

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSDA PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX AND DISEASE ACITIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE**Reyhan BİLİCİ SALMAN¹, Şeminur HAZNEDAROĞLU²**ÖZET**

AMAÇ: Periferik kandaki serum albümin seviyesi ve lenfosit sayısı ile hesaplanan ve hastaların immün-beslenme durumu yansıtan prognostik nutrisyon indeksi (PNI) ile Türkiye'deki SLE hastalarında hastalık aktivitesi (SLEDAI-2K) arasındaki ilişkiyi göstermeyi ve PNI'nın hastalık aktivitesinin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: PNI, 156 SLE hastasında aşağıdaki formüle göre hesaplandı: $10 \times \text{serum albümin değeri (g/dL)} + 0.005 \times \text{periferik lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$. PNI ile laboratuvar değişkenleri arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Laboratuvar ve klinik değişkenler ile SLE Hastalık Aktivite İndeksi-2000 (SLEDAI-2 K) arasındaki ilişkiyi göstermek için lojistik regresyon analizleri yapıldı.

BULGULAR: 79'u hastalık aktivitesi yüksek (SLEDAI-2K>10) ve 77'si hastalık aktivitesi düşük toplam 156 SLE hastası çalışmaya alındı. Yüksek hastalık aktivitesine sahip SLE hastalarının medyan PNI' sı, hastalık aktivitesi düşük olanlar ile kıyaslandığında daha düşük saptanmıştır (38'e karşı 42, $p < 0.001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PNI' nin aktif SLE' nin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermiştir. Spearman analizi, PNI' nin SLEDAI-2 K, komplemanlar, anti-dsDNA, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

SONUÇ: PNI, SLE aktivitesinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir.

Anahtar sözcükler: Sistemik lupus eritematozus, SLEDAI-2K, hastalık aktivitesi, prognostik nutrisyon indeksi

ABSTRACT

AIM: The prognostic nutritional index (PNI), which includes serum albumin level and total lymphocyte count in the peripheral blood, is as an index that essentially reflects the immunonutritional status of the patients. We investigate the role of PNI with SLEDAI-2K as an independent predictor of active disease in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in Turkey.

MATERIAL AND METHOD: PNI was calculated in 156 SLE patients according to the following formula: $10 \times \text{serum albumin value (g/dL)} + 0.005 \times \text{peripheral lymphocyte count (/mm}^3\text{)}$. Spearman correlation analysis was used for analyzing correlations between PNI and laboratory variables. Logistic regression analyses were performed to assess the relationship between laboratory and clinical variables and SLE Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2 K).

RESULTS: Seventy-nine patients were defined as active SLE (SLEDAI-2K>10) and 77 as inactive SLE. Patients with active SLE have lower median PNI than those with inactive SLE (38 vs. 42, $p < 0.001$). Multivariable logistic regression analysis showed PNI as an independent predictor of active SLE. Spearman analysis revealed that PNI was significantly correlated with SLEDAI-2 K, complements, anti-dsDNA, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein.

CONCLUSION: PNI may be useful for assessing SLE activity.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, SLEDAI-2K, disease activity, prognostic nutritional index

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Romatoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2021 / April 2021

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2021 / June 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Reyhan BİLİCİ SALMAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Romatoloji Ünitesi, 06110, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 554 947 01 43 E-posta: reyhan.emrahsalman@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Reyhan BİLİCİ SALMAN (ORCID:0000-0002-2523-1695),

Şeminur HAZNEDAROĞLU (ORCID : 0000-0003-3929-6884)

E-posta: semninur@yahoo.com

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (kabul tarihi:21.09.2020 karar no: 639) kabul edilmiş ve Helsinki Bildirgesinde ileri sürülen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) otoantikör üretimi ve immün kompleks ilişkili doku hasarı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (1). SLE' nin en belirgin özelliği beyin, kalp, akciğer, böbrek ve periferik sinir sistemi olmak üzere major organ tutulumuyla ilerlemesi ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olmasıdır (2). Günümüzde halen SLE' nin patogenezi netleştirilememiş ve immün modülatör ilaçlar gelişmesini sağlamak için çok çaba sarfedilmekte ama buna rağmen standart bir tedavi ile uzun süreli remisyon sağlanamamaktadır. Bunun sonucunda bir grup hastada sık relaps görülmektedir. Tedavi modalitelerine ek olarak SLE' de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde çeşitli endeksler önerilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanları British Isles Lupus Assessment Group index 2004, Systemic Lupus Activity Measure- Revised, European Consensus Lupus Activity Measurements ve SLE Disease Activity-2000 (SLEDAI-2K). Ancak bu endekslerin uygulayan kişiden kişiye farklılık göstermesi ve fazladan iş yükü oluşturması nedeniyle günlük klinik uygulamada kullanımı sınırlıdır (3). SLE hastalık aktivitesini doğru bir şekilde değerlendirmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Prognostik nutrisyon indeksi (PNI), ilk olarak Onodera ve ark. tarafından periferik kanda albümin seviyesi ve toplam lenfosit esas alınarak hesaplanmıştır (4). PNI başlangıçta iyi beslenemeyen gastrointestinal kanserlerinde mortalite ve perioperatif komplikasyonu tahmin etmek için geliştirilmesine rağmen (5-7), sonradan yapılan çalışmalarda PNI' nin birçok kanser hastasında tedaviye yanıt ve uzun dönem prognoz ile korele olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, PNI hastaların immünnutrisyonel durumunu yansıtan bir parametre olarak da kabul edilmiştir (7, 8). Serum albümini, iyi bilinen bir akut faz reaktan proteindir ve sistemik inflamasyon ile negatif korelasyonu mevcuttur. Ayrıca lenfopeni SLE, başta olmak üzere romatoid artrit, primer Sjögren sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda yaygın görülen bir durumdur (9). Yapılan çalışmalarda SLE hastalarında hastalık aktivitesi ile serum albümini ve lenfosit sayısı ters korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (10-12). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında aktif olan grupta, inaktif olan ve kontrol grubuna göre PNI indeksi daha düşük saptanmıştır. Çoklu regresyon analizi yapıldığında ise PNI Behçet hastalık aktivasyonu tahmin etmede bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir (13). Buradan yola çıkarak SLE hastalarında her ziyarette istenilen serum albümin ve lenfosit sayısı ile hesaplanan PNI' ye göre hastalık aktivitesini tahmin edebilir. Bu çalışma Türkiye'deki SLE hastalarında PNI ve hastalık aktivitesini araştıran ilk çalışma olup, bu çalışmada amacımız aktif SLE' li hastalarda PNI' nin SLEDAI-2K ile olan ilişkisini incelemek ve hastalık aktivitesinin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ağustos 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği' ne ayaktan başvuran SLE hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya 2012 Systemic Lupus International Collabora-

ting Clinics (SLICC) sınıflama kriterlerine göre SLE kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri kaydedildikten sonra hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), serum albümini ve lenfosit sayısı gibi laboratuvar verileri kaydedilmiştir. SLEDAI-2K' nin laboratuvar değişkenleri olan beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, trombosit (PLT) sayısı, anti-dsDNA, komplemanlar (C3, C4) ve idrar protein / kreatinin (P / Cr) oranı da istenilmiştir. Ayrıca SLE ile ilgili klinik değişkenleri olan cilt döküntüsü, fotosensitivite, oral ülser, artrit, serozit ve nefritin yanı sıra nörolojik, hematolojik ve immünolojik bozukluklar açısından hastalar değerlendirilmiş olup kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir. SLE' li hastalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için SLEDAI-2K skoru kullanılmıştır. Malignite, enfeksiyon, SLE dışındaki otoimmün hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı veya serum albümin ve lenfosit sayısını etkileyebilen hematolojik hastalıklar olması durumunda hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Aktif SLE, SLEDAI-2K değeri >10 olarak alınmıştır (14). PNI ise, $10 \times \text{serum albümin değeri (g/dL)} + 0,005 \text{ periferik lenfosit sayısı (/ mm}^3\text{)}$ formülüne göre hesaplandı (4). Bu çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (kabul tarihi:21.09.2020 karar no: 639) kabul edilmiş ve Helsinki Bildirgesinde ileri sürülen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortanca (çeyrekler arası aralık) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. SLE hastalarının PNI ve SLEDAI-2K, ESR, CRP, C3, C4 ve Anti-dsDNA değerleri ile ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile incelenmiştir. Bu çalışmada SLE aktivasyonu SLEDAI-2K ile belirlendiğinden, SLE aktivasyonu riskini artıran faktörlerin tespitinde lojistik regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunanlardan hemoglobin, ESR, kreatinin, albümin, lenfosit sayısı, Anti-dsDNA, C3, C4, malar raş, oral ülser, serozit, nefrit ve PNI çok değişkenli analizde tekrar değerlendirildi. ESR ile CRP korele bulunduğu için CRP, nörolojik tutulumda ise vaka sayısının azlığından dolayı güven aralığının çok geniş olması nedeniyle model uyumunu bozacağı düşüncesiyle nörolojik tutulum varlığı çok değişkenli analize katılmadı. Aktif olan ve olmayan SLE hastaları arasında ayırım yapabilmek için PNI' de ideal cut-off değeri ROC eğrisi ve Yound indeksi (Sensitivite+Spesifite-1) kullanılarak hesaplandı.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların temel zellikleri **Tablo 1**'de sunulmaktadır. Hastaların ortanca yaşı 38 idi ve 146'sı (%93,6) kadındı. Ortanca hastalık süreleri 120 aydı. Hastaların 79'u (%50,6) yüksek hastalık aktivitesine sahipken 77'sinin (%49,4) düşük hastalık aktivitesi vardı. Gruplar yaş ve hastalık süresi olarak birbirine benzer iken; hastalık aktivitesi düşük olan grupta kadınlar daha fazlaydı. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise hastalık aktivitesi yüksek olan grupta ortanca ESR, CRP, kreatinin düzeyi hastalık aktivitesi düşük olan gruba kıyasla daha yüksekken, ortanca hemoglobın, albümin ve lenfosit düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır. SLEDAI-2 K'nin laboratuvar değişkenlerinden C3, C4, WBC düzeyi hastalık aktivitesi yüksek olanlarda ortanca hastalık aktivitesi düşük olan gruba kıyasla daha düşükken,

ortanca anti-dsDNA düzeyi ise daha yüksek bulunmuştur. SLEDAI-2K'nın klinik değişkenlerinden oral ülser, hematolojik ve immünolojik bozukluklar dışında kalanlar hastalık aktivitesi yüksek olan grupta daha sık gözlendi. SLEDAI-2K ortanca düzeyi tüm hastalarda 12 iken, hastalık aktivitesi yüksek olan grupta 18 olup düşük olan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

SLE'li hastalarda hastalık aktivitesi yüksek olan grupta ortanca PNI hastalık aktivitesi düşük olan gruba kıyasla daha düşük saptandı (38,0 – 42,0 ve $p < 0.001$) (**Tablo 1**).

Hastalık aktivitesi yüksek olan 73 kişinin 51'inin (%69,8) nefriti vardı. Hastalık aktivitesi yüksek ve nefriti olanların PNI değeri hastalık aktivitesi yüksek olup nefriti olmayanlara göre daha düşük saptandı (ortanca 33,0 – 42,0 ve $p = 0,001$) (**şekil 1**).

Tablo 1. Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda, hastalık aktivitesi yüksek ve düşük olanların özelliklerinin karşılaştırılması

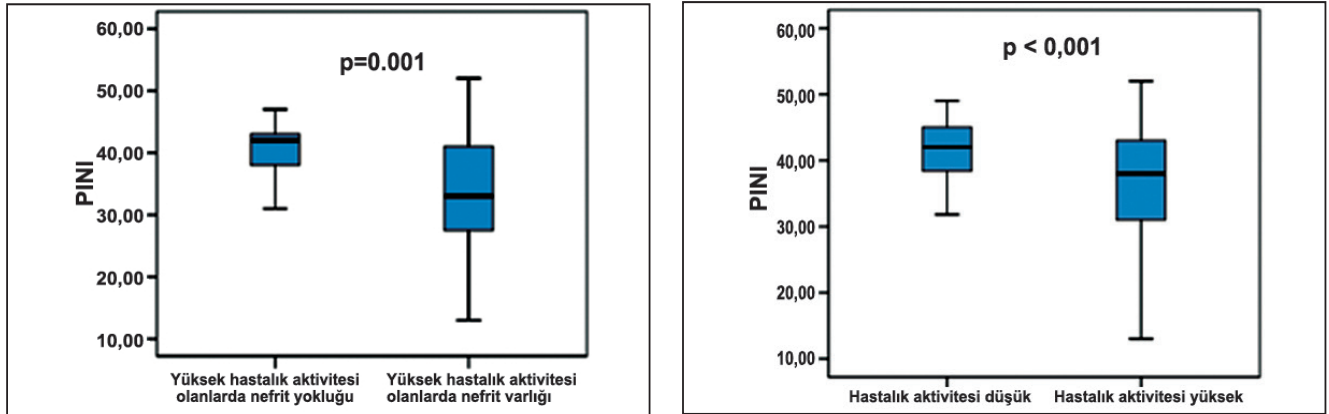
	Toplam n=156	Hastalık aktivitesi yüksek n=79	Hastalık aktivitesi düşük n=77	P
Demografik zellikler				
Yaş, yıl	38(30-46,5)	38(30-45,2)	38(31-47)	0,51
Kadın cinsiyet	146(93,6)	70(88,6)	76(98,7)	0,01
Hastalık süresi, ay	120(60-168)	120(60-171)	96(60-156)	0,24
Hgb g/dL	12,0(10,8-13,3)	11,3(9,6-13,0)	12,5(11,6-13,5)	<0,001
ESH mm/saat	38,0(19,5-62,5)	53(30-72,2)	28(15-40)	<0,001
CRP mg/L	8,1(2,6-22,7)	11,8(3,6-29,6)	3,9(2,4-12,7)	0,004
Kreatinin mg/dL	0,68(0,57-0,77)	0,70(0,58-0,87)	0,65(0,55-0,71)	0,01
AST IU/L	20,4(17-29)	21(17-36,5)	20(16,9-26)	0,22
ALT IU/L	17(12-27,7)	17(11,7-30,7)	18(12,9-27)	0,89
Albumin g/dL	4,1(3,5-4,4)	3,8(2,9-4,3)	4,2(3,8-4,5)	<0,001
Lenfosit sayısı, μ L	1,4(0,89-1,81)	1,18(0,75-1,60)	1,60(1,10-2,07)	<0,001
SLEDAI-2K Değişkenleri				
Anti-dsDNA IU/ μ L	228(100-559,9)	283(122,6-669,9)	155(100-333,9)	0,005
Kompleman 3, mg/dL	80,5(56,7-102,5)	68,5(44-90,9)	89,8(71,7-110)	<0,001
Kompleman 4, mg/dL	12,6(8,4-17,5)	11,4(6,2-15,4)	14,1(10,9-19,1)	0,001
WBC sayısı, μ L	5,8(4,6-7,2)	5,7(3,9-7,0)	6,2(4,8-7,7)	0,05
PLT sayısı, x1000/ μ L	230(164,5-281)	221,9(155,5-303)	230(191,8-175,6)	0,78
Malar raş	75(48,1)	45(57)	30(39)	0,02
Oral lser	96(61,5)	47(59,5)	49(63,6)	0,48
Artrit	89(57,1)	51(57,3)	38(49,4)	0,05
Serozit	17(10,9)	14(17,7)	3(3,9)	0,006
Nefrit	58(42,3)	51(69,9)	7(10,9)	<0,001
Nörolojik bozukluk	19(12,2)	18(22,8)	1(1,3)	<0,001
Hematolojik bozukluk	34(21,8)	21(26,6)	13(16,9)	0,14
İmmünolojik bozukluk	142(91)	74(93,7)	68(88,3)	0,24
PNI	41(35,5-44)	38(29,3-43)	42(38,4-45)	<0,001

Tabloda değerler medyan (eyrekler arası aralık) ya da sayı (%) olarak sunulmuştur.

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz; WBC: beyaz küre hücresi;

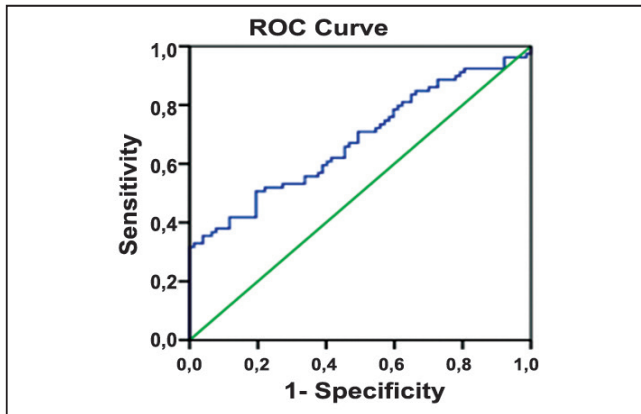
PLT: trombosit hücresi; Hgb: hemoglobın

SLEDAI-2 K: SLE Hastalık Aktivite İndeksi 2000; PNI: prognostik nutrisyonel indeks



Şekil 1. PNI'nın hastalık aktivitesi yüksek ve düşük olan SLE'lilerde ve yüksek hastalık aktivitesi varlığında nefrit olup olmamasına göre karşılaştırılması PNI: Prognostik nutrisyonel indeks

Hastalık aktivitesi yüksek olan ve olmayan SLE arasında ayırım yapmak için ROC eğrisini kullanarak PNI için ideal cut-off değeri 41,0 olarak belirlenmiştir (EAA: 0.67 olup, %95 güven aralığı 0,59-0,76 ve $p < 0,001$). Sensitivitesi 0,60, spesifitesi 0,61 ve + Likelihood ratio (LR) 1,52'dir (Şekil 2).



Şekil 2. SLE'li hastalık aktivitesi yüksek hastalarda prognostik nutrisyonel indeksin ROC eğrisi

Laboratuvar ve klinik parametreleri kullanarak hastalık aktivitesi yüksek olan SLE hastalarını belirlemek için lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde hemoglobün, albümin, lenfosit, C3, C4 ve PNI hastalık aktivasyonu ile ters korele iken; ESH, CRP, kreatinin, anti-dsDNA, malar raş, oral ülser, serozit, nefrit ve PNI korele bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise malar raş, oral ülser, nefrit ve PNI yüksek hastalık aktivitesinin bağımsız prediktörleri olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). Ayrıca SLEDAI-2K'nın laboratuvar değişkenlerinden olan Anti-dsDNA, C3 ve C4 ile PNI arasında korelasyon katsayıları sırasıyla 0,28,-0,34,-0,41 ve p değerleri hepsinin $< 0,001$ 'dir. ESR ve CRP ile PNI arasında korelasyon katsayıları sırasıyla 0,38,0,18 ve p değerleri sırası ile $< 0,001$ ve 0,02 dir (Şekil 3).

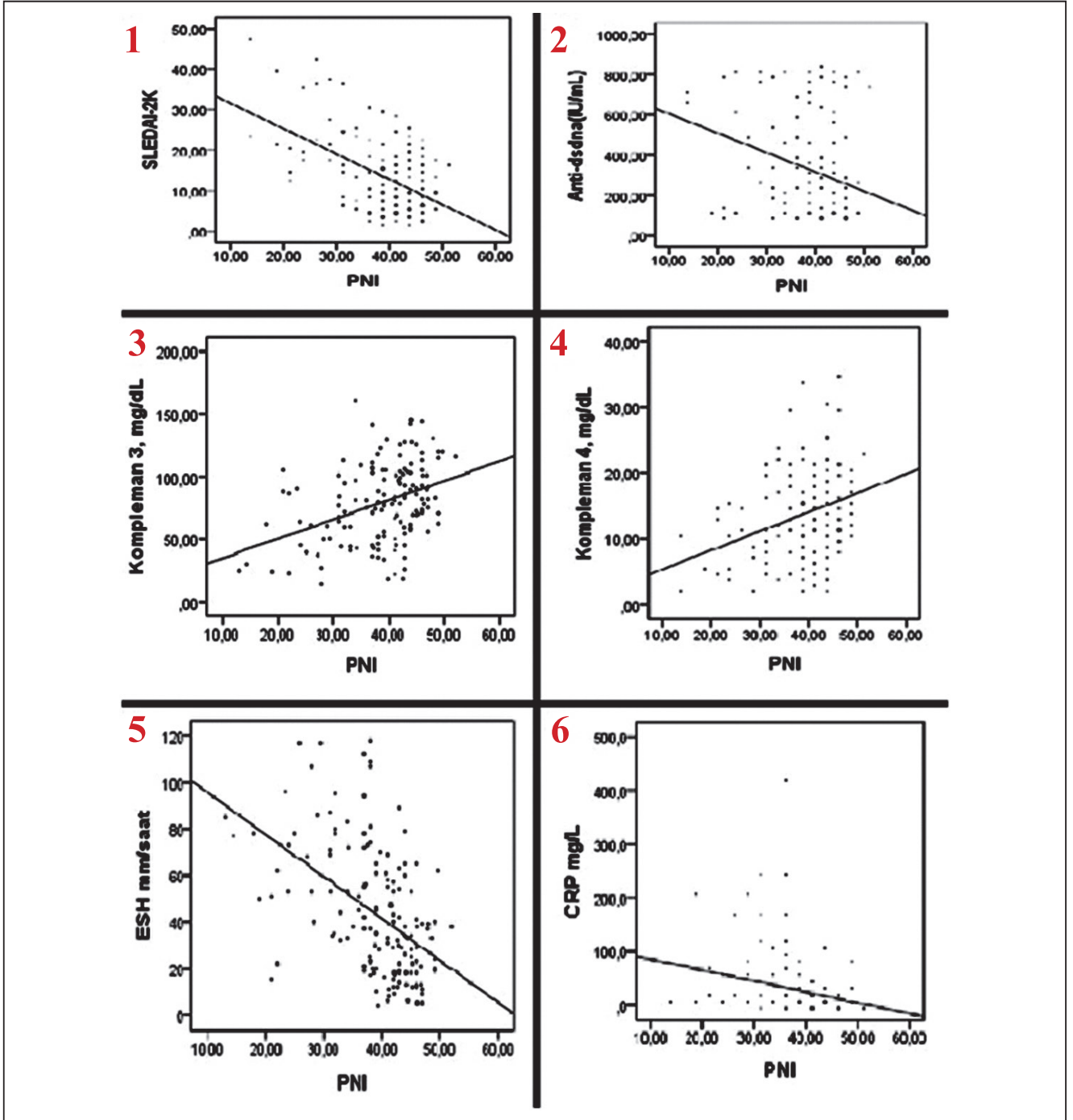
TARTIŞMA

Biz bu çalışmada PNI'nın hastalık aktivitesi ile istatistiksel olarak korelasyon olduğunu gösterdik. İlk olarak, hastalık aktivitesi yüksek olan SLE'liler düşük olanlara göre daha düşük bir medyan PNI'ya sahipti. Ayrıca PNI yüksek hastalık aktivitesini ön gördürmek için çok değişkenli analizde bağımsız bir prediktör olarak gösterildi

Tablo 2. Hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuvar özelliklerinin tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri ile SLE hastalarında değerlendirilmesi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA	p değeri
Hgb g/dL	0,679	0,55-0,82	$< 0,001$	0,82	0,59-1,12	0,22
ESH mm/saat	1,031	1,01-1,04	$< 0,001$	1,01	0,98-1,03	0,36
CRP mg/L	1,009	1,001-1,018	0,03			
Kreatinin mg/dL	8,07	1,7-37,1	0,007	4,93	0,29-83,9	0,27
Albumin g/dL	0,311	0,17-0,54	$< 0,001$	0,23	0,05-1,07	0,06
Lenfosit sayısı, μ L	0,367	0,21-0,63	$< 0,001$	0,88	0,39-1,94	0,75
Anti-dsDNA IU/ μ L	1,002	1,000-1,003	0,008	1,00	0,99-1,00	0,42
Kompleman 3, mg/dL	0,997	0,96-0,98	$< 0,001$	0,99	0,96-1,01	0,43
Kompleman 4, mg/dL	0,932	0,88-0,98	0,006	1,02	0,91-1,14	0,65
Malar raş	2,074	1,0-3,9	0,02	4,1	1,0-16,8	0,046
Oral ülser	3,1	1,0-9,0	0,03	5,5	1,2-24,4	0,02
Serozit	5,3	1,4-19,3	0,01	6,15	0,72-51,9	0,09
Nefrit	18,8	7,4-47,8	$< 0,001$	11,1	3,0-40,1	$< 0,001$
PNI	0,43	0,22-0,82	0,01	5,8	1,03-33,7	0,04

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; Hgb:hemoglobün; PNI: prognostic nutritional index



Şekil 3. PNI'nin SLEDAI-2K'nin laboratuvar değişkenleri ve ESR, CRP ile korelasyon analizi sonuçları
PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, ESH:Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP:C reaktif protein

ve son olarak PNI; C3, C4 ve Anti-dsDNA ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyona sahip olduğu gösterildi. Bu bulgular ışığında biz PNI'nin hastalık aktivitesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz.

Lenfopeni, SLE sınıflandırma ve aktivasyon kriterleri için eskiden beri kullanılan bir laboratuvar parametresidir (15, 16). Yapılan önceki çalışmalarda lenfosit sayısı ile SLE hastalık aktivitesi arasında ters korelasyon gösterilmiştir (11, 12). Buna rağmen lökopeni SLEDAI-2K'nin

laboratuvar değişkenlerinden biri olmasına rağmen lenfopeni buna dahil değildir (17). Böylece SLEDAI-2K lenfopeninin SLE hastalık aktivitesini değerlendirilmesindeki katkısı kısmen olsa da tam olarak yansıtlamamıştır. Biz bu yüzden PNI için SLE hastalık aktivitesini değerlendirmede SLEDAI-2K'ya yardımcı olabilecek kullanışlı bir indeks olabileceğini düşünmekteyiz.

Serum albümininin sistemik inflamasyona sekonder azalan bir negatif akut faz rektanı olduğu bilinmektedir

(18, 19). Hipoalbuminemi; interlökin (IL) -1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) α gibi katabolik süreçle ilişkili sitokinlerin oluşturduğu inflamasyon ile ilişkilidir (20, 21). Katabolik değişiklikler, pozitif akut faz reaktanlarının aşırı üretimi sonucunda albumin gibi negatif akut faz reaktanların sentezini engelleyebilir (22). Diğer yandan proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α SLE'nin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır ve aktif hastalıkta düzeyleri yükselmektedir (23, 24). Bu yüzden serum albumininin SLE hastalık aktivitesi ile ters orantılı olduğu speküle edilebilir. Bu varsayımlar doğrultusunda, önceki çalışmalarda böbrek veya gastrointestinal tutulumu olan SLE hastalarında serum albumin seviyeleri ve hastalık aktivitesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirilmiştir (25, 26). Bu verilere rağmen hipoalbuminemi SLEDAI-2K bileşenlerinden değildir (17). Biz bu yüzden PNI'nın SLEDAI-2K'ya ek olarak hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanışlı bir indeks olabileceğini düşünmekteyiz.

Proteinüri, SLE nefritli hastalarda yaygın görülen bir durum olmasına rağmen, hipoalbuminemi nefritli hastalarda daha belirgin olabilir. Yip ve ark. yaptığı bir çalışmada, serum albumini nefritli olanlarda olmayanlara göre daha düşük saptandığı ve hastalık aktivasyonu nefritli olanlarda olmayan gruba göre daha iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (27). Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer olarak PNI nefritli hastalarda nefritli olmayan gruba nazaran daha düşük saptanmıştır (28). Ayrıca aktif SLE hastalarında nefritli olmayanlarda PNI inaktif hastalara göre daha düşüktü ve bu PNI'nın nefritli olmayanlarda da SLE hastalık aktivitesini göstermek için iyi bir indeks olabileceğini göstermektedir (28).

Biz bu çalışmada ayrıca PNI için hastalık aktivitesi yüksek grubu düşük olandan ayırmak için cut-off değeri verdik ve bunu 41 olarak belirledik. Bizim bulgularımıza benzer olarak İspanya'da yapılan bir çalışmada PNI aktif lupus hastalarında daha düşük saptanmış olup SLEDAI skoru ile ters korele bulunmuştur (29). PNI; SLEDAI-2K, anti-dsDNA, ESR ve CRP ile ters korelasyon gösterirken, C3 ve C4 ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızın benzer bulguları yakın zamanda yapılan bir çalışmada izlenmiş olup, onlar WBC ve PLT ile PNI arasında da pozitif korelasyon göstermişlerdir (28).

PNI rutin olarak ölçülen laboratuvar değişkenlerinden (serum albumin ve lenfosit sayısı) kolaylıkla hesaplanabilmesi çok büyük bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca kan örneği alındıktan 1-2 saat sonra hesaplanabilmesi diğer serolojik testlerin sonuçlanmasını beklerken klinisyene zamandan kazanç da sağlamaktadır.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri hastaları tek vizitte değerlendirmek takipteki SLEDAI-2K ve PNI değerlerine bakılmaması ve sınırlı hasta sayısıdır. İlerleyen zamanlarda PNI'nın klinik önemini ortaya çıkarmak için daha fazla hasta ile bu konuda çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak, biz serum albumini ve lenfosit sayımı ile kolaylıkla hesaplanabilen PNI'nın ve SLE gibi yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıkta hastalık aktivasyonu ve serolojik testler ile olan ilişkisini net olarak gösterdik. Biz PNI'nın klinik pratikte SLEDAI-2K'ya ek olarak hastalık aktivitesinin değerlendirmesi için uygun bir indeks olduğunu düşünmekteyiz.

TEŞEKKÜR

İstatistiksel analizde destek olan Dr. Dilek Yapar'a teşekkür ederiz. Çalışma için herhangi bir kişi ve kurumdan maddi destek alınmamıştır. Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

RBS çalışmayı tasarladı ve yazının ilk taslağını yazdı. ŞH çalışmanın tasarımına, verilerin toplanmasına ve yorumlanmasına ve entelektüel içeriğin iyileştirilmesi için yazının revize edilmesine katkıda bulundu. RBS ve ŞH ayrıca istatistiksel analiz planını yazdı ve verileri analiz etti. RBS ve ŞH veri toplama ve yorumlamaya katkıda bulundu ve makaleyi revize etti. Literatür tarandı ve RBS tarafından analiz edildi. Tüm yazarlar, yayınlanmak üzere gönderilecek son sürümü onayladılar ve çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olmayı kabul ettiler.

Finansman: Bu makale hiç kimse tarafından finanse edilmedi.

Çıkar çatışması: Reyhan Bilici Salman ve Şeminur Haznedaroğlu bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir. Etik standartlara uygunluk gözetildi.

Etik onay: Bu çalışma Gazi Üniversitesi (onay numarası # 639 onay tarihi:21,09,2020) etik kurulu tarafından onaylanmış ve 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş onam: Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.)Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. Current opinion in immunology. 2012;24:651-7.
- 2.)Barnett R. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2016;387:1711.
- 3.)Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). Arthritis care & research. 2011;63 Suppl 1:S37-46.
- 4.)Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai zasshi. 1984;85:1001-5.

- 5.)Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, et al. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *European journal of surgical oncology*. 2002;28:396-400.
- 6.)Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2013;37:2688-92.
- 7.)Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British journal of cancer*. 2012;106:1439-45.
- 8.)Sun K, Chen S, Xu J, et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;140:1537-49.
- 9.)Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:178-80.
- 10.)Yip J, Aghdassi E, Su J, et al. Serum albumin as a marker for disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:1667-72.
- 11.)Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Jr., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55:799-806.
- 12.)Yu HH, Wang LC, Lee JH, et al. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46:1492-4.
- 13.)Ataş N, Babaoğlu H, Demirel E, et al. Use of prognostic nutritional index in the evaluation of disease activity in patients with Behçet's disease. *European Journal of Rheumatology*. 2020;7:99.
- 14.)Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;48:1035-40.
- 15.)Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40:1725.
- 16.)Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64:2677-86.
- 17.)Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*. 2002;29:288-91.
- 18.)Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2011;3:118-27.
- 19.)Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41:1211-9.
- 20.)Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International journal of general medicine*. 2016;9:229-55.
- 21.)Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British journal of anaesthesia*. 2000;85:599-610.
- 22.)Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;34:12-22.
- 23.)Gottschalk TA, Tsantikos E, Hibbs ML. Pathogenic Inflammation and Its Therapeutic Targeting in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2015;6:550.
- 24.)Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011. Available from: URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2011/432595/>. (Accessed June 25,2021).
- 25.)Chen Z, Li M-T, Xu D, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: 12 years experience from a Chinese academic center. *PloS one*. 2014;9:e114684.
- 26.)Sui M, Jia X, Yu C, et al. Relationship between hypoalbuminemia, hyperlipidemia and renal severity in patients with lupus nephritis: a prospective study. *Central-European journal of immunology*. 2014;39:243.
- 27.)Yip J, Aghdassi E, Su J, et al. Serum albumin as a marker for disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2010;37:1667-72.
- 28.)Ahn S, Jung S, Song J, et al. Prognostic nutritional index is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27:1697-705.
- 29.)Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, et al. The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*. 2019;11:638.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2021 ; 54(2) : 181-187

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (kabul tarihi:21.09.2020 karar no: 639) kabul edilmiş ve Helsinki Bildirginde ileri sürülen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.