

## Araştırma Makalesi | Research Article

# SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALIĞINDA C-REAKTİF PROTEİN VE PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

## INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN C-REACTIVE PROTEIN AND PENTRAXIN-3 LEVELS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE

 Şükran Aslantaş<sup>1</sup>,  Nurdan Oruçoğlu<sup>2</sup>,  Merve Türkegün<sup>3</sup>,  Senay Balcı<sup>4</sup>,   Lülüfer Tamer<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Kütahya Simav Doç.Dr. İsmail Karakuyu Devlet Hastanesi, Kütahya, Türkiye. <sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye. <sup>3</sup>Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı., Antalya, Türkiye. <sup>4</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Sistemik lupus eritematozus, çoklu otoantijenlere karşı poliklonal otoimmüniteyi içeren ve çok çeşitli klinik belirti spektrumuna sahip, öngörülemez seyirli otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalıklarda, uzun pentraksin ailesinden olan pentraksin-3 seviyelerinin dolaşımda arttığı bulunmuştur. Pentraksin-3, diğer pentraksinlerden farklı olarak periferik dokularda yerleşik ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından, inflammatuar sinyallere cevap olarak üretilir. Bu çalışmada, kronik enflamasyon ve immün fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan sistemik lupus eritematozus'da, inflammatuar belirteçlerden C-reaktif protein ve pentraksin-3 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uyan, sistemik lupus eritematozus tanısı almış 56 hasta ve 55 sağlıklı birey dahil edildi. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, alanin transaminaz, kreatinin ve C-reaktif protein otoanalizörde çalışılırken; pentraksin-3 düzeyleri, serum örneklerinden, ELISA yöntemi ile çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışma verileri incelendiğinde, sistemik lupus eritematozus hastalarında, C-reaktif protein ve pentraksin-3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,003; p=0,008). Pentraksin-3 ile diğer parametrelerin, grup içi düzeylerinin korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Sistemik lupus eritematozus, farklı doku ve organ tutulumları olan ve buna bağlı olarak farklı klinik belirtilere yol açan bir hastalıktır. Aynı zamanda bu belirtilerin spektrumu da oldukça geniştir. Bu nedenle, sistemik lupus eritematozus ile ilişkilendirilmiş genetik yatkınlık doku ve organ tutulumları ve hastalığın şiddeti ve aktifliğine göre gruplandırma yaparak daha ileri çalışmalar önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** SLE, PTX3, CRP, inflamasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with an unpredictable course that includes polyclonal autoimmunity against multiple autoantigens and has a wide spectrum of clinical manifestations. In autoimmune diseases, levels of pentraxin-3, a member of the long pentraxin family, have been found to be increased in the circulation. Pentraxin-3 is produced by innate and resident immune cells in peripheral tissues in response to inflammatory signals. In this study, it was aimed to investigate the relationship between C-reactive protein and pentraxin-3 levels in systemic lupus erythematosus, which is characterized by chronic inflammation and immune dysfunction.

**Method:** Fifty-six patients with Systemic lupus erythematosus and 55 healthy individuals who met the inclusion criteria were included in the study. Complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, alanine aminotransferase, creatinine and C-reactive protein were analyzed by autoanalyzer; pentraxin-3 levels were studied by ELISA from serum samples.

**Results:** When the study data were examined, C-reactive protein and pentraxin-3 levels were found to be significantly higher in systemic lupus erythematosus patients compared to the control group (respectively p=0.003; p=0.008). When the correlation between Pentraxin-3 and other parameters and within-group levels was evaluated, no statistically significant correlation was found.

**Conclusion:** Systemic lupus erythematosus is a disease that has different tissue and organ involvement and accordingly causes different clinical symptoms. At the same time, the spectrum of these symptoms is quite wide. Therefore, we suggest further studies by grouping according to genetic susceptibility, tissue and organ involvement, and severity and activity of the disease associated with systemic lupus erythematosus.

**Keywords:** SLE, PTX3, CRP, inflammation

## Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çoklu otoantijenlere karşı poliklonal otoimmüniteyi içeren ve ateş, cilt döküntüleri, artralji ve böbrek, akciğer veya santral sinir sistemi tutulumuna bağlı çok çeşitli klinik belirtiler spektrumunu sahip, öngörülemeden seyirli otoimmün bir hastalıktır.<sup>1</sup> İlk olarak kronik dermatolojik bir hastalık olarak tanımlanmış olup sonraki yıllarda hastalığın sistemik özellikleri dikkat çekmiştir ve anti-DNA antikorun saptanması ile hastalığın otoimmün özelliği kanıtlanmıştır.<sup>2</sup> Klinik seyir, hafiften ciddi gidişe kadar değişebilir ve tipik olarak değişen sürelerde remisyon ve alevlenmeler görülebilmektedir.<sup>3</sup>

Hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemleri SLE'nin patogenezinde rol oynamaktadır. Doğal bağışıklıkta, özellikle nötrofilin apoptozu sonucu açığa çıkan nükleer agregatlar dendritik hücrelerin interferon-alfa üretimini teşvik edebilmekte ve T-lenfositler için antijen işlevi görebilmektedir. Bu durum tromboza ve vasküler hasara aracılık edebilmektedir.<sup>4</sup>

SLE'de T hücrelerindeki bozulmuş gen ifadesi, anormal sitokin üretimine yol açmaktadır. Bu T hücrelerinde, daha az IL-2 üretimi olur ve bu durum düzenleyici T hücre üretiminin değişmesine yol açar. T hücreleri, otoreaktif B hücrelerinin CD40L ve sitokin üretimi ile aktivasyonuna neden olur.<sup>5</sup> Hücre membranına bağlı Toll benzeri reseptörler (TLRs), ölmekte olan hücrelerin ekstrasellüler DNA ve RNA'sına maruz kaldıklarında aktive olurlar, bu da otoantikörlerin üretimine yol açar. Ayrıca, kendi antijenleri tarafından uyarılan otoreaktif B hücreleri, fonksiyonel nötralizasyonda yer alan proses eksikliğinden dolayı hemen ortadan kaldırılamaz. B hücreleri antijen sunan hücreler olarak da hizmet edebilir ve T hücrelerini etkinleştirebilir. Böylece, hem B hem de T hücrelerinin birbirini aktive ettiği ve her ikisinin de daha fazla otoimmüniteye yol açtığı bir döngü oluşturur.<sup>5</sup>

Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın düzensizliği, doku hasarının başlamasına neden olan çok sayıda farklı antijen tipine karşı otoantikörlerin üretimini teşvik etmektedir. SLE patogenezinde en çok rol oynayan otoantikörler, hücrelerin nükleer bileşenine (ANA) yönelik olanlardır. Patojenik olan bu otoantikörler, kompleman ve nötrofil aktivasyonu ile immün kompleks birikimine yol açmaktadır. Bu immün kompleks, apoptoz ve sitokin üretimine neden olarak hücre fonksiyonunu değiştirir ve organ hasarına neden olur.<sup>6</sup>

SLE'nin patogenezinde, inflamasyon oluşumu ve ilişkili moleküller kilit bir rol oynamaktadır.<sup>6</sup> İnflamasyonla ilişkili uyarıcılarla indüklenebilir olan pentraxin süper ailesinden olan, akut faz proteini olarak bilinmekte olan C-reaktif protein (CRP), primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salgılanmaktadır. CRP, oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirteçidir. Uzun pentraksin ailesinin prototipi olan pentraksin 3 (PTX3), siklik multimerik yapıya sahip ve bütün pentraksin ailesinde korunan bir alan ile karakterize, çok işlevli bir glikoproteindir. PTX3, mononükleer fagositler, dendritik hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler, sinoviyal hücreler, kondrositler ve epitel

kaynaklı hücreler olmak üzere çeşitli hücrelerde sentezlenmektedir. Akut faz yanıtında, düzeyinin hızlı ve birkaç saat içinde binlerce kat artabilmesi, kısa sürede eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi PTX3'ün biyolojik özelliklerindedir.<sup>7-9</sup> CRP'den farklı olarak PTX3, periferik dokularda yerleşik ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından, inflamatuvar sinyallere cevap olarak üretilmektedir. İnflamatuvar durumlarda CRP seviyeleri genellikle hastalık aktivitesi ile paralellik gösterirken, aktif SLE'de bir biyobelirteç olarak kabul görmemektedir. Bununla birlikte, serozit ve poliartrit gibi belirtileri olan SLE'li hasta alt gruplarında önemli CRP yanıtları gözlenmektedir.<sup>10,11</sup> Yapılan çalışmalarda, SLE'nin ortaya çıkmasına neden olan antinükleer antikor gelişiminin, CRP ve diğer pentraksin seviyelerinin düşmesine bağlı olduğu öne sürülmektedir.<sup>12-14</sup> SLE'nin, kronik enflamasyon ve immün fonksiyon bozukluğu ile karakterize olduğu düşünüldüğünde, PTX3'ün bu hastalığın patogenezinde rolü olabileceği varsayımı akla gelmektedir. Bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmada, SLE hastalarında, CRP ve PTX3 düzeylerinin belirlenmesi ve pentraksin ailesi üyesi olan bu iki inflamatuvar belirteç ile hastalık arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## Yöntem

### Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışma grupları oluşturulurken, 18-60 yaş aralığında olan katılımcılardan, SLE tanısı almış ancak başka bir kronik hastalık veya inflamatuvar hastalığı olmayan hastalar hasta grubu ve herhangi bir kronik hastalık veya inflamatuvar hastalığı olmayan bireyler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmanın sonuçlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan ve başka bir kronik hastalık veya inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen SLE hastalığı tanısı konulan 56 hasta ve sağlıklı 55 kişi olmak üzere toplam 111 bireyden, 5 ml'lik içeriksiz biyokimya tüplerine ve 2 ml'lik EDTA'lı hemogram tüplerine kan örnekleri alındı. İçeriksiz biyokimya tüpleri santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerinden, CRP, alanin transaminaz (ALT) ve kreatinin, hemogram tüpüne alınan kan örneklerinden, tam kan sayımı ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) çalışıldı. Mikrosantrifüj tüpüne alıktılan serum örnekleri ise PTX3 düzeylerinin analizi için -80°C'lik derin dondurucuda analiz gününe kadar saklandı.

Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04/12/2019 tarih ve 2019/529 kararı ile onaylandı ve çalışmaya dahil edilen bütün bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

### Biyokimyasal Parametrelere Ait Analizler

Serum CRP düzeyleri, partikülle güçlendirilmiş immünotürbidimetrik yöntemle, ALT seviyeleri enzimatik kolorimetrik metod ile ve kreatinin, kinetik kolorimetrik (Jaffe yöntemi) yöntemle otoanalizörde (AU5800, Beckman Coulter, CA, USA) çalışıldı.

Tam Kan Sayımı parametreleri, Sysmex XN 1000 cihazından çalışıldı. Beyaz kan hücresi (WBC) ve trombosit (PLT) yarı iletken lazerli akım sitometrisi yöntemi ile; eritrosit (RBC), hematokrit (HCT) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) DC akım ölçüm yöntemi ile; Hemogloblin (HGB) ise SLS-hemogloblin yöntemi ile çalışıldı.

ESR, hemogram tüpünden Vision-b sedimentasyon cihazında (YHLO BIOTECH) kızılotesi okuma teknolojisi yöntemi ile çalışıldı.

### Pentraksin-3 Ölçümü

PTX3 düzeyi ELISA yöntemiyle Human Pentraxin-3 kiti (Lot No: 201609, Sunredbio, Shanghai) kullanarak, Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA (Chantilly, USA) cihazında ölçüldü.

PTX3 ölçüm prensibi, örneklerdeki insan PTX3 düzeyini ölçmek için, çift antikor sandviç enzim bağlı immünoassay (ELISA) yöntemine dayanmaktadır.

Stok standart çözeltisinden seri dilüsyon yaparak 5 farklı derişimde standart çözelti (12 ng/ml, 6 ng/ml, 3 ng/ml, 1,5 ng/ml, 0,75 ng/ml) hazırlandı. Kit içeriğinde bulunan insan PTX3 monoklonal antikor ile kaplı ELISA plak kuyucuklarına standartlar ve serum örnekleri ilave edildi ve inkübe edildi. Biotin eklendi ve duysuz kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP ile kombine edildi. İnkübasyon sonrası yıkama ile örnekten bağlanmayan komponentler uzaklaştırıldı. Kromojen solüsyonu A ve B eklendiğinde oluşan mavi renk durdurma solüsyonundaki asit etkisi ile sarı oldu. Tüm kuyucuklar 450 nm okundu ve konsantrasyonlar standart eğriye göre hesaplandı.

### İstatistiksel Yöntemler

Kategorik yapıdaki demografik değişkenlerinin dağılımı sayı ve yüzde değerleri ile özetlendi. Shapiro-Wilk testi ile sayısal değişkenler için normal dağılım kontrolü sağlandı. Normal dağılım gösteren sayısal yapıdaki değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile özetlenirken normal dağılım göstermeyenler ise medyan, minimum ve maksimum değerler ile özetlendi. Hasta kontrol gruplarının ortalamaları parametrik yöntemlerden olan Student-t testi ile medyanları ise parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile incelendi. Sayısal tipteki kan ölçümleri arasındaki ilişkiler için korelasyon analizi yapıldı. Tüm karşılaştırmalar için istatistik önem düzeyi ( $p \leq 0,05$  alındı).

### Bulgular

#### Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Tanımlayıcı Bilgileri

Çalışmaya SLE hastalığı tanısı konulan 56 hasta (yaş ortalaması  $44,75 \pm 12,16$ ) ve sağlıklı 55 kişi (yaş ortalaması  $41,91 \pm 13,05$ ) olmak üzere toplam 111 birey çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ( $p=0,238$ ).

Gruplar ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Hasta grubundaki kadınların oranı

kontrol grubundaki kadınların oranından daha yüksek iken, erkeklerin oranının ise hasta grubunda daha düşük olduğu bulundu. Çalışmaya katılan 89 kadın katılımcının %39,3’ü kontrol grubunda, %60,7’si hasta grubunda, 22 erkek katılımcının, %90,9’u kontrol grubunda, %9,1’i hasta grubunda olduğu bulundu. Grup içerisinde cinsiyet dağılımlarına bakıldığında, kontrol grubunda kadınların oranı %63,6, erkelerin oranı %36,4 olarak bulunurken; hasta grubunda bu oranlar sırası ile %96,4 ve %3,6 olarak tespit edildi ( $p < 0,0001$ ).

#### Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Hematolojik Parametrelerine Ait Bulgular

Hasta ve kontrol grubuna ait hematolojik bulgular incelendiğinde, bütün parametrelerin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu bulundu. HCT ortalama değerinin ve diğer parametrelere ait medyan değerlerinin, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu tespit edildi (Tablo 1a ve 1b) ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 1.** Çalışma grubunun hematolojik parametrelerine ait bulgular

a.		n	Min	max	Medyan	P
HGB (g/dL)	Kontrol	55	9,10	16,80	13,60	<b>0,001</b>
	Hasta	56	8,30	13,20	12,45	
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	Kontrol	55	3,56	7,33	4,66	<b>0,011</b>
	Hasta	56	2,75	6,00	4,32	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Kontrol	55	4,67	12,63	7,08	<b>0,001</b>
	Hasta	56	1,73	14,27	5,98	
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	Kontrol	55	131,00	692,00	264,00	<b>0,018</b>
	Hasta	56	89,00	359,00	247,00	
b.		n	Min	max	Mean $\pm$ SD	P
HCT (%)	Kontrol	55	30,00	48,00	39,98 $\pm$ 4,07	<b>0,000</b>
	Hasta	56	26,00	44,00	37,04 $\pm$ 3,88	

Tablo 1a: Normal dağılım göstermeyen veriler; 1b: Normal dağılım gösteren veriler

p= gruplar arası anlamlılık derecesi,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

Min: minimum değer; max: maksimum değer; Mean $\pm$ SD: ortalama $\pm$ standart sapma; HGB: Hemogloblin; WBC: Beyaz kan hücresi; PLT: Trombosit; HCT: Hematokrit

#### Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerine Ait Bulgular

Çalışma grubuna ait kreatinin ve ALT parametrelerinin medyan değerleri incelendiğinde, SLE hastalarında, kontrol grubuna göre kreatinin ve ALT düzeylerinin daha düşük olduğu belirlendi. Kreatinin ve ALT düzeyleri bakımından hasta grubunun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p < 0,05$ ). Hasta ve kontrol grubuna ait ESR sonuçlarının karşılaştırmasında, hasta grubunda daha yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Çalışma grubunun biyokimyasal parametrelerine ait bulgular

		n	min	max	Medyan	P
<b>KREATİNİN</b> (mg/dL)	Kontrol	55	0,37	1,21	0,6600	<b>0,160</b>
	Hasta	56	0,22	7,00	0,6300	
<b>ALT</b> (U/L)	Kontrol	55	6,00	96,00	18,6000	<b>0,113</b>
	Hasta	56	6,20	91,00	15,7500	
<b>ESR</b> mm/saat	Kontrol	55	1,00	46,00	9,0000	<b>0,0001</b>
	Hasta	56	2,00	51,00	18,0000	

p=gruplar arası anlamlılık derecesi, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Min: minimum değer; max: maksimum değer; ALT: Alanin transaminaz; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

### Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Pentraksin-3 ve CRP Düzeyine Ait Bulgular

Hasta grubunda CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,003). Hasta grubunda, PTX3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,008) (Tablo 3).

Bu çalışmada, SLE hastalarında, pentraksin ailesi üyelerinden CRP ve PTX3 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunurken, bu iki parametrenin grup içi düzeylerinin korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05). PTX3 düzeyleri ile çalışmaya dahil edilen hematalojik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonlarına ait veriler incelendiğinde, PTX3 ile bu parametrelerin grup içi ilişkileri zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubuna ait CRP ve PTX3 düzeyleri

		n	min	max	Medyan	P
<b>CRP</b> (mg/L)	Kontrol	55	0,12	17,97	1,49	<b>0,003</b>
	Hasta	56	0,24	37,41	2,63	
<b>Pentraksin 3</b> (ng/mL)	Kontrol	55	0,91	15,35	2,22	<b>0,008</b>
	Hasta	56	1,03	36,52	3,24	

p= gruplar arası anlamlılık derecesi, p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

Min: minimum değer; max: maksimum değer; CRP: C-reaktif protein

### Tartışma

SLE, etiolojisi bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Bozulmuş apoptotik klirens, doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin upregülasyonu, kompleman aktivasyonu, antijen-antikor kompleksleri ve doku iltihabının karmaşık bir etkileşimi ile progrese olan otoimmün bir süreçtir. Laboratuvar testleri SLE tanısını desteklenmesi, hastalığın aktivitesi ve ciddiyetinin izlenmesinde önemlidir. Rutin biyokimya panelleri, böbrek tutulumu (serumda kan üre azotu ve kreatininde artış, elektrolit konsantrasyonlarında değişiklikler), karaciğer ve kas tutulumunu (karaciğer fonksiyon testi anormallikleri ve kas enzimlerindeki artış) değerlendirmeye olanak sağlarken, tam kan sayımı ise, anemi, lökopeni/lenfopeni ve trombositopeniyi değerlendirmede önemlidir. ESR ve CRP inflamasyon halinde artar.

Akut faz yanıtı, tamamen koordineli bir yanıt değildir. Bunun yerine, çeşitli akut faz reaktanları bağımsız olarak düzenlenir. Son çalışmalar, akut faz yanıtının diğer yaygın olarak kullanılan ölçüsü olan ESR'nin lupustaki hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve oldukça yüksek olabileceğini doğrulamıştır. CRP seviyesi ile ESR arasında tutarsızlık olmakla birlikte, lupustaki ılımlı akut faz davranışı, CRP'ye özgü değildir. Diğer majör akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın serum seviyeleri de Romatoid artrit (RA) hastalarına kıyasla SLE hastalarında nispeten düşüktür.<sup>15</sup>

CRP, esas olarak proinflamatuvar sitokin interlökin-6'ya (IL-6) yanıt olarak hepatositler tarafından yüksek miktarlarda üretilir. IL-6 indüksiyonu ile gerçekleşen seviyesindeki bu büyük artış nedeniyle, CRP inflamasyon ve doku hasarının bir biyobelirtici olarak kabul edilse de, tüm inflamatuvar durumlarda yararlı değildir. SLE, CRP düzeylerinin hastalık aktivitesini nadiren yansıtmaması bakımından bir istisnayı temsil eder. CRP serum seviyeleri genellikle inflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesine paralel olmasına rağmen, aktif SLE'li birçok hastanın, enflamasyonun arttığı yoğun hastalık aktivitesi dönemlerinde, sadece orta derecede yüksek veya normal CRP seviyeleri gösterdiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. SLE'li birçok hastada nispeten düşük CRP düzeylerinin nedeni halen belirsizliğini korumaktadır. Ancak, belirli belirtileri olan (örneğin, serozit ve poliartrit) SLE'li hasta alt gruplarında önemli CRP yanıtları gözlenmektedir. SLE, CRP düzeylerinin tipik olarak düşük kaldığı önemsiz viral enfeksiyonlara benzer şekilde, oral ülserler, plörit/perikardit ve lökopeni olarak ortaya çıkabilir.<sup>15</sup>

İnflamatuvar miyopatiler, primer Sjögren sendromu ve sistemik skleroz, CRP'nin hastalık aktivitesini izlemek için güvenilir olmayan bir belirteç olarak kabul edildiği diğer hastalıklardır. Ek olarak, viral enfeksiyonlar nadiren CRP düzeylerinde önemli bir artış sergiler. Bu koşulların hepsinde ortak olarak Type I interferonların (Tip I IFN) aktivasyonu olmasıdır. En yaygın olarak çalışılan Tip I IFN, 12 alt tipi içeren IFN- $\alpha$ 'dır. IFN- $\alpha$ , virüslere karşı savunmada fizyolojik bir işleve sahip olmasının yanı sıra, otoantikor üretimini ve diğer birçok işlevi kolaylaştırarak otoimmün patolojiyi indükler ve sürdürür.<sup>16</sup> Tip I IFN'ler için reseptörler (IFN- $\alpha/\beta$  reseptörü; IFNAR) her yerde eksprese edilir ve antiviral, inflamatuvar ve düzenleyici gen ekspresyonunun aktivasyonu için farklı STAT heterodimerlerinin ve homodimerlerinin aktivasyonuna aracılık eder.<sup>17</sup> IFN- $\alpha$ 'nın (tüm alt tipler) CRP transkripsiyonu ve üretimi üzerindeki inhibitör etkisi hepatik hücre hattında ve primer hepatositlerde gösterilmiştir. SLE'li hastalarda CRP düzeyleri ve IFN- $\alpha$  düzeylerine ilişkin diğer in vivo çalışmalarda, kesin hücre içi yollar bilinmemekle birlikte, IFN- $\alpha$ 'nın CRP üretiminde düzenleyici rolü olduğu fikrine destek sağlamıştır.<sup>18</sup> Ayrıca, SLE hastalarında, viral enfeksiyonlarda ve Tip I IFN kaynaklı otoimmün hastalıklarda görülen görece CRP yanıtı eksikliği, CRP transkripsiyonunun IFN- $\alpha$ 'a bağlı down regülasyonuna ve ayrıca CRP gen polimorfizmlerine bağlanabilir.<sup>19</sup>

Suh CH ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hastalık ile eş zamanlı enfeksiyon olan ve olmayan SLE hastalarında CRP

ve sitokin düzeylerini araştırmışlardır. Enfeksiyon olmayan SLE hastalarında CRP düzeyinin önemli oranda artmadığı raporlanmıştır. SLE'de dolaşımdaki nükleer otoantijenlerin immünojenik hale gelmesine neden olan non-enfeksiyöz inflamasyonda düşen sitokin cevapları, nispeten düşük CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>20</sup>

SLE tanılı hastalarda hastalık alevlenmesi ve enfeksiyon arasında ayırım yapmak için CRP düzeylerinin prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, 38 alevlenmenin 25'inde ve 36 enfeksiyonun 32'sinde CRP seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (6 mg/l'den fazla). Enfeksiyon sırasında medyan CRP seviyelerinin (60 mg/l; 1-400 aralığı), hastalığın alevlenmesi sırasındakinden (16,5 mg/l; aralık 1-375) daha yüksek olduğu, alevlenmeden önce yükseldiği ve sonrasında düştüğü rapor edilmiştir. Serozitin eşlik ettiği alevlenmeler sırasında, medyan CRP seviyeleri (76 mg/l; aralık 2-375), serozitsiz alevlenmelerden (16 mg/l; aralık 1-53) daha yüksek olarak raporlanmıştır. Serozit olmaksızın alevlenmeler sırasında 60 mg/l'yi aşan CRP seviyelerinin, tüm vakalarda enfeksiyonu işaret ettiği belirtilmiştir. Bu nedenle, SLE'de CRP ölçümünün, yalnızca serozit yokluğunda enfeksiyon ve alevlenme arasında ayırım yapmak için değerli olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>21</sup>

CRP'nin de yer aldığı Pentraksin ailesi, apoptozu ve hücre içi içeriğin sızıntısını indükleyen enfeksiyöz ve inflamatuvar koşullarda otoimmün tepkilerin gelişimini modüle eder. Makrofajlar tarafından apoptotik hücre klirensi, pentraksinlerin ve anti-inflamatuvar faktörlerin, örneğin TGFβ'nin sentezini tetikler. Uzun pentraksinlerden olan PTX3, apoptotik hücrelere ve histonlar dahil hücre kalıntılarına spesifik olarak bağlanır; böylece dendritik hücreler tarafından yakalanmaları ve bağışıklık sistemine antijen olarak sunulması önlenir. Sonuç olarak, hücre ölümü bağışıklık sistemi aktivasyonu ile sonuçlanmaz ve konak dokuya verilen otoimmün hasar sınırlıdır. Bir opsonin olarak PTX3, sitotoksik CD8+ lenfositlere antijen epitop sunumuna da katılır ve uygun antimikrobiyal mekanizmaların sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarır. PTX3, otoreaktif lenfositlerin klonal ekspresyonunu sınırlarken aynı zamanda antibakteriyel ve antifungal doğuştan gelen inflamatuvar yanıtları destekler.<sup>22</sup>

Yapılan çalışmalarda, PTX3'ün bağışıklık savunmasında veya bağışıklık toleransında ve ayrıca otoimmünite süreçlerinin gelişiminde sinerjistik olarak hareket edebileceği belirtilmiştir. PTX3, patojenlere karşı koruma ile otoimmünitenin kontrolü arasında özel bir tür fonksiyonel denge yaratmaktadır. PTX3, patojenleri tanıyarak ve opsonize ederek ve sonuçta ortaya çıkan kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, immün hücrelerin olgunlaşması ve glikozilasyona bağlı inflamatuvar süreçler yoluyla doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtları geliştirir. Zıt PTX3 işlevi, antijen çapraz sunumunun kısıtlanmasını içerir. Böylece, PTX3 patojenlere karşı bağışıklık tepkisini geliştirirken aynı zamanda kendi antijenlerine karşı periferik toleransı da artırır.<sup>22</sup>

PTX3, birçok hastalıkta vaskülitlerin bir göstergesi olarak hareket edebilir. Çocukluk çağında başlayan sistemik lupus eritematozus (cSLE), vaskülit yoluyla inflamatuvar organ hasarı ile karakterize multisistemik otoimmün bir

hastalıktır. PTX3, ağırlıklı olarak endotelial hücrelerden inflamatuvar süreçlerin bölgelerinde lokal olarak ekspres edilir. Yetişkin çalışmalarında<sup>22-24</sup>, PTX3'ün hem büyük damar hem de küçük damar vaskülitlerinde ve ayrıca SLE'de aktif vaskülitin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, SLE'de hastalık aktivitesi ve bazı klinik belirtiler ve laboratuvar parametreleri ile korele olduğu bulunmuştur. Cieślak P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PTX3'ün SLE'de vasküler hasarın bir belirteci olarak kullanılabilirliği araştırılmış ve SLE hastalarındaki PTX3 konsantrasyonları, vasküler endotel aktivasyonunun/işlev bozukluğunun bir göstergesi olarak hizmet edebileceği savunulmuştur.<sup>23</sup> PTX3'ün cSLE'de önemli bir mediatör olup olmadığını ve hastalığın seyri sırasında aktif vaskülitte işaret edip etmediğini belirlemeyi amaçlayan başka bir çalışmada; serum PTX3 seviyeleri ile hastalık aktivitesi, hasar, klinik özellikler, laboratuvar parametreleri ve ilaçların ilişkisi araştırılmıştır ve sağlıklı kontrollere kıyasla PTX3 düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Klinik açıdan bakıldığında, serum PTX3 seviyeleri sadece aktif vaskülit, Raynaud fenomeni ve mukokutanöz bulguları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur.<sup>24</sup>

Huang XL ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, otoimmün hastalıklarda ve sağlıklı kontrollerde PTX3'ün serum/plazma düzeyleri karşılaştırılmış ve PTX3'ün düzeylerinin otoimmün hastalıklarla ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Farklı sayıda SLE, ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSc) ve multipl skleroz (MS) çalışmaları olmak üzere toplam 20 araştırma incelenmiş ve otoimmün hastalıklarda serum/plazma PTX3 seviyelerinin normal kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğunu ortaya koyulmuştur.<sup>25</sup> Mevcut bir başka meta-analizde, SLE hastalarında, PTX3 seviyeleri araştırılmış ve SLE hastalarının, kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek PTX3 seviyelerine sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>26</sup>

## Sonuç

CRP, sistemik inflamatuvar yanıtların bir sonucu olarak üretildiğinden tipik bir akut faz biyobelirteçidir. Tersine, PTX3, gen organizasyonu, protein oligomerizasyonu ve ekspresyon paterni için CRP'den farklı olarak erken ve yerel bir akut faz biyobelirteç olmasıyla ayırt edilir. Konak savunmasındaki bu "yin-yang" davranışı muhtemelen PTX3'ün çok işlevli özelliklerinden kaynaklanmaktadır.<sup>27</sup>

SLE, farklı doku ve organ tutulumları olan ve buna bağlı olarak farklı klinik belirtilere yol açan bir hastalıktır. Hastalık aktivitesiyle PTX3 konsantrasyonlarının arttığı ve hatta PTX3'ün bir alevlenme belirteci olduğu öngörülmektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada, CRP düzeylerindeki artışın da, hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, SLE ile ilişkilendirilmiş genetik yatkınlık, doku ve organ tutulumları ve hastalığın şiddeti ve aktifliğine göre gruplandırma yaparak yapılacak ileri çalışmalar ile desteklendiğinde, SLE hastalarının takibinde PTX3'ün rutin bir parametre olarak bakılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Etik Standartlara Uygunluk**

Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04/12/2019 tarih ve 2019/529 kararı ile onaylandı ve çalışmaya dahil edilen bütün bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

**Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek**

Bu çalışma BAP 2020-1-TP3-4072 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Yazar Katkısı**

SA: Örneklerin toplanması ve biyokimyasal analiz; SB: Biyokimyasal analiz; MT: İstatistiksel analiz; NO: Çalışma grubunun oluşturulması ve örnek toplama; LT: Sonuçların değerlendirilmesi. Tüm yazarlar yazım aşamasında katkıda bulunmuştur.

**Kaynaklar**

- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:1497-9. doi:10.1016/j.amjmed.2005.11.034
- Hahn BH, Kelly WN, Harris ED, et al. Systemic lupus erythematosus and related syndromes In Text-book of Rheumatology WB Saunders Company; 1997:1015-1056.
- Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:847-858. doi:10.1053/berh.2002.0259
- Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2006;38:550-555. doi:10.1038/ng1782
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929-939. doi:10.1056/NEJMra071297
- Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dental Clinics.* 2013;57(4):631-655. doi:10.1016/j.cden.2013.06.003
- Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology.* 2005;23:337-366. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115756
- Pepys MB, Hirschfield G. C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI18921
- Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of fcγr by innate pentraxins. *Nature.* 2008;456(7224):989-992. doi:10.1038/nature07468
- Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1814-1820. doi:10.1002/art.24316
- Morrow WJ, Isenberg DA, Parry HF, Snaith ML. C-reactive protein in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1981;8:599-604. PMID: 7299761
- Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of FcγR by innate pentraxins. *Nature.* 2008;456(7224):989-92. doi:10.1038/nature07468
- Ganrot PO, Kindmark CO. C-reactive protein--a phagocytosis-promoting factor. *Scand J Clin Lab Invest.* 196;24(3):215-9. doi:10.3109/00365516909080155
- Mortensen RF, Osmand AP, Lint TF, Gewurz H. Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes: complement-dependent adherence and phagocytosis. *J Immunol.* 1976;117(3):774-81. doi:10.4049/jimmunol.117.3.774
- Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2008;59(12):1814-1820. doi:10.1002/art.24316
- Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J. Mol. Med.* 2016;94:1103-1110. doi:10.1007/s00109-016-1421-4
- de Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors--distribution and regulation. *Immunol Cell Biol.* 2012;90:483-491. doi:10.1038/icb.2012.9
- Enocsson H, Sjöwall C, Skogh T, Eloranta ML, Rönnblom L, Wetterö J. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: Explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3755-3760. doi:10.1002/art.25042
- Enocsson H, Karlsson J, Li HY, et al. The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(24):5837. doi:10.3390/jcm10245837
- Suh CH, Chun HY, Ye YM, Park HS. (2006). Unresponsiveness of C-reactive protein in the non-infectious inflammation of systemic lupus erythematosus is associated with interleukin 6. *Clinical Immunology.* 2006;119(3):291-6. doi:10.1016/j.clim.2005.11.006
- Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, Van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *The Journal of Rheumatology.* 1990;17(12):1642-1648. PMID: 2084238
- Cieřlik P, Hrycek A. Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity.* 2012;45(2):119-128. doi:10.3109/08916934.2011.611549
- Cieřlik P, Hrycek A. Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2015;48(4):242-250. doi:10.3109/08916934.2014.983264
- Sahin S, Adrovic A, Barut K, et al. Pentraxin-3 levels are associated with vasculitis and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(10):1089-1094. doi:10.1177/0961203317699
- Huang XL, Zhang L, Duan Y, Wang YJ, Wang J. Association of pentraxin 3 with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Research.* 2016;47(3):223-231. doi:10.1016/j.arcmed.2016.05.006
- Wu Q, Guan SY, Dan YL, et al. Circulating pentraxin-3 levels in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Biomarkers in Medicine.* 2019;13(16):1417-1427. doi:10.2217/bmm-2019-0161
- Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunology Letters.* 2014;161(1):38-43. doi:10.1016/j.imlet.2014.04.012