CRP, fibrinojenin birbirine eşlik ettiğini görmekteyiz. Ancak sedimantasyonu normal hastalarda CRP ve fibrinojene bakıldığında fibrinojenin CRP'ye eşlik ettiğini gördük. Sonuç olarak bizim çalışmamız da Arvidson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklemektedir.

RA tipik olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır. TNF alpha ,IL-1,IL-6 RA patogenezinde en önemli sitokinlerdir.Çalışmamızda CRP, fibrinojen, alfa1 ve alfa2 bandındaki artış hücrel immüitenin RA'da aktif olduğunu göstermektedir.

SLE hastalarında humoral immunitenin , RA hastalarında ise hücrel immunitenin etkin rol oynaması hastalıkların tedavisinde de büyük rol oynamaktadır.RA hastalarında TNF- α inhibitörlerine oldukça iyi yanıt alınırken, SLE hastalarında TNF- α inhibitörlerinin yeri bulunmamaktadır. Aksine RA hastalarına TNF- α inhibitörleri verildiği zaman hastaların bir kısmında ilaca bağlı lupus gelişebilmektedir. SLE tedavisinde ise humoral immuniteye yönelik B hücrelerini hedef alan tedaviler ön plandadır. Rituksimab B hücrelerini azaltan şimerik monoklonal antikordur. Belimumab B hücre yaşama faktörünü inhibe eden insan monoklonal antikordur.

6. SONUÇ

1. SLE ve Sjögren hastalarında humoral immunité, RA hastalarında ise hücresele immunité hastalıkların patogenezinde etkin rol oynar.
2. SLE ve Sjögren hastalarında ESH yüksekliğine CRP, fibrinojen, alfa1, alfa2 bandı yüksekliği eşlik etmemekte ve bu hastalarda ESH yüksekliğini poliklonal gammapati yapmaktadır.
3. RA hastalarında ESH yüksekliğine CRP, fibrinojen, alfa1, alfa2 bandı yüksekliği eşlik etmekte ve başta fibrinojen olmak üzere yükselmesine katkıda bulunmaktadır.
4. Romatolojik hastalarda ESH poliklonal gammapatiyle korelasyon göstermektedir. CRP ve fibrinojen ise poliklonal gammapatiyle korelasyon göstermemektedir.
5. SLE ve Sjögren hastalarında CRP'nin normallığı, CRP'nin üretimi ile ilgili patolojilerin aksine hücresele immünite aktivitesinin düşüklüğüne bağılı olabilir.
6. CRP yüksekliği akut faz yanıtını göstermede ESH'ye göre üstündür.
7. SLE hastalarında humoral immunitenin , RA hastalarında ise hücresele immunitenin etkin rol oynaması nedeniyle RA hastalarında TNF- α inhibitörlerine oldukça iyi yanıt alınırken, SLE hastalarında TNF- α inhibitörlerinin yeri bulunmamaktadır.
8. ESH normal hastalarda CRP ve fibrinojene bakıldığında fibrinojenin CRP'ye eşlik etmesi, fibrinojenin ESH'ye göre akut faz yanıtını göstermede üstün olabileceğini gösterir.

7. KAYNAKLAR

1. Arbuclle, M. R., McClain, M. T., Rubertone, M. V., Scofield, R. H., Dennis, G. J., James, J. A., & Harley, J. B. (2003). Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 349(16), 1526-1533.
2. Balci, B., Tinaztepe, K., Yilmaz, E., Guçer, Ş., Ozen, S., Topaloğlu, R., . . . Bakkaloğlu, A. (2002). MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(11), 1921-1923.
3. Ballou, S. P., & Lozanski, G. (1992). Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*, 4(5), 361-368.
4. Baumann, H., Richards, C., & Gauldie, J. (1987). Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin 1, and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells. *The Journal of Immunology*, 139(12), 4122-4128.
5. Bedell, S. E., & Bush, B. T. (1985). Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *The American journal of medicine*, 78(6), 1001-1009.
6. BERTOLI, A., Vila, L. M., Reveille, J. D., & Alarcon, G. S. (2008). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage. *The Journal of rheumatology*, 35(12), 2355-2358.
7. Bertouch, J., Roberts-Thompson, P., Feng, P., & Bradley, J. (1983). C-reactive protein and serological indices of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 42(6), 655-658.
8. Bhakdi, S., Torzewski, M., Klouche, M., & Hemmes, M. (1999). Complement and atherogenesis binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(10), 2348-2354.
9. Bone, R. C. (1996). Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical care medicine*, 24(1), 163-172.
10. Borish, L., King, M. S., Mascali, J. J., Johnson, S., Coll, B., & Rosenwasser, L. J. (1992). Transthyretin is an inhibitor of monocyte and endothelial cell interleukin-1 production. *Inflammation*, 16(5), 471-484.
11. Campos, S. P., Wang, Y., Koj, A., & Baumann, H. (1994). Insulin cooperates with IL-1 in regulating expression of α 1-acid glycoprotein gene in rat hepatoma cells. *Cytokine*, 6(5), 485-492.
12. Cantini, F., Salvarani, C., Olivieri, I., Macchioni, L., Ranzi, A., Niccoli, L., . . . Boiardi, L. (2000). *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study*. Paper presented at the Seminars in arthritis and rheumatism.
13. Cathcart, E. S., Shirahama, T., & Cohen, A. S. (1967). Isolation and identification of a plasma component of amyloid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 147(2), 392-393.
14. Cermak, J., Key, N. S., Bach, R. R., Balla, J., Jacob, H. S., & Vercellotti, G. M. (1993). C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*, 82(2), 513-520.
15. Choy, E. H., & Panayi, G. S. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 344(12), 907-916.
16. Cid, M. C., Grant, D. S., Hoffman, G. S., Auerbach, R., Fauci, A. S., & Kleinman, H. K. (1993). Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *Journal of Clinical Investigation*, 91(3), 977.
17. Cohick, C. B., Furst, D. E., Quagliata, S., Corcoran, K. A., Steere, K. J., Yager, J. G., & Lindsley, H. B. (1994). Analysis of elevated serum interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: correlation with erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 123(5), 721-727.
18. De Beer, F., Hind, C., Fox, K., Allan, R., Maseri, A., & Pepys, M. (1982). Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *British heart journal*, 47(3), 239-243.
19. Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Therneau, T. M., & Kyle, R. A. (2001). *Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
20. Doğanavşargil, E., & Gümüşdiş, G. (2003). Romatolojik hastalıkların tanısında laboratuvar yöntemleri. *Klinik Romatoloji El Kitabı*, 117-118.
21. Elkon, K. (1995). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, 7(5), 384-388.

22. Fattori, E., Cappelletti, M., Costa, P., Sellitto, C., Cantoni, L., Carelli, M., . . . Poli, V. (1994). Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*, 180(4), 1243-1250.
23. Feldmann, M., Brennan, F. M., & Maini, R. N. (1996). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology*, 14(1), 397-440.
24. Firooz, N., Albert, D., Wallace, D., Ishimori, M., Berel, D., & Weisman, M. (2011). High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(6), 588-597.
25. Fleishmann, K. (2004). Top Medical stories of 2003 High sensitivity C-reactive protein tests. Ready for widespread use. *Journal Watch*, 24, 5-6.
26. Fröhlich, M., Sund, M., Thorand, B., Hutchinson, W. L., Pepys, M. B., & Koenig, W. (2002). Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clinical Chemistry*, 48(3), 575-577.
27. Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448-454.
28. Gabay, C., Smith, M., Eidlen, D., & Arend, W. P. (1997). Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *Journal of Clinical Investigation*, 99(12), 2930.
29. Garcia-Moll, X., Zouridakis, E., Cole, D., & Kaski, J. (2000). C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *European heart journal*, 21(19), 1598-1606.
30. Garrett-Sinha, L. A., John, S., & Gaffen, S. L. (2008). IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, 20(5), 519-525.
31. Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., & Baumann, H. (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(20), 7251-7255.
32. Gerl, V., Lischka, A., Panne, D., Großmann, P., Berthold, R., Hoyer, B. F., . . . Jacobi, A. (2009). Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis111021.
33. Gershov, D., Kim, S., Brot, N., & Elkon, K. B. (2000). C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response implications for systemic autoimmunity. *The Journal of experimental medicine*, 192(9), 1353-1364.
34. Goldbach, J.-M., Roth, J., & Zeisberger, E. (1997). Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 272(2), R675-R681.
35. Graham, K. L., & Utz, P. J. (2005). Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, 17(5), 513-517.
36. Griselli, M., Herbert, J., Hutchinson, W., Taylor, K., Sohail, M., Krausz, T., & Pepys, M. (1999). C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *The Journal of experimental medicine*, 190(12), 1733-1740.
37. Groothuis, G., Limburg, P., ten Duis, H., Moshage, H., Hoekstra, H., Bijzet, J., & Zwaveling, J. (2000). Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*, 28, 458-461.
38. Guzel, S., Andican, G., Seven, A., Aslan, M., Bolayirli, M., Guzel, E. C., & Hamuryudan, V. (2012). Acute phase response and oxidative stress status in familial Mediterranean fever (FMF). *Modern rheumatology*, 22(3), 431-437.
39. Hahn, B. H. (2013). Belimumab for systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 368(16), 1528-1535.
40. HAHN, B. H., EBLING, F., SINGH, R. R., SINGH, R. P., KARPOUZAS, G., & CAVA, A. (2005). Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1051(1), 433-441.
41. Haverkate, E., Thompson, S. G., Pyke, S. D., Gallimore, J. R., & Group, M. B. P. (1997). Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *The Lancet*, 349(9050), 462-466.
42. Helfgott, S. M., & Kieval, R. I. (1996). Polymyalgia rheumatica in patients with a normal erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis & Rheumatism*, 39(2), 304-307.
43. Hutchinson, W. L., Koenig, W., Fröhlich, M., Sund, M., Lowe, G. D., & Pepys, M. B. (2000). Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clinical Chemistry*, 46(7), 934-938.

44. Ike, R., & Arnold, W. (1996). Specialized procedures in the management of patients with rheumatic diseases. *Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders*, 1455-1459.
45. Ikeda, U., Takahashi, M., & Shimada, K. (2003). C-reactive protein directly inhibits nitric oxide production by cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 42(5), 607-611.
46. Jarva, H., Jokiranta, T. S., Hellwage, J., Zipfel, P. F., & Meri, S. (1999). Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting the complement inhibitory activity of factor H by an interaction with short consensus repeat domains 7 and 8–11. *The Journal of Immunology*, 163(7), 3957-3962.
47. Jones, S. A., Novick, D., Horiuchi, S., Yamamoto, N., Szalai, A. J., & Fuller, G. M. (1999). C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *The Journal of experimental medicine*, 189(3), 599-604.
48. Jurado, R. L. (2001). Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clinical infectious diseases*, 33(4), 548-549.
49. Kilpatrick, L., McCawley, L., Nachiappan, V., Greer, W., Majumdar, S., Korchak, H., & Douglas, S. (1992). Alpha-1-antichymotrypsin inhibits the NADPH oxidase-enzyme complex in phorbol ester-stimulated neutrophil membranes. *The Journal of Immunology*, 149(9), 3059-3065.
50. Klippel, J. H., Stone, J. H., & White, P. H. (2008). *Primer on the rheumatic diseases*: Springer Science & Business Media.
51. Kotzin, B. L. (1996). Systemic Lupus Erythematosus. *Cell*, 85(3), 303-306. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81108-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81108-3)
52. Kushner, I. (1982). The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), 39-48.
53. Kushner, I., & Samols, D. (2011). Oswald Avery and the pneumococcus.
54. Linker-Israeli, M., Deans, R., Wallace, D., Prehn, J., Ozeri-Chen, T., & Klinenberg, J. (1991). Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *The Journal of Immunology*, 147(1), 117-123.
55. Liu, M. F., Kohsaka, H., Sakurai, H., Azuma, M., Okumura, K., Saito, I., & Miyasaka, N. (1996). The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis & Rheumatism*, 39(1), 110-114.
56. Livneh, A. (2006). [Amyloidosis of familial Mediterranean fever (FMF)--insights to FMF phenotype II]. *Harefuah*, 145(10), 743-745, 782.
57. Loyer, P., Ilyin, G., Razzak, Z. A., Banchereau, J., Dezier, J.-F., Campion, J.-P., . . . Guillouzo, A. (1993). Interleukin 4 inhibits the production of some acute phase proteins by human hepatocytes in primary culture. *FEBS letters*, 336(2), 215-220.
58. MacDonald, K., Nishioka, Y., Lipsky, P. E., & Thomas, R. (1997). Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, 100(9), 2404.
59. MacGregor, A. J., Gallimore, J. R., Spector, T. D., & Pepys, M. B. (2004). Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid A protein: a comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clinical Chemistry*, 50(1), 130-134.
60. Mackiewicz, A., Schooltink, H., Heinrich, P., & Rose-John, S. (1992). Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *The Journal of Immunology*, 149(6), 2021-2027.
61. Mackiewicz, A., Speroff, T., Ganapathi, M. K., & Kushner, I. (1991). Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *The Journal of Immunology*, 146(9), 3032-3037.
62. Maes, M., Delange, J., Ranjan, R., Meltzer, H. Y., Desnyder, R., Cooremans, W., & Scharpé, S. (1997). Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry research*, 66(1), 1-11.
63. Malle, E., & De Beer, F. (1996). Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *European journal of clinical investigation*, 26(6), 427-435.
64. Means, R. T. (1995). Pathogenesis of the anemia of chronic disease: A cytokine mediated anemia. *Stem cells*, 13(1), 32-37.
65. Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N., Price, N., Dinges, D. F., & Mullington, J. M. (2001). Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical Chemistry*, 47(3), 426-430.
66. Morley, J. J., & Kushner, I. (1982). Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), 406-418.
67. Morrow, W., Isenberg, D., Parry, H., & Snaith, M. (1980). C-reactive protein in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 8(4), 599-604.

68. Moshage, H., Janssen, J., Franssen, J., Hafkenscheid, J., & Yap, S. (1987). Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 79(6), 1635.
69. Mountz, J. D., Wu, J., Cheng, J., & Zhou, T. (1994). Autoimmune disease. A problem of defective apoptosis. *Arthritis & Rheumatism*, 37(10), 1415-1420.
70. Moutsopoulos, H., Mavridis, A., Acritidis, N., & Avgerinos, P. (1983). High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 1(1), 53.
71. Munoz, L., Gaipf, U., Franz, S., Sheriff, A., Voll, R., Kalden, J., & Herrmann, M. (2005). SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology*, 44(9), 1101-1107.
72. Munoz, L. E., Janko, C., Grossmayer, G. E., Frey, B., Voll, R. E., Kern, P., . . . Herrmann, M. (2009). Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 60(6), 1733-1742.
73. Narkates, A. J., & Volanakis, J. E. (1982). C-reactive protein binding specificities: artificial and natural phospholipid bilayers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), 172-182.
74. Nemeth, E., Valore, E. V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., & Ganz, T. (2003). Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 101(7), 2461-2463.
75. Otterness, I. G. (1994). *The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis*. Paper presented at the Seminars in arthritis and rheumatism.
76. Pasceri, V., Chang, J., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2001). Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*, 103(21), 2531-2534.
77. Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102(18), 2165-2168.
78. Pepys, M., Lanham, J., & De Beer, F. (1982). C-reactive protein in SLE. *Clinics in rheumatic diseases*, 8(1), 91-103.
79. Pepys, M., Rowe, I., & Baltz, M. (1984). C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *International review of experimental pathology*, 27, 83-111.
80. Rahman, A., & Isenberg, D. A. (2008). Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 358(9), 929.
81. Rajagopalan, S., Somers, E. C., Brook, R. D., Kehrer, C., Pfenninger, D., Lewis, E., . . . McCune, W. J. (2004). Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*, 103(10), 3677-3683.
82. Roberts, W. L., Moulton, L., Law, T. C., Farrow, G., Cooper-Anderson, M., Savory, J., & Rifai, N. (2001). Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clinical Chemistry*, 47(3), 418-425.
83. Schultz, D. R., & Arnold, P. I. (1990). *Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, a 1-acid glycoprotein, and fibrinogen*. Paper presented at the Seminars in arthritis and rheumatism.
84. Sherer, Y., Gorstein, A., Fritzler, M. J., & Shoenfeld, Y. (2004). *Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients*. Paper presented at the Seminars in arthritis and rheumatism.
85. Sheriff, A., Gaipf, U. S., Voll, R. E., Kalden, J. R., & Herrmann, M. (2004). Apoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 30(3), 505-527.
86. Sowers, M., Jannausch, M., Stein, E., Jamadar, D., Hochberg, M., & Lachance, L. (2002). C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 10(8), 595-601.
87. SOX, H. C., & Liang, M. H. (1986). Diagnostic decision: the erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Annals of internal medicine*, 104(4), 515-523.
88. Stürmer, T., Brenner, H., Koenig, W., & Günther, K. (2004). Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(2), 200-205.
89. Szalai, A., McCrory, M., Cooper, G., Wu, J., & Kimberly, R. (2002). Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes and immunity*, 3(1), 14-19.
90. Ter Borg, E., Horst, G., Limburg, P., Van Rijswijk, M., & Kallenberg, C. (1990). C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *The Journal of rheumatology*, 17(12), 1642-1648.
91. Theofilopoulos, A. N. (1995). The basis of autoimmunity: Part I Mechanisms of aberrant self-recognition. *Immunology today*, 16(2), 90-98.

92. Thissen, J.-P., & Verniers, J. (1997). Inhibition by Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α of the Insulin-Like Growth Factor I Messenger Ribonucleic Acid Response to Growth Hormone in Rat Hepatocyte Primary Culture I. *Endocrinology*, 138(3), 1078-1084.
93. Tillett, W. S., & Francis, T. (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of experimental medicine*, 52(4), 561-571.
94. Van Leeuwen, M., Van der Heijde, D., Van Rijswijk, M., Houtman, P., Van Riel, P., Van de Putte, L., & Limburg, P. (1994). Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *The Journal of rheumatology*, 21(3), 425-429.
95. Verma, S., Li, S.-H., Badiwala, M. V., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Li, R.-K., . . . Mickle, D. A. (2002). Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 105(16), 1890-1896.
96. Vigushin, D. M., Pepys, M. B., & Hawkins, P. N. (1993). Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 91(4), 1351.
97. Volanakis, J. E. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*, 38(2), 189-197.
98. Volanakis, J. E., & Wirtz, K. W. (1979). Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers.
99. Wener, M. H., Daum, P. R., & McQuillan, G. M. (2000). The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *The Journal of rheumatology*, 27(10), 2351-2359.
100. Weyand, C. M., Fulbright, J. W., Evans, J. M., Hunder, G. G., & Goronzy, J. J. (1999). Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Archives of internal medicine*, 159(6), 577-584.
101. Xia, D., & Samols, D. (1997). Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(6), 2575-2580.
102. Zeidler, C., Kanz, L., Hurkuck, F., Rittmann, K., Wildfang, I., Kadoya, T., . . . Welte, K. (1992). In vivo effects of interleukin-6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates [see comments]. *Blood*, 80(11), 2740-2745.
103. Zheng, H., Fletcher, D., Kozak, W., Jiang, M., Hofmann, K. J., Corn, C. A., . . . Shaw, A. (1995). Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 β -deficient mice. *Immunity*, 3(1), 9-19.
104. Zwaka, T. P., Hombach, V., & Torzewski, J. (2001). C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis. *Circulation*, 103(9), 1194-1197.