

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Lupus Nefritinde Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyelerinin Hastalık  
Aktivasyonu İlişkisi**

**Dr. Sibel VARELCİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Danışman: Prof. Dr. Bahar ARTIM ESEN**

**İSTANBUL**

**2022**



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Lupus Nefritinde Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyelerinin Hastalık**

**Aktivasyonu İlişkisi**

**Dr. Sibel VARELCİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Danışman: Prof. Dr. Bahar ARTIM ESEN**

**İSTANBUL**

**2022**

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2020-36895.

## ÖN SÖZ

*Yok, öyle umutları yitirip karanlıkta savrulmak... Unutma; aynı gökyüzü altında, bir direniştir yaşamak...*

Uzun ve sancılı bu çalışma sürecinde başta hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan; tez danışmanım, öğretmenim, rol modelim Prof. Dr. Bahar Artım Esen olmak üzere, laboratuvar aşamasında büyük katkı sağlayan Prof. Dr. Suzan Adın Çınar'a, Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına, hastalardan örneklerin alınması hususunda yardımları için Hem. Fatma Güler'e, çalışmaya olan katkılarından dolayı Dr. Şafak Mirioğlu ve Dr. Ömer Uludağ'a, her aşamasında birlikte çalıştığım ve zorlukları birlikte aştığım arkadaşım Dr. Erdem Gürel'e, iyi hekim ve iyi insan olma amacıyla çıktığım bu yolda hayatıma dokunmuş başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Lupus nefritinde iki yeni biyobelirtecini hastalık aktivasyonu ile olan ilişkisini irdelemeyi amaçladığımız bu çalışmanın bilime katkı sağlaması dileği ile...

Dr. Sibel Varelci

İstanbul, 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| ÖN SÖZ.....                                                 | I   |
| İÇİNDEKİLER .....                                           | II  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                       | IV  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                       | VI  |
| KISALTMALAR .....                                           | VII |
| ÖZET.....                                                   | 1   |
| ABSTRACT.....                                               | 2   |
| I. GİRİŞ .....                                              | 3   |
| II. GENEL BİLGİLER .....                                    | 6   |
| A. Tanım.....                                               | 6   |
| B. Epidemiyoloji.....                                       | 6   |
| C. Etiyoloji ve Patogenez .....                             | 6   |
| D. Tanı ve Sınıflandırma .....                              | 11  |
| E. Renal Tutulum.....                                       | 16  |
| F. SLE ve LN Patogenezinde Galektin-9 ve IP-10'un Yeri..... | 18  |
| G. Laboratuvar .....                                        | 18  |
| 1. Otoantikorlar .....                                      | 19  |
| 2. Kompleman.....                                           | 19  |
| H. Aktivitenin ve Hasarın Değerlendirilmesi .....           | 20  |
| III. AMAÇLAR.....                                           | 23  |
| IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER .....                             | 23  |
| A. Hastalar ve Kontrol Grupları .....                       | 23  |
| B. Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyelerinin Ölçümü .....     | 24  |
| C. İstatistiksel Analiz .....                               | 24  |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V. BULGULAR .....                                                                          | 25 |
| A. Demografik ve Klinik Özellikler .....                                                   | 25 |
| B. LN’li Olan Hastalarda Renal Biyopsi Histopatolojik Özellikleri .....                    | 32 |
| C. Gruplarda Serum Galektin-9 ve IP-10 Pozitiflik Yüzdeleri ve Karşılaştırması .....       | 33 |
| D. Gruplarda Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyeleri (OD).....                                | 36 |
| E. Hastalık Alt Gruplarına Göre Biyobelirteç Düzey ve Pozitiflik Sıklık Karşılaştırması .. | 38 |
| F. Biyobelirteç Seviyelerinin SLEDAI Skorlarına Göre Dağılımı .....                        | 42 |
| G. Biyobelirteçlerin LN’li Hastalarda Hastalık Aktivitesi ile Korelasyonu .....            | 43 |
| H. Biyobelirteçlerin Hastalık Aktivitesini Değerlendirmede Tanısal Değerleri .....         | 44 |
| I. LN’de Hastalık Hasarı ile Biyobelirteç İlişkisi .....                                   | 46 |
| J. PAPS’lı Hastalarda Biyobelirteçlerin GAPSS ve aGAPSS skorları ile korelasyonu.....      | 46 |
| VI. TARTIŞMA .....                                                                         | 49 |
| VII. SONUÇLAR.....                                                                         | 51 |
| VIII. KAYNAKLAR.....                                                                       | 52 |
| FİNANSAL DESTEK .....                                                                      | 63 |
| EKLER.....                                                                                 | 64 |
| Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....                                            | 64 |
| ÖZ GEÇMİŞ .....                                                                            | 67 |

## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Son 10 yılda literatürde yer alan, serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinin SLE hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen çalışmalar..... | 4  |
| Tablo 2. ACR-97 sınıflandırma kriterleri.....                                                                                                      | 11 |
| Tablo 3. SLICC-2012 sınıflandırma kriterleri.....                                                                                                  | 13 |
| Tablo 4. EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri .....                                                                                             | 15 |
| Tablo 5. Lupus nefriti ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemi .....                                                                                    | 17 |
| Tablo 6. SLEDAI-2K.....                                                                                                                            | 20 |
| Tablo 7. SLICC/ACR hasar indeksi.....                                                                                                              | 22 |
| Tablo 8. LN olan hastaların demografik verileri .....                                                                                              | 25 |
| Tablo 9. Hastalıklı ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik verileri .....                                                                      | 26 |
| Tablo 10. LN olan hastalardaki SLICC sınıflandırma kriterlerinin sıklığı. ....                                                                     | 26 |
| Tablo 11. LN olan hastalarda SLICC hasar indeksi (SDI).....                                                                                        | 27 |
| Tablo 12. LN olan hastaların güncel tedavileri .....                                                                                               | 28 |
| Tablo 13. Örnekleme sırasında LN’li hastaların SELENA-SLEDAI skorları ve ilişkili organ/sistemler. ....                                            | 29 |
| Tablo 14. Aktif ve inaktif nefritli hastalarda renal parametreler.....                                                                             | 30 |
| Tablo 15. Hastalıklı kontrol: PAPS olan hastaların klinik özellikleri.....                                                                         | 31 |
| Tablo 16. Hastalıklı kontrol: PAPS olan hastaların antikor profilleri.....                                                                         | 31 |
| Tablo 17. Hastalıklı kontrol: PSS olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....                                                           | 32 |
| Tablo 18. Aktif LN ve inaktif LN gruplarının karşılaştırmalı histopatolojik özellikleri .....                                                      | 33 |
| Tablo 19. Biyobelirteçlerin gruplardaki sıklığı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırması .....                                                     | 35 |
| Tablo 20. Aktif LN ile inaktif LN, PSS, PAPS gruplarının serum biyobelirteç pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırması.....                           | 35 |
| Tablo 21. İnaktif LN ile PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırması.....                                   | 36 |
| Tablo 22. PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırması .....                                                 | 36 |
| Tablo 23. Aktif LN, inaktif LN, PSS, PAPS ve sağlıklı kontrol gruplarının serum                                                                    |    |

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| biyobelirteç düzeyleri.....                                                                                   | 36 |
| Tablo 24. Aktif LN ile inaktif LN, PSS, PAPS gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması..... | 37 |
| Tablo 25. İnaktif LN ile PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması.....         | 37 |
| Tablo 26. PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması.....                        | 37 |
| Tablo 27. LN alt gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması .....                            | 38 |
| Tablo 28. LN alt gruplarının serum biyobelirteç sıklıklarının karşılaştırması.....                            | 38 |
| Tablo 29. PAPS alt gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırması.....   | 41 |
| Tablo 30. LN hastalarında serum biyobelirteç düzeylerinin SLEDAI skorlarına göre dağılımı .....               | 42 |
| Tablo 31. Biyobelirteçlerin genel ve renal SLEDAI ile korelasyonu .....                                       | 43 |
| Tablo 32. SLEDAI parametreleri ile biyobelirteç sıklığı karşılaştırması .....                                 | 44 |
| Tablo 33. Biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ve inaktif LN ayrımındaki tanısal değeri.....                    | 44 |
| Tablo 34. LN’de hastalık hasarı ile biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması.....                            | 46 |
| Tablo 35. LN’de hastalık hasarı ile biyobelirteç sıklıklarının karşılaştırması .....                          | 46 |
| Tablo 27. PAPS grubunda biyobelirteçlerin GAPSS ve aGAPSS skorları ile korelasyonu ....                       | 46 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. SLE patogenezinde interferon.....                                               | 8  |
| Şekil 2. Gruplarda Galektin-9 sıklığı .....                                              | 34 |
| Şekil 3. Gruplarda IP-10 sıklığı.....                                                    | 34 |
| Şekil 4. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde Galektin-9 OD .....      | 39 |
| Şekil 5. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde Galektin-9 sıklığı ..... | 39 |
| Şekil 6. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde IP-10 OD.....            | 40 |
| Şekil 7. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde IP-10 sıklığı .....      | 40 |
| Şekil 8. PAPS alt gruplarında Galektin-9 sıklığı.....                                    | 41 |
| Şekil 9. PAPS alt gruplarında IP-10 sıklığı.....                                         | 42 |
| Şekil 10. Serum Galektin-9 seviyelerinin SLEDAI skorları ile korelasyonu .....           | 43 |
| Şekil 11. Serum IP-10 seviyelerinin SLEDAI skorları ile korelasyonu.....                 | 43 |
| Şekil 12. Galektin-9 için ROC eğrisi .....                                               | 45 |
| Şekil 13. IP-10 için ROC eğrisi.....                                                     | 45 |
| Şekil 14. Serum Galektin-9 seviyelerinin GAPSS skorları ile korelasyonu .....            | 47 |
| Şekil 15 Serum IP-10 seviyelerinin GAPSS skorları ile korelasyonu .....                  | 47 |
| Şekil 16. Serum Galektin-9 seviyelerinin aGAPSS skorları ile korelasyonu .....           | 48 |
| Şekil 17. Serum IP-10 seviyelerinin aGAPSS skorları ile korelasyonu.....                 | 48 |

**KISALTMALAR**

|               |                                          |
|---------------|------------------------------------------|
| SLE           | Sistemik lupus eritematozus              |
| LN            | Lupus nefriti                            |
| SDBY          | Son dönem böbrek yetersizliği            |
| dsDNA         | Çift sarmallı deoksiribonükleik asit     |
| TNF           | Tümör nekroz faktörü                     |
| Gal-9         | Galektin-9                               |
| IFN- $\gamma$ | İnterferon-gama                          |
| IP-10         | İnterferon-gama ile uyarılmış protein-10 |
| s             | Serum                                    |
| u             | İdrar                                    |
| ABD           | Amerika Birleşik Devletleri              |
| HLA           | İnsan lökosit antijeni                   |
| MHC           | Majör doku uyumu kompleksi               |
| Anti-Sm       | Anti-Smith                               |
| UV            | Ultraviyole                              |
| IL            | İnterlökin                               |
| EBV           | Epstein-Barr virüsü                      |
| Th            | Yardımcı T hücreleri                     |
| Tfh           | Foliküler yardımcı T hücreleri           |
| Treg          | Düzenleyici T hücreleri                  |
| RNA           | Ribonükleik asit                         |
| ICOS          | İndüklenebilir ko-stimülatör molekül     |

|       |                                                   |
|-------|---------------------------------------------------|
| BLyS  | B lenfosit uyarıcısı                              |
| BAFF  | B hücre aktive edici faktör                       |
| ANA   | Antinükleer antikorlar                            |
| RNP   | Ribonükleoprotein                                 |
| TLR   | Toll benzeri reseptörler                          |
| pDC   | Plazmasitoid dendritik hücre                      |
| NET   | Nötrofil ekstraselüler tuzaklar                   |
| Ig    | İmmünoglobulin                                    |
| ACR   | Amerikan Romatoloji Birliği                       |
| SLICC | Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri |
| EKG   | Elektrokardiyografi                               |
| RPR   | Hızlı plazma reajin                               |
| CCP   | Siklik sitrülünlenmiş peptit                      |
| ACLE  | Akut kutanöz lupus eritematozus                   |
| SCLE  | Subakut kutanöz lupus eritematozus                |
| CCLE  | Kronik kutanöz lupus eritematozus                 |
| DLE   | Diskoid lupus eritematozus                        |
| TTP   | Trombotik trombositopenik purpura                 |
| ISN   | Uluslararası Nefroloji Derneği                    |
| RPS   | Renal Patoloji Derneği                            |
| KBH   | Kronik böbrek hastalığı                           |
| ESH   | Eritrosit sedimentasyon hızı                      |
| CRP   | C-reaktif protein                                 |
| ENA   | Ekstrakte nükleer antijenler                      |

|         |                                                                                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BILAG   | Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu ( <i>British Isles Lupus Assessment Group</i> )                                                 |
| SLEDAI  | Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi ( <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> )                     |
| LAI     | Lupus Aktivite İndeksi ( <i>Lupus Activity Index</i> )                                                                                     |
| SLAM    | Sistemik Lupus Aktivite Ölçütü ( <i>Systemic Lupus Activity Measure</i> )                                                                  |
| ECLAM   | Avrupa Konsensüsü Lupus Aktivite Ölçütü ( <i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i> )                                           |
| SELENA  | Lupus Eritematozus Ulusal Değerlendirmesinde Östrojenin Güvenliği ( <i>Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment</i> ) |
| eGFR    | Tahmini glomerüler filtrasyon hızı                                                                                                         |
| CKD-EPI | Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İş Birliği ( <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> )                              |
| ELISA   | ‘Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay’                                                                                                        |
| SPSS    | Sosyal Bilimler için İstatistik Programı                                                                                                   |
| SS      | Standart sapma                                                                                                                             |
| IQR     | Çeyrekler açıklığı ( <i>interquartile range</i> )                                                                                          |
| ANOVA   | Varyans analizi                                                                                                                            |
| ROC     | Alıcı işletim karakteristiği ( <i>receiver operating characteristic</i> )                                                                  |
| AUC     | Eğri altında kalan alan ( <i>area under the curve</i> )                                                                                    |
| PSS     | Primer Sjögren Sendromu                                                                                                                    |
| PAPS    | Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu ( <i>primary antiphospholipid antibody syndrome</i> )                                               |
| VT      | Vasküler tromboz                                                                                                                           |
| GM      | Gebelik morbiditesi                                                                                                                        |
| G.A.    | Güven aralığı                                                                                                                              |

## ÖZET

### Lupus Nefritinde Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyelerinin Hastalık Aktivasyonu İlişkisi

**Amaçlar:** Galektin-9 ve IP-10 sistemik lupus eritematozus (SLE) patogeneğinde rol oynayan Tip 1 interferon (IFN) yolağının alt basamaklarında yer alan moleküllerdir ve hastalık aktivitesini gösteren biyobelirteçler olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Çalışmamızda serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinin lupus nefritinde (LN) hastalık aktivasyonu ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntemler:** 59 LN (31'i aktif LN, 28'i inaktif LN) hastası çalışmaya alındı. Primer Sjögren Sendromu (PSS) hastaları (n=17), Primer Antifosfolipid Antikor Sendromlu (PAPS) hastalar (n=36) ve 61 sağlıklı gönüllü kontrol grupları olarak seçildi. Serum Galektin-9 ve IP-10 düzeyleri ELISA ile çalışıldı.

**Bulgular:** Ortalama hastalık süresi  $103,3 \pm 96,6$  (1-360) ay ve ortalama yaşı  $37,9 \pm 12$  (19-63) olan 59 LN hastasının 44 (%74,6)'ü kadındı. Aktif LN (n=31) grubunda serum Galektin-9 ve IP-10 seviyeleri; inaktif LN (n=28), PSS (n=17), PAPS (n=36) ve sağlıklı kontrol (n=61) gruplarına göre belirgin olarak daha yüksekti ( $p \leq 0,05$ ). Biyobelirteç seviyeleri inaktif LN, PSS ve PAPS gruplarında benzerdi ( $p > 0,05$ ) ve her üç grupta sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p \leq 0,05$ ). Her iki biyobelirtecine serum seviyeleri SLEDAI skorları ile koreleydi ( $p < 0,001$ ).

**Sonuçlar:** Serum Galektin-9 ve IP-10 lupus nefritinde hastalık aktivitesini yansıtan önemli biyobelirteçlerdir. Bulgularımızın başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. (Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2020-36895).

**ABSTRACT****Association of Serum Levels of Galectin-9 and IP-10 with Disease Activation  
in Lupus Nephritis**

**Objectives:** Galectin-9 and IP-10 are downstream molecules of the Type 1 interferon (IFN) pathway involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) and are thought to be used as biomarkers reflecting disease activity. In this study, we aimed to investigate the association of serum levels of Galectin-9 and IP-10 with disease activation in LN.

**Patients and Methods:** Fifty-nine patients with LN (thirty-one of whom were active and 28 of whom were inactive) were recruited. Seven-teen patients with Primary Sjogren Syndrome (PSS), 36 patients with Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome (PAPS) and 61 healthy volunteers were selected as control groups. Serum levels of Galectin-9 and IP-10 were tested using ELISA.

**Results:** Fifty-nine LN patients, 44 (74.6%) of whom were female, with a mean disease duration of  $103.3 \pm 96.6$  (1-360) months and a mean age of  $37.9 \pm 12$  (19-63) were included in the study. Serum levels of Galectin-9 and IP-10 were significantly higher in the active LN group compared with the inactive LN, PSS, PAPS and healthy control groups ( $p \leq 0.05$ ). Biomarker levels were similar in inactive LN, PSS and PAPS groups ( $p > 0.05$ ) and were significantly higher in all three groups compared to healthy controls ( $p \leq 0.05$ ). Serum levels of both biomarkers correlated with SLEDAI scores ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Serum Galectin-9 and IP-10 are important biomarkers reflecting disease activity in lupus nephritis. Further studies are awaited to confirm these results. (This study was funded by Istanbul University with the project number TTU-2020-36895).

## I. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), dokularda immün kompleks birikimi ile karakterize, relaps ve remisyonlarla seyreden, multisistemik, kronik otoimmün bir hastalıktır. Lupus nefriti (LN), SLE tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde görülen mevcut tedavilere rağmen birçok hastada kronik böbrek yetersizliğine ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimine sebep olabilen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (1).

SLE patogenezinde adaptif immünitelerdeki yanı sıra doğal immünitelerdeki disregülasyonun da önemli yere sahip olduğu bilinmektedir. Son dönemlerde interferon (IFN) imzası olarak bilinen, SLE tanılı hastaların büyük çoğunluğunda tip 1 IFN ile uyarılabilir genlerin ekspresyonunda artış olduğunu ve bunun artmış otoantikor düzeyleri, hastalık aktivitesi ve relapslarla ilişkili olduğunu ortaya koyan gen ekspresyon çalışmaları mevcuttur (2). Terapötik olarak da önemli bir hedef olabilecek IFN imzası için gen ekspresyon analizi yapmak veya standart tekniklerle ölçüm yapmak günlük pratikte uygulanması güç yöntemlerdir (3). Bu da IFN imzasını doğru bir şekilde gösterecek, tip 1 IFN yolağının alt basamaklarında yer alan, ölçülebilirliği kolay biyobelirteçlerin bulunması ihtiyacını doğurmaktadır.

Tip 1 IFN imzasını gösteren sitokinlerin SLE'nin yanı sıra primer antifosfolipid antikor sendromu (PAPS) ve primer sjögren sendromu (PSS) gibi diğer otoimmün hastalıkların patogenezinde de rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4-6). PSS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde tip 1 IFN ile uyarılabilir genlerin ekspresyonunun arttığı ve minör tükürük bezi biyopsi örneklerinde lokal tip 1 IFN aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (7, 8). PAPS hastalarında yapılan bir çalışmada tip 1 IFN imzası, endotelial progenitor hücre disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş, tip 1 IFN blokajının vasküler hastalığı yatıştırabileceği öne sürülmüştür (6).

Galektin-9 (Gal-9),  $\beta$ -galaktozidler için korunmuş karbonhidrat tanıma alanları içeren hayvan lektinlerinden galektin ailesinin bir üyesidir ve eozinofillerin, kanser hücrelerinin, T hücrelerinin apoptozunu indükler (9). Yardımcı T hücre 1 (Th1) yüzey molekülü olan, T hücre immunoglobulin ve müsin domain-içeren molekül-3 (TIM-3)'ün ligandıdır ve bağlandığında hücre içi kalsiyum girişini indükleyerek apoptoza neden olur; interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) üreten hücrelerin selektif kaybına ve Th1 aracılı otoimmünitelerin baskılanmasına yol açar (10). SLE patogenezinde yeri olduğu bilinen tip 1 IFN yanıtıyla ilişkili olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (11-13).

IFN- $\gamma$  ile uyarılmış protein-10 (IP-10); tip 1, 2 interferonlar ve lipopolisakkaritlerle uyarılmış hücrelerden salınan bir kemokindir ve aktive T hücreler için bir kemoatraktandır (14). Birçok Th1 tip otoinflamatuvar hastalıkta IP-10 ekspresyonu görülür ve aktive T

hücrelerinin doku inflamasyonu olan bölgelere göç etmesini sağladığı düşünülmektedir (14).

Son yıllarda literatürde yer alan, serum Gal-9 ve IP-10 düzeylerinin SLE ve LN hastalık aktivitesiyle ilişkisini gösteren çalışmalar Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu biyobelirteçlerin hastalık aktivitesiyle ilişkisinin farklı kohortlarda doğrulanması gerektiği görülmektedir. Bu nedenlerle, bu kesitsel çalışmada serum Gal-9 ve IP-10 düzeylerinin lupus nefritinde hastalık aktivitesiyle olan ilişkisini uygun hasta ve sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslayarak incelemeyi amaçladık.

**Tablo 1.** Son 10 yılda literatürde yer alan, serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinin SLE hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen çalışmalar.

| Yazar, yıl                       | Ülke     | Değerlendirilen Biyobelirteçler | Hasta Grupları (n)                                                                                              | Bulgular                                                                                                                                  |
|----------------------------------|----------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matsuoka ve ark.2020 (11)        | Japonya  | sGal-9                          | SLE (58), sağlıklı kontrol (31)                                                                                 | sGal-9 seviyeleri SLE’de özellikle aktif LN grubunda daha yüksek.                                                                         |
| van den Hoogen ve ark. 2018 (12) | Hollanda | sGal-9<br>sIP-10                | SLE (50),<br>SLE+APS (40),<br>PAPS (29),<br>sağlıklı kontrol (27)                                               | sGal-9 ve sIP-10 seviyeleri SLE, SLE+APS, PAPS grubunda daha yüksek. sGal-9 düzeylerinin IFN imzasıyla korelasyonu sIP-10’dan daha güçlü. |
| Zhang ve ark.2018 (15)           | Çin      | sIP-10                          | SLE (46),<br>sağlıklı kontrol (31)                                                                              | sIP-10 düzeyleri aktif SLE’de yüksek.                                                                                                     |
| Rose ve ark. 2013 (16)           | Almanya  | sIP-10<br>sSIGLEC-1             | SLE (79),<br>sağlıklı kontrol (31)                                                                              | sIP-10 ve sSIGLEC-1 düzeyleri aktif SLE’de yüksek. sSIGLEC-1 düzeyinin hastalık aktivitesiyle korelasyonu sIP-10’dan daha güçlü.          |
| Yüksel ve ark. 2021 (17)         | Türkiye  | sGal-9                          | Juvenil SLE (49),<br>sağlıklı kontrol (15)                                                                      | sGal-9 düzeyleri aktif SLE grubunda daha yüksek.                                                                                          |
| El Gohary ve ark. 2016 (18)      | Mısır    | sIP-10,<br>uIP-10               | Aktif LN (6),<br>inaktif LN (4),<br>aktif non-renal SLE(10), inaktif non-renal SLE(10)<br>sağlıklı kontrol (10) | sIP-10 ve uIP-10 aktif SLE grubunda yüksek. Aktif non-renal SLE ve aktif renal-SLE grupları arasında fark yok.                            |

|                               |          |                  |                                                                                                  |                                                                                                                                           |
|-------------------------------|----------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alves ve ark.<br>2019 (19)    | Brezilya | sIP-10           | Aktif SLE (24),<br>inaktif<br>SLE (22), SLE<br>dışı OIH kontrol<br>(42), sağlıklı kontrol<br>(8) | sIP-10 düzeyleri aktif<br>SLE grubunda daha<br>yüksek ve hastalık<br>aktivitesiyle korele.                                                |
| Hrycek ve ark.<br>2013 (20)   | Polonya  | sIP-10           | Aktif SLE (48),<br>sağlıklı kontrol (29)                                                         | sIP-10 düzeyleri aktif<br>SLE grubunda daha<br>yüksek ve hastalık<br>aktivitesiyle korele.                                                |
| Enocsson ve<br>ark. 2021 (21) | İsveç    | sGal-9<br>sIP-10 | SLE (59), sağlıklı<br>kontrol (181)                                                              | sGal-9 ve sIP-10 Tip 1<br>interferon yanıtıyla<br>ilişkili. Her iki belirteç<br>ve hastalık aktivitesi<br>arasında anlamlı ilişki<br>yok. |
| Rose ve ark.<br>2017 (22)     | Almanya  | sIP-10           | SLE (26)                                                                                         | Hastaların uzun dönem<br>takibinde sIP-10<br>seviyeleri alevlenmeler<br>esnasında yüksek<br>saptanmış.                                    |
| Gensous ve ark.<br>2021 (23)  | Fransa   | sGal-9<br>sIP-10 | SLE (110), sağlıklı<br>kontrol (56)                                                              | sGal-9 ve sIP-10<br>düzeyleri SLE grubunda<br>daha yüksek ve hastalık<br>aktivitesiyle korele.<br>.                                       |

\*“s” serum, “u” idrar düzeylerini yansıtmaktadır.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. Tanım

SLE, çeşitli klinik semptomlara yol açan, immun sistemin anormal aktivitesiyle karakterize, genetik ve fenotipik olarak heterojen bir hastalıktır (24). LN ise SLE tanılı hastalarda böbrek hasarının en sık sebebidir ve hem morbidite hem mortalite açısından majör bir risk faktörüdür (25).

### B. Epidemiyoloji

Lupus çoğunlukla doğurganlık çağındaki kadınları etkiler ve kadınlarda erkeklerden yaklaşık 9 kat fazla görülmektedir. Çalışmalar, nadir de olsa erkeklerde lupusun daha şiddetli olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (26). Çocukluk çağında başlangıç daha ağır hastalık, daha yüksek hasar ve azalmış sağkalımla ilişkili; geç başlangıçlı lupus ise daha hafif hastalık seyri, yüksek hasar ve azalmış sağkalımla ilişkilidir (27). Afrikan-amerikan bireylerde beyazlarla karşılaştırıldığında insidansı 5-9, prevelansı 2-3 kat fazla izlenmiş ve artmış risk Güney Asya, Doğu Asya ve diğer beyaz olmayan gruplarda da görülmüştür. Ve bu gruplar daha ağır hastalık seyri, daha fazla klinik tutulum ve daha yüksek hasar skoru ile ilişkilendirilmiştir (28).

### C. Etiyoloji ve Patogenez

SLE, kompleks etiyolojisi olan multisistemik bir hastalıktır. Kadınlarda, ırksal ve etnik azınlıklarda ve ailede SLE veya ilgili otoimmün hastalık öyküsü olan kişilerde risk daha yüksektir. Genetik faktörlerin, SLE geliştirmeye yatkınlığı etkilemek için yaşam boyu çevresel maruziyetlerle etkileşime girdiğine inanılmaktadır. En güçlü epidemiyolojik kanıtlar, kristal silikaya maruz kalma, sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı ve postmenopozal hormon replasman tedavisi ile ilişkili artan SLE riskine ilişkindir, ancak alkol kullanımı ile ters bir ilişki vardır. Ultraviyole ışık, belirli enfeksiyonlar ve aşılardan da SLE riski ile ilişkili olduğu varsayılmıştır. Çevresel maruziyetleri ve SLE'yi birbirine bağlayan mekanizmalar, maruziyetlerden kaynaklanan epigenetik modifikasyonları, artan oksidatif stresi, sistemik inflamasyonu ve inflamatuvar sitokin upregülasyonunu ve hormonal etkileri içerir (29).

Yapılan çalışmalarda SLE'li hastaları içeren ailelerde SLE ve diğer otoimmün hastalık riskinin arttığı görülmüş, kalıtım derecesinin %43,9 olduğu tahmin edilmekte ve hastaların birinci derece akrabalarında rölatif risk %5,9 olarak saptanmış (30). Bu da açıkça SLE'nin

genetik bir temeli olduğunu göstermekte. GWAS çalışmalarında SLE ilişkili 80’den fazla gen tanımlanmış ve bunlar nükleik asit algılama ve tip 1 interferon üretiminde, T ve B hücre sinyalizasyonu ve işlevinde, inflamasyonda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri gibi önemli biyolojik yolları işaret etmekte ve poligenik SLE ile ilişkilendirilmektedir (31, 32).

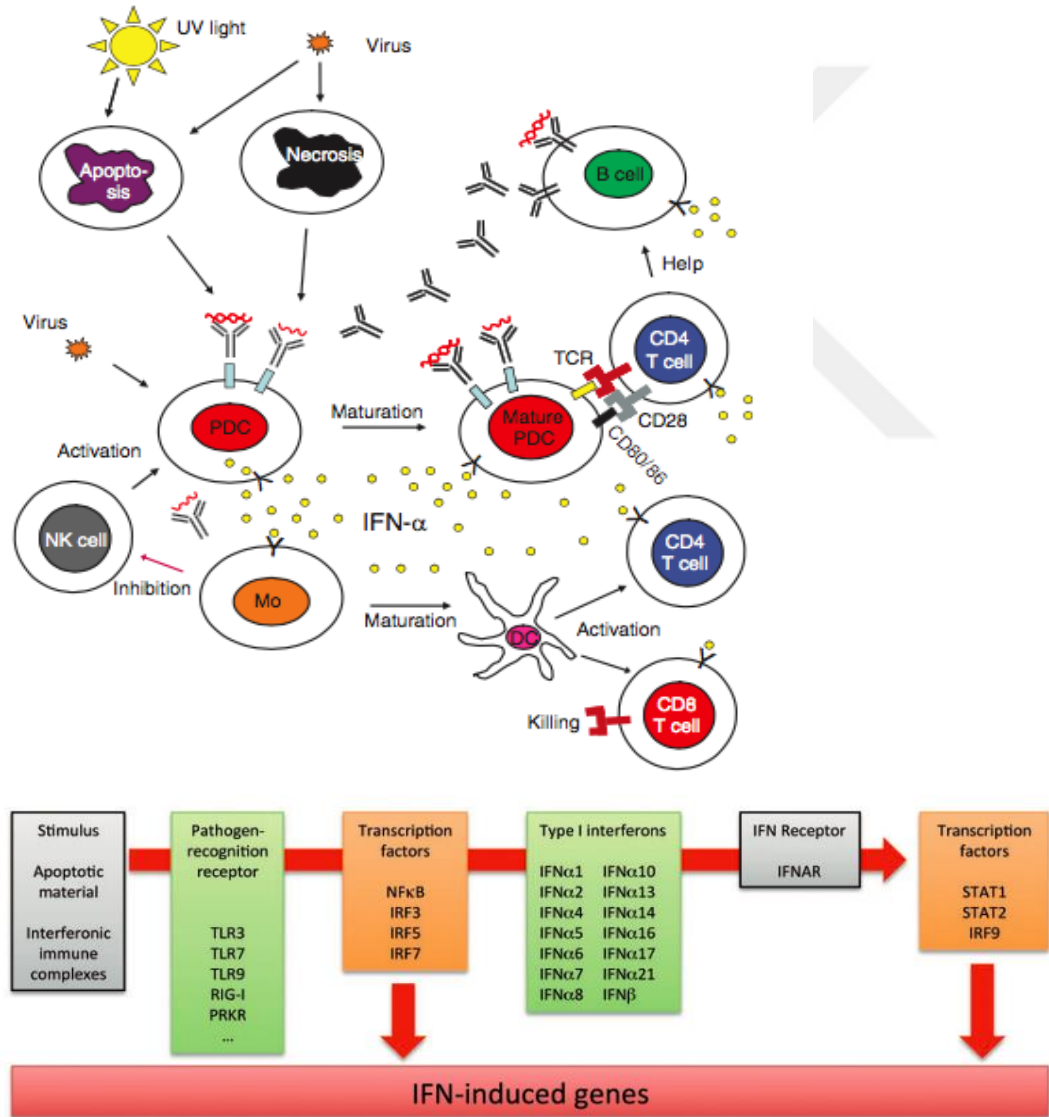
Cinsiyet SLE patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Kadınlarda daha yüksek SLE insidansı, endojen östrojen etkilerinin yanı sıra X kromozomu inaktivasyonundaki başarısızlıklara, artan Toll benzeri reseptör (TLR) gen ürünlerindeki ve mikroRNA fonksiyonundaki değişikliklere atfedilebilir (33).

Genetik varyant tanımlaması, fare modelleri, gen ekspresyonu çalışmaları ve epigenetik analizler kullanılarak SLE'nin patogenezinin anlaşılmasında büyük kazanımlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar, immün komplekslerin ve biyolojik atıkların (apoptotik hücreler gibi), nötrofil ekstraselüler tuzakların (NET), nükleik asit algılamanın, lenfosit sinyallerinin ve interferon üretim yollarının kusurlu klirensinin, tolerans kaybı ve doku hasarında merkezi rol oynadığını desteklemektedir (34). Tolerans kaybı; nükleer otoantijenlerin oluşumuna, immün kompleks birikimine ve dokularda inflamasyona neden olur (35).

SLE’de klinik bulguların başlamasını ve progresyonunu tetikleyen immünolojik olaylar kompleks ve çok aşamalıdır. B hücre toleransının bozulması muhtemelen hastalık sürecinde belirleyici ve erken bir olaydır ve B hücresi aktivasyon eşiklerini, ömrünü, apoptotik hücre işlenmesini etkileyen faktörlerdeki değişiklikler dahil olmak üzere birçok yoldan meydana gelebilir. Adaptif immün sistem tarafında otoimmünite amplifikasyonunun örnekleri arasında B ve T hücreleri arasındaki iş birliğindeki bozukluklar yer alır. Ayrıca B hücreleri antikora bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla doğal immün hücre aktivasyonunu güçlendirebilir. SLE’deki anahtar amplifikasyon döngülerinden biri, otoantikörler ve TLR ligandı olarak görev alan RNA ve DNA içeren immün kompleksler aracılığıyla büyük miktarlarda interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) sekresyonunu uyaran plazmasitoid dentritik hücrelerin (pDC) aktivasyonudur. SLE’de doğal ve adaptif immün sistem arasındaki bir diğer bağlantı; ek bir immunojenik DNA, histon, nötrofil protein kaynağı olarak nötrofil ekstraselüler tuzakların (NET) serbest bırakılması için otoantikör ve interferonlar tarafından hazırlanmış nötrofillerdir. Doğal immün sistem aktivasyonu daha sonra geribildirim yoluyla otoreaktif T ve B hücrelerinin hayatta kalmasını ve olgunlaşmasını sağlar (36).

Son çalışmalarda SLE hastalarının yarısından fazlasında, periferik kan mononükleer hücrelerinde “IFN- $\alpha$  imzasının” gen ekspresyonu bulunmuştur (37, 38). IFN- $\alpha$ , lenfosit, DC’ler ve doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive ederek otoimmün toleransı kırabilir. DC’ler, primitif T hücrelerini aktive ederek ve B hücre proliferasyonunu ve diferensiyasyonunu uyarak doğal immünitede ve adaptif yanıtta rol oynayan antijen sunucu hücrelerdir. Doğal immün sistemde yer alan patern tanıma reseptörlerinden (PRR) biri olan TLR’ler apoptotik

hücre debrisleri veya hasarlı hücreleri tanımda ve immün yanıtı uyarmada kilit rol oynar. SLE hastalarında TLR-9 ligandı (örneğin CpG), interferon regulatuar faktör (IRF) sinyal yolağıyla pDC'leri uyarır ve yüksek miktarda Tip 1 IFN üretimine sebep olur. pDC'lerin TLR-7 ligandı tarafından aktivasyonu ise IL-1 $\beta$  ve IL-23 ekspresyonunun ve Th-17 farklılaşmasının artması ile sonuçlanır. Ayrıca TLR ligandı ribonükleik proteinler ve nükleozom içeren immün kompleksler oluşturmak için B hücrelerini aktive edebilir ve otoantikor oluşturabilir. DC'ler kromatin içeren immün kompleksleri yüzey reseptörlerinin Fc- $\gamma$  kısmıyla tanıyabilir ve nükleik asit endositozunu sağlayabilir ve böylece immün yanıtı sürdürebilir ve güçlendirebilir (39). SLE patogenezinde Tip 1 IFN Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. SLE patogenezinde interferon (40).

İnfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerde yer alan nötrofiller, doğal immünitenin önemli bileşenlerinden biridir. Nötrofillerin uygunsuz aktivasyonu proteazları, doku hasar faktörlerini ve reaktif oksijen radikallerini (ROS) serbest bırakarak SLE'de doku hasarına yol açar. Aynı

zamanda aktive nötrofiller yüksek miktarda kemokin ve sitokin salınımına neden olarak immün regülasyonda bozukluğa yol açabilir (41). Aktive nötrofiller, NETosis adı verilen farklı bir hücre ölümü sırasında NET'leri salabilir; NET'ler trombozu, inflamasyonu ve fibrozu uyaran biyoaktif moleküller açısından zengindir. Bu nedenle, nötrofil kalıntıları dokulardaki inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir (42). SLE'de NET formasyonu ve NET degradasyonundaki dengenin bozulması, otoantijenlerin ortaya çıkmasına ve sonuç olarak tip I IFN sentezi ve endotelial hasarın uyarılmasına neden olur (43) .

T hücreleri, B hücrelerinin farklılaşmasına ve otoantikor üretimine yardım ederek veya doğrudan dokuda inflamasyonu ve sitotoksisiteyi tetikleyerek SLE patogeneğinde kritik bir rol oynar (44). Karmaşık sitokin ağları, T ve B hücre büyümesini, farklılaşmasını ve efektör işlevini düzenler ve bu sitokinler iki geniş kategoride gruplandırılabilir. İnterlökin-2 (IL -2), IL-12, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekrozis alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi Th-1 tipi sitokinler, tercihen hücrel immüniteyi indükler ve IL-4 ve IL-10 gibi Th-2 tipi sitokinler, öncelikle antikor üretimini destekler (45). Çoğu bilim insanı, aktif SLE'nin, Th-1'in azalmış fonksiyonu ve Th-2'nin hiperfonksiyonu ile karakterize olduğuna ve bunun da B hücrelerinin aşırı aktivasyonuna, otoantikorların oluşumuna ve doku hasarına yol açtığına inanmaktadır (46, 47). Normalde T hücreleri, santral ve periferik immunojenik toleransın varlığından dolayı kendi antijenlerine karşı reaksiyona girmez. Santral tolerans, timusta gelişen naif otoreaktif T hücrelerini timik hücreler üzerinde kendi antijenleriyle sunarak ortadan kaldırır. Timustan kaçan otoreaktif T hücreleri klonal anergi, delesyon gibi ek mekanizmalara maruz kalır. Ayrıca düzenleyici T hücreleri (Treg) çevredeki otoreaktif T ve B hücre yanıtları üzerinde sıkı bir kontrol uygular. Bu kontrol noktalarının herhangi birinde kırılma, otoreaktif T hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına ve otoimmüniteye neden olur (48). CD4 foliküler yardımcı T hücreler otoantikor üretimini mümkün kılar, inflamatuvar Th17 alt grupları inflamasyonu desteklerken Treg hücrelerindeki kusurlar kontrolsüz immün yanıtı yol açar (49).

İmmatür B hücreleri, B hücre reseptör (BCR) yoluyla RNA veya DNA içeren spesifik antijenleri tanır ve B hücrelerini aktive eder. Ardından aktive B hücreleri folikülün sınırına göç eder, T hücre reseptörleri (TCR) ve ko-stimülatörler aracılığıyla CD4<sup>+</sup> T hücreleri ile etkileşir. Aktive B hücrelerinden IL-6, TNF ve IFN- $\gamma$  salınırken; CD4<sup>+</sup> T hücreleri B hücre foliküllerine göç eder ve foliküler yardımcı T (Tfh) hücresi olarak IL-21 ve IFN- $\gamma$  salgılar. Tfh hücreleri, IL-21 aracılığıyla B hücreli lenfoma 6'nın (BCL-6) ekspresyonunu sürdüren ve B hücresi aktivasyonunu, sınıf değiştirme rekombinasyonunu ve plazma hücre farklılaşmasını sağlayan germinal merkez oluşumuna neden olur ve bunun sonucunda uzun ömürlü plazma hücreleri oluşur (39, 50). TNF ailesinin bir üyesi olan B hücre aktive edici faktör (BAFF) de B hücrelerine bağlanıp büyümelerini kostimüle eder; T ve B hücrelerinin etkileşiminde rol alır. BAFF'ı aşırı üreten farelerde otoantikorlar dahil yüksek sayıda olgun B hücresi ve antikoru bulunduğu ve insandaki SLE'ye benzer otoimmün bir hastalık geliştiği görülmüştür

(51).

Kompleman aktivasyonu, SLE'li hastalarda yaygındır, bu da hipokomplementemiye ve doku hasarı bölgelerinde kompleman birikmesine neden olur. İnsanlarda, klasik kompleman yolunun erken bileşenlerinin eksiklikleri, SLE ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. C1q veya C4'ten yoksun farelerin , SLE'de yer alan birçok otoantijeni yüzeylerinde taşıyan apoptotik hücrelerin normal temizlenmesindeki başarısızlıkla bağlantılı olarak otoimmüniteye yatkın olduğu görülmüştür (52).

LN, immunojenik endojen kromatinlere karşı (oksidlenmiş mitokondriyal DNA, apoptoz ürünü mikroveziküller ve endozomlardaki endojen nükleik asitler gibi) inflamatuvar bir yanıttan kaynaklanır. Bu kromatinin birikmesi özellikle, kromatin klirensi ile ilgili genlerde SLE ile ilişkili alelleri olan hastalarda (örneğin DNazlar) belirgin olabilir. Bu nükleer materyal, endozomlardaki DNA ve RNA sensörlerini (TLR-7, TLR-8 ve TLR-9 gibi) ve artan düzeyde tip I IFN ve çeşitli proinflamatuvar sitokinler üreten doğal immün hücrelerin ve B hücrelerinin sitozollerini uyarır. İmmatür DC'ler otoreaktif T hücrelerini aktive eden olgun DC'lere dönüşür. SLE'de B hücreleri, çeşitli genlerdeki genetik polimorfizmler nedeniyle devamlı olarak aktive olur ve endojen kromatin taşıyan ligandlara ve mediyatörlere (BAFF gibi) yanıt olarak sürekli otoantikorlar (anti-DNA antikorları gibi) üretir. T hücrelerinin ayrıca SLE patogenezinde önemli rolleri vardır; özellikle, Tfh hücreler otoantikorlar üretmek için germinal merkez B hücrelerini aktive eder ve IL-17 üreten Th-17 hücreleri böbrek hasarını tetikler. Otoreaktif lökositler, immün kompleksler ve çeşitli SLE ve LN duyarlılık genleri; çeşitli sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerinin aracılığıyla böbrek hasarında rol oynar. Dolaşımdaki kompleman seviyesinde azalma ve intrarenal kompleman birikimi ve/veya aktivasyonu da LN ile ilişkilidir. Unutulmamalıdır ki, bu olayların tümü veya bir alt kümesi, hastanın genetik yapısı tarafından belirlendiği üzere, büyük olasılıkla aynı anda hiperaktif olmaktadır (53).

#### D. Tanı ve Sınıflandırma

SLE sınıflandırma kriterleri, klinik çalışmalara homojen hasta gruplarının dahil edilmesini sağlamak için geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu kriterler klinik uygulamada tanıya yardımcı olmak için sıklıkla kullanılmaktadır. İlk olarak 1971’de Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından geliştirilmiş, 1982 ve 1997’de revize edilmiştir (54). ACR tanı kriterleri klinik ve immünolojik olmak üzere toplam 11 kriterden oluşur (Tablo 2) ve 4 kriterin varlığı sınıflandırma için yeterlidir (55). 2012 yılında Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri (SLICC) grubu; klinik uygunluğu iyileştirmek, katı metodoloji gerekliliklerini karşılamak ve SLE immünolojisine ilişkin yeni bilgileri birleştirmek için ACR kriterlerini revize etti ve onayladı. Mukokütanöz ve nöropsikiyatrik bulgular, hipokomplementemi ve yeni antifosfolipid antikorlar kriterlere eklendi ve kriterler yeniden tanımlandı (Tablo 3). Öncekilerden farklı olarak SLICC kriterleri SLE’nin öncelikle bir otoantikör hastalığı olduğunu vurgular, sınıflandırma için en az bir immünolojik kriterin varlığını gerektirir ve ANA veya anti dsDNA antikor varlığında histopatolojik olarak kanıtlanmış nefriti SLE ile uyumlu olarak kategorize eder (56). Son olarak 2019’da Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve ACR’ın desteğiyle yeni ve optimize EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri geliştirildi (Tablo 4) (57).

**Tablo 2.** ACR-97 sınıflandırma kriterleri (58, 59).

| 11 kriterin 4’ü        |                                                                                                                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Malar raş</b>       | Nazolabial kıvrımları koruma eğiliminde olan, malar çıkıntılar üzerinde düz veya kabarık sabit eritem           |
| <b>Fotosensitivite</b> | Hasta öyküsü veya klinisyen gözlemi ile güneş ışığına olağandışı reaksiyonun bir sonucu olarak deri döküntüsü   |
| <b>Diskoid raş</b>     | Skuamlı eritemli papül ve plaklar ile karakterize lezyon, iyileşirken atrofik skar bırakabilir                  |
| <b>Oral ülser</b>      | Klinisyen tarafından gözlenen, genellikle ağrısız oral veya nazofaringeal ülserasyon                            |
| <b>Artrit</b>          | 2 veya daha fazla periferik eklemi içeren, hassasiyet, şişme veya efüzyon ile karakterize eroziv olmayan artrit |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Serözit</b>             | Plörit- Plöretik ağrı öyküsü / fizik muayenede plevral sürtünme sesi/ görüntülemelerde plevral efüzyon VEYA<br>Perikardit- EKG bulguları/ fizik muayenede perikardiyal sürtünme sesi/ görüntülemelerde perikardiyal efüzyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Renal tutulum</b>       | 500 mg/gün'den (kantite edilmediyse 3+'den) fazla persistan proteinüri VEYA<br>Hücre sel silendirler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Nörolojik tutulum</b>   | Nöbet VEYA Psikoz- neden olabilecek ilaçların veya bilinen metabolik bozuklukların yokluğunda (üremi, ketoasidoz, elektrolit imbalansı)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hematolojik tutulum</b> | Neden olabilecek ilaçların yokluğunda $\geq 2$ kez Hemolitik anemi (retikülöz varlığı ile) VEYA Lökopeni ( $<4000/\text{mm}^3$ ) VEYA Lenfopeni ( $<1500/\text{mm}^3$ ) VEYA Trombositopeni ( $<100000/\text{mm}^3$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ANA</b>                 | İlaç ilişkili lupus yokluğunda, herhangi bir zamanda immüno floresan veya eşdeğer bir tahlil ile anormal bir ANA titresi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>İmmunolojik tutulum</b> | Anti-DNA- Anormal titrede doğal DNA'ya karşı antikor VEYA<br>Anti-Sm- Sm nükleer antijenine karşı antikor varlığı VEYA<br>Pozitif antifosfolipid antikor:<br><ol style="list-style-type: none"> <li>1. IgG veya IgM tipi antikardiyolipin antikorlarının anormal serum seviyesi VEYA</li> <li>2. Lupus antikoagülan pozitifliği VEYA</li> <li>3. En az 6 aydır pozitif olduğu bilinen ve Treponema pallidum immobilizasyon veya floresan treponemal antikor absorpsiyon testi ile doğrulanan sifiliz için yanlış pozitif serolojik test</li> </ol> |

**Tablo 3.** SLICC-2012 sınıflandırma kriterleri (56).

|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| En az 1 klinik kriter 1 immunolojik kriter dahil olmak üzere 17 kriterden 4'ü; VEYA biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>KLİNİK KRİTERLER</b>                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>1. Akut kutanöz lupus ya da subakut kutanöz lupus</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| - Akut kutanöz lupus                                                                                                      | Lupus malar raşı, büllöz lupus, SLE'nin toksik epidermal nekroliz varyantı, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı.<br>(Dermatomiyozit yokluğunda)                                                                                                                        |
| - Subakut kutanöz lupus                                                                                                   | Skar dokusu bırakmadan iyileşen, endüre olmayan psöriasis benzeri ve/veya anüler polisiklik lezyonlar.                                                                                                                                                                               |
| <b>2. Kronik kutanöz lupus</b>                                                                                            | Klasik diskoid raş (lokalize veya generalize), hipertrofik (verrüköz) lupus, lupus panniküliti, mukozal lupus, lupus erythematosus tumidus, 'chillblain' lupus, diskoid lupus/liklen planus overlap.                                                                                 |
| <b>3. Oral veya nazal ülserler</b>                                                                                        | Oral: Damak, bukkal, dil.<br>(Vaskülit, Behçet hastalığı, Herpesvirus enfeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalığı, reaktif artrit ve asidik yiyecekler gibi diğer nedenlerin yokluğunda)                                                                                           |
| <b>4. Skar bırakmayan alopesi</b>                                                                                         | Görülebilir kırık saçlarla birlikte saçlarda diffüz incelme veya kırılabilirlik.<br>(Alopesi areata, demir eksikliği ve androjenik alopesi gibi diğer nedenlerin yokluğunda)                                                                                                         |
| <b>5. Sinovit</b>                                                                                                         | 2 ya da daha fazla eklemi etkileyen, şişme ve efüzyon ile karakterize sinovit VEYA<br>En az 30 dakika sabah tutukluğu ile birlikte 2 ya da daha fazla eklemdede hassasiyet.                                                                                                          |
| <b>6. Serözit</b>                                                                                                         | 1 günden uzun süren tipik plörezi, plevral efüzyon ya da plevral frotman.<br>1 günden uzun süren tipik perikardiyal ağrı, perikardiyal efüzyon, perikardiyal frotman ya da EKG ile tespit edilen perikardit (enfeksiyon, üremi, Dressler sendromu gibi diğer nedenlerin yokluğunda). |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>7. Renal</b>                                  | İdarda protein/kreatinin (ya da 24 saatlik idrar proteini) ile 500 mg/gün'den daha fazla proteinüri VEYA İdrar sedimentinde eritrosit silendirlerinin varlığı.                                                                                                                                                                               |
| <b>8. Nörolojik</b>                              | Nöbetler, psikoz, mononöritis multipleks (primer vaskülit gibi diğer nedenlerin yokluğunda), myelit, periferik veya kranyal nöropati (primer vaskülit, enfeksiyonlar ve diabetes mellitus gibi diğer nedenlerin yokluğunda) ve akut konfüzyonel durum (toksik/metabolik, üremik ve ilaçlara bağlı olaylar gibi diğer nedenlerin yokluğunda). |
| <b>9. Hemolitik anemi</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>10. Lökopeni veya lenfopeni</b>               | Lökosit <4000/mm <sup>3</sup> (Felty sendromu, ilaçlar ve portal hipertansiyon gibi diğer nedenlerin yokluğunda) VEYA Lenfosit <1000/mm <sup>3</sup> (kortikosteroidler, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi diğer nedenlerin yokluğunda).                                                                                                         |
| <b>11. Trombositopeni</b>                        | Trombosit <100000/mm <sup>3</sup> (ilaçlar, portal hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura gibi diğer nedenlerin yokluğunda).                                                                                                                                                                                                     |
| <b>İMMUNOLOJİK KRİTERLER</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>1. ANA pozitifliği</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>2. anti-dsDNA pozitifliği</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3. anti-Sm varlığı</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>4. Antifosfolipid antikorları pozitifliği</b> | Lupus antikoagülanı pozitifliği.<br>RPR yanlış pozitifliği.<br>Orta/yüksek titrede antikardiyolipin antikorları pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM).<br>Anti-beta-2-glikoprotein-1 pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM).                                                                                                                            |
| <b>5. Hipokomplementemi</b>                      | Düşük C3, C4 veya CH50.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>6. Direkt Coombs testi pozitifliği</b>        | Otoimmün hemolitik anemi yokluğunda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Tablo 4.** EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri (57).

| <b>Dahil edilme kriteri:</b>                                                 |             |                                               |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|-------------|
| $\geq 1:80$ titrede ANA pozitifliği                                          |             |                                               |             |
| Yok ise SLE olarak sınıflandırma                                             |             |                                               |             |
| Varsa ek kriterleri uygula                                                   |             |                                               |             |
| <b>Ek kriterler:</b>                                                         |             |                                               |             |
| SLE'den daha olası bir açıklama varsa bir kriteri sayma                      |             |                                               |             |
| Bir kriterin en az bir durumda ortaya çıkması yeterli                        |             |                                               |             |
| SLE sınıflandırması en az bir klinik kriter ve $\geq 10$ puan gerektirir     |             |                                               |             |
| Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekmez                                |             |                                               |             |
| Her alan içinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir |             |                                               |             |
| <b>Klinik Kriterler</b>                                                      | <b>Puan</b> | <b>İmmunolojik Kriterler</b>                  | <b>Puan</b> |
| <b><i>Konstitüsyonel</i></b>                                                 |             | <b><i>Antifosfolipid antikorlar</i></b>       |             |
| Ateş                                                                         | 2           | Antikardiyolipin antikorlar<br>VEYA           |             |
| <b><i>Hematolojik</i></b>                                                    |             | Anti-beta-2-glikoprotein-1<br>antikorlar VEYA |             |
| Lökopeni                                                                     | 3           | Lupus antikoagülanı                           | 2           |
| Trombositopeni                                                               | 4           |                                               |             |
| İmmün hemoliz                                                                | 4           | <b><i>Kompleman proteinler</i></b>            |             |
| <b><i>Nöropsikiyatrik</i></b>                                                |             | Düşük C3 veya C4                              | 3           |
| Deliryum                                                                     | 2           | Düşük C3 ve C4                                | 4           |
| Psikoz                                                                       | 3           | <b><i>SLE spesifik antikorlar</i></b>         |             |
| Nöbet                                                                        | 5           | Anti-dsDNA antikor VEYA                       |             |
|                                                                              |             | Anti-Sm antikor                               | 6           |
| <b><i>Mukokütanöz</i></b>                                                    |             |                                               |             |
| Skar bırakmayan alopesi                                                      | 2           |                                               |             |
| Oral ülser                                                                   | 2           |                                               |             |
| Sabuakut kutanöz VEYA                                                        |             |                                               |             |
| Diskoid lupus                                                                | 4           |                                               |             |
| Akut kutanöz lupus                                                           | 6           |                                               |             |
| <b><i>Seröz tutulum</i></b>                                                  |             |                                               |             |
| Plevral veya perikardiyal<br>efüzyon                                         | 5           |                                               |             |
| Akut perikardit                                                              | 6           |                                               |             |
| <b><i>Kas iskelet sistemi</i></b>                                            |             |                                               |             |

|                                                                                                  |    |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--|--|
| Eklem tutulumu                                                                                   | 6  |  |  |
| <b>Renal tutulum</b>                                                                             |    |  |  |
| Proteinüri $\geq 0,5$ gr/24 saat                                                                 | 4  |  |  |
| Biyopside sınıf 2 veya 5 LN                                                                      | 8  |  |  |
| Biyopside sınıf 3 veya 4 LN                                                                      | 10 |  |  |
| <b>Total skor:</b>                                                                               |    |  |  |
| Dahil edilme kriteri karşılanırsa $\geq 10$ skoru Sistemik Lupus Eritematozus olarak sınıflandır |    |  |  |

### E. Renal Tutulum

Lupus nefriti, SLE'de morbidite ve mortalite için majör bir risk faktörüdür ve güçlü anti-inflamatuar ve immünosupresif tedavilere rağmen hala çok sayıda hasta için KBH veya SDBY ile sonuçlanmaktadır (60). LN'de klinik ve laboratuvar spektrum sessiz LN'den (normal idrar tahlili sonuçları, normal böbrek fonksiyonları) ağır proteinüri ve nefrotik sendroma veya akut böbrek yetersizliği (ABY) ile sonuçlanabilecek akut nefritik sendroma kadar değişkenlik gösterir. Bununla birlikte, hastalar en sık olarak hafif proteinüri ve/veya hematüri ve bazı durumlarda lökositüri ile başvurur. İdrar sedimenti genellikle 'aktif'tir; yani akantositüri ve eritrosit silendirleri mevcuttur. Bazen hastalar, LN'nin ilk belirtisi olarak ilerlemiş KBH veya hipertansiyon ile başvurabilir (53). SLICC-2012 sınıflandırma kriterlerine göre renal tutulum; idarda protein/kreatinin (ya da 24 saatlik idrar proteini) ile 500 mg/gün'den daha fazla proteinüri veya idrar sedimentinde eritrosit silendirlerinin varlığı ile tanımlanır (56).

Çoğu LN vakası, immün kompleks birikimine bağlı glomerülonefrit olsa da, LN'nin klinik ve patolojik spektrumunun oldukça heterojen olduğunu ve lupus podositopatisi ve trombotik mikroanjiyopati gibi antiteleri de içerdiğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu nedenle böbrek biyopsisi LN tanı ve tedavisinde anahtar rol oynar (61). Günümüzde pratikte LN'nin Uluslararası Nefroloji Derneği (ISN)/Renal Patoloji Derneği (RPS) 2003 sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 6) (62). Bununla birlikte bu sınıflamada sınıf III ve sınıf IV arasında net bir histolojik ayrım olmaması ve tübülointerstisyel lezyonların ve vasküler hasarın (tübülointerstisyel birikim miktarı ve dağılımı, tübüler atrofi, TMA, APS nefropatisi, ve lupus vaskülopatisi) dikkate alınmaması gibi sınırlamalar vardır (61).

Genel olarak, ISN/RPS sınıfları tedavi kararlarına rehberlik eder. Mezengiuma sınırlı hastalığı olanlar (sınıf II) genellikle renal tutulumları için spesifik tedaviye ihtiyaç duymazlar ancak ekstrarenal tutulumları için immünosupresif tedavi gerekebilir. Kronik hasarı (herhangi bir sınıf) veya son dönem hasarı (sınıf VI) olan hastalar da LN için immünosupresyona

ihtiyaç duymazlar ancak antiproteinürik, renoprotektif önlemlerden yararlanabilirler. Proliferatif sınıflar (III ve IV) sıklıkla güçlü immünosupresyon ile tedavi edilirken; proliferatif olmayan membranöz LN (sınıf V) hastalarda subnephrotik proteinüri varsa konservatif tedavi (antiproteinürik tedavi), nefrotik düzeyde proteinüri varsa immünosupresyon ile tedavi edilebilir (60).

**Tablo 5.** Lupus nefriti ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemi (62).

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sınıf I</b>   | <b>Minimal mezengial proliferatif lupus nefriti</b><br>Işık mikroskopisinde normal glomerüller, immünfloresan incelemede mezengial immün birikimler                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sınıf II</b>  | <b>Mezengial proliferatif lupus nefriti</b><br>Işık mikroskopisinde yalnızca mezengial hiperselülarite veya matriks ekspansiyonu, immünfloresan incelemede mezengial immün birikimler. Subepitelyal ya da subendotelyal birikimler görülmez.                                                                                                                                                                             |
| <b>Sınıf III</b> | <b>Fokal lupus nefriti</b><br>Tüm glomerüllerin < %50'sinde, aktif veya inaktif, segmental veya global, endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak fokal subendotelyal immün birikimler eşlik eder. Mezengial değişiklikler görülebilir veya görülmeyebilir.                                                                                                                                        |
| Sınıf III (A)    | Aktif lezyonlar: Fokal proliferatif lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sınıf III (A/C)  | Aktif ve kronik lezyonlar: Fokal proliferatif ve sklerozan lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Sınıf III (C)    | Glomerüler skarlarla birlikte kronik inaktif lezyonlar: Fokal sklerozan lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Sınıf IV</b>  | <b>Diffüz lupus nefriti</b><br>Tüm glomerüllerin >%50'sinde, aktif veya inaktif, segmental veya global, endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak fokal subendotelyal immün birikimler eşlik eder. Mezengial değişiklikler görülebilir veya görülmeyebilir.<br>Glomerüllerin >%50'sinde segmental lezyonlar görüldüğünde IV-S, > %50'sinde global lezyonlar görüldüğünde IV-G olarak adlandırılır. |
| Sınıf IV-S (A)   | Aktif lezyonlar: Diffüz segmental proliferatif lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sınıf IV-G (A)   | Aktif lezyonlar: Diffüz global proliferatif lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sınıf IV-S (A/C) | Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz segmental proliferatif ve sklerozan lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sınıf IV-G (A/C) | Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz global proliferatif ve sklerozan lupus nefriti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                |                                                                                        |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınıf IV-S (C) | Skarlarla birlikte kronik inaktif lezyonlar: Diffüz segmental sklerozan lupus nefriti. |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|

#### F. SLE ve LN Patogenezinde Galektin-9 ve IP-10'un Yeri

Tip 1 IFN sisteminin aktivasyonu, SLE'nin patogenezinde rol oynar (63). Bu nedenle, dolaşımda artan IFN- $\alpha$  veya IFN ile indüklenebilir gen seviyeleri gibi tip 1 IFN imzaları, SLE hastalarında hastalık aktivitesi ve hastalık alevlenmeleri ile bağlantılı olabilir (64). Yakın zamanda, Hoogen ve ark. yaptığı bir çalışma, Gal-9'un tip1 IFN imzası için yeni ve ölçülmesi kolay bir biyobelirteç olduğunu ve Gal-9'un SLE'de klinik karar vermeye yardımcı olabileceğini göstermiştir (12).  $\beta$ -galaktosit bağlayıcı lektinlerden biri olan Gal-9, otoimmün hastalıklarda önemli düzenleyici roller oynar (65). T hücreleri üzerinde eksprese edilen Tim-3, Th1 hücre aracılı immünitenin düzenlenmesinde rol oynar ve Gal-9'un ligandı olarak tanımlanmıştır (66). Son çalışmalar ayrıca Gal-9'un Tim-3'e bağımlı veya bağımsız şekillerde Th17 hücrelerinin farklılaşmasını baskılayabildiğini ileri sürmektedir (67). SLE hastalığı fenotipinin heterojenliği nedeniyle, SLE hastalık aktivitesini ve/veya organ hasarını yansıtan güvenilir biyobelirteçler gereklidir. Anti-dsDNA antikoru gibi otoantikorlar veya kompleman proteinleri, global hastalık aktivitesini izlemek için kullanılır (68). Bununla birlikte, bu parametreler genel hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilir ve SLE hastalığı fenotipini veya ilişkili organ hasarını yansıtmayabilir (69). Tip1 IFN imzası olan Gal-9, çeşitli hastalık fenotiplerine sahip SLE hastalarında ayrıca değerlendirilmelidir.

IP-10, IFN- $\gamma$  ile uyarılan endotel hücreleri, fibroblastlar ve monositler tarafından salgılanan bir kemokindir. IP-10 reseptörü CXCR-3'e bağlanır, T hücrelerinin inflamasyon bölgelerine göçünü sağlar ve anjiyogenezin downregülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (70). SLE hastalarının serumlarında ve/veya dokularında IP-10 seviyelerinin yükseldiğine ve SLE'nin çeşitli manifestasyonlarının patogenezine katılabildiğine dair artan kanıtlar vardır (71, 72).

#### G. Laboratuvar

Tanı koymak, prognozu belirlemek, hastalık aktivitesini ve hasarı değerlendirmek ve tedaviye yol göstermek amaçlı çeşitli laboratuvar testlerinden yararlanılabilir. SLE tanısının konması multisistem tutulumun gösterilmesi ve ANA ve/veya diğer hastalık spesifik otoantikorların varlığını gerektirir (56, 57). Hastalığın monitorizasyonunda tam kan sayımı, serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), idrar analizi, idrarda protein/kreatinin oranı, akut faz reaktanlarından C-reaktif protein(CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), kompleman C3/C4 düzeyleri, antidsDNA, aPL antikorlar, anti-Ro/SSA, anti-C1q, serum albümin gibi diğer testlerin kullanılması önerilmektedir (73).

## 1. Otoantikörler

SLE, immünolojik özelliği antinükleer antikörlerin (ANA) üretimi olan prototipik bir otoimmün hastalıktır. ANA'lar, nükleik asitlere (DNA veya RNA), proteinlere ve DNA veya RNA'nın proteinlerle komplekslerine bağlanır. ANA üretimi SLE'ye özgü olmasa da, bu hastalığa sahip hastalar tarafından ifade edilen otoantikörlerin paterni oldukça karakteristiktir ve tarama, sınıflandırma, tanı, prognoz ve evreleme için serolojinin kullanılmasını sağlar. (74). EULAR/ACR-2019 sınıflandırmasına göre immunofloresanda (IFA) 1:80 ve üzeri titrede saptanması ANA pozitifliği olarak tanımlanmıştır (57). IFA'da majör nükleer boyama paternleri homojen (difüz), benekli, nükleolar ve sentromerdir (75). SLE'de bu boyama paternlerinin hepsi görülebilmekle birlikte en sık homojen onu takiben benekli boyama paterni görülür (76).

SLE'de görülen otoantikörler arasında anti-dsDNA ve anti-Sm SLE'ye patognomonik olarak kabul edilir (77). Diğer ANA'ların aksine, anti-dsDNA antikörlerinin seviyeleri, özellikle aktif nefriti olan hastalarda zamanla büyük ölçüde değişebilir ve tedavi sırasında esasen kaybolabilir, ancak bir alevlenme sırasında geri dönebilir. Bu nedenle hastalık monitorizasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır (74). Spesifitelerine ve klinik ilişkilerine göre bazı otoantikörler dört kümeye ayrılabilir: (i) yüksek böbrek tutulumu insidansı ve yüksek böbrek hasarı riski ile ilişkili dsDNA kümesi; (ii) daha yüksek pulmoner arteriyel hipertansiyon insidansı ve reynaud fenomeni ile ilişkili Sm/RNP kümesi; (iii) nöropsikiyatrik tutulum, antifosfolipid sendromu ve hemolitik anemi ile ilişkili anti-kardiyolipin ve lupus antikoagülan grubu; ve (iv) herhangi bir klinik ilişki göstermeyen Ro/La kümesi. Bununla birlikte, diğer birçok otoantikör, bu ve diğer klinik belirtilerde önemli bir rol oynayabilir (78).

## 2. Kompleman

Serumdaki kompleman seviyelerinin tayini, SLE'li hastaların klinik yönetimine yardımcı olmak için kullanılan standart tahlillerden biridir. Laboratuvarların çoğu antijenik C3 ve C4 konsantrasyonlarını ölçer. SLE'de kompleman aktivasyonu için baskın yol, C1q'nin immün kompleksler ile etkileşimi tarafından tetiklenen klasik yoldur. Klasik yol kompleman protein seviyeleri, aktif hastalıkta, özellikle C1, C4 ve C2 seviyeleri ile bağlantılı olarak azalır (79).

Kompleman aktivasyonu klinisyeni özellikle üç olasılık hususunda uyarmalıdır: anti-C1q antikör varlığı, hemolitik anemi ve aktif renal tutulum. Bu nedenle düzenli kompleman ölçümleri, klinik bulgular ve diğer serolojik tahlillerin sonuçları ile birlikte düşünüldüğünde, hastalık alevlenmelerini işaret edebilecek kompleman seviyelerindeki değişiklikleri açığa çıkarabilir (79).

## H. Aktivitenin ve Hasarın Değerlendirilmesi

SLE’de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, klinisyenlerin günlük pratikte karşılaştığı bir görevdir ve aynı zamanda klinik araştırmalar ve randomize kontrollü çalışmalarda da gereklidir. Hastalık aktivitesini enfeksiyon, kronik hasar ve eşlik eden hastalıktan ayırt etmek çok önemlidir (80). Bu amaçla geliştirilmiş ve onaylanmış; en sık kullanılan hastalık aktivite indeksleri arasında ‘British Isles Lupus Assessment Group’ (BILAG) indeksi, ‘SLE Disease Activity Index’ (SLEDAI) ve ‘Systemic Lupus Activity Measure’ (SLAM) bulunur. SLE’de tedavi hedefi, hastalık remisyonu veya düşük hastalık aktivitesi elde etmek olmalıdır (81).

SLEDAI ilk olarak 1992’de yayınlanmıştır ve son 10 gün içindeki hastalık aktivitesini ölçer (82). 24 klinik ve laboratuvar parametreyi içeren global bir indekstir. Hastalık aktivitesi 0 ila 105 arasında değişebilir. Orijinal SLEDAI’de devam eden hastalık aktivitesinin yanı sıra yeni veya kötüleşen hastalık aktivitesinin kaydedilebilmesi için zamanla değişiklikler yapılmıştır: SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) (Tablo 7) ve ‘Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment’ çalışmasında kullanılan SELNA-SLEDAI (83, 84).

Klinik araştırmalar için hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine ek olarak, SLICC/ACR hasar indeksi (Tablo 8) kullanılarak hasarın değerlendirilmesi önerilmektedir (80). Bu indeks 12 organ sisteminin değerlendirilmesini içerir. Nedeni ne olursa olsun lupuslu hastalarda meydana gelen hasarı kaydeder. Hasar, organ yetmezliğine (örneğin böbrek yetmezliği veya nörokognitif anormallik) yol açan önceki hastalık aktivitesinden veya ilaçlardan (örneğin avasküler nekroz veya diyabet) kaynaklanabilir. Aynı zamanda ameliyat veya kanser gibi bir arada bulunan hastalıklardan da kaynaklanabilir. Aktif inflamasyon ile hasarın karıştırılmaması için, bir maddenin hasar indeksine dahil edilebilmesi için en az 6 aydır mevcut olması gerekir (85).

**Tablo 6. SLEDAI-2K (86).**

| Sistem/Özellik                                                                                                                                                    | Puan     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <i>Oküler</i>                                                                                                                                                     |          |
| Katarakt                                                                                                                                                          | 1        |
| Retinal değişiklikler veya optik atrofi                                                                                                                           | 1        |
| <i>Nöropsikiyatrik</i>                                                                                                                                            |          |
| Kognitif zayıflık (hafıza kaybı, hesap yapmada zorluk, konsantrasyonda azalma, yazılı veya sözlü dilde zorlanma, performans seviyesinde azalma) veya majör psikoz | 1        |
| 6 aydır tedavi gerektiren nöbet                                                                                                                                   | 1        |
| Serebrovasküler olay veya malign olmayan nedenler için cerrahi rezeksiyon (>1 ise 2 puan)                                                                         | 1 veya 2 |
| Kraniyal veya periferik nöropati (optik sinir hariç)                                                                                                              | 1        |
| Transvers myelit                                                                                                                                                  | 1        |
| <i>Renal</i>                                                                                                                                                      |          |
| Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < % 50                                                                                                                           | 1        |

|                                                                                                                                             |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Proteinüri $\geq 3,5$ g/gün veya                                                                                                            | 1        |
| Son dönem böbrek yetersizliği                                                                                                               | 3        |
| <i>Pulmoner</i>                                                                                                                             |          |
| Pulmoner hipertansiyon                                                                                                                      | 1        |
| Pulmoner fibrozis                                                                                                                           | 1        |
| Büzülmüş akciğer                                                                                                                            | 1        |
| Plevral fibrozis                                                                                                                            | 1        |
| Pulmoner infarkt veya malign olmayan nedenler için rezeksiyon                                                                               | 1        |
| <i>Kardiyovasküler</i>                                                                                                                      |          |
| Anjina veya koroner arter by-pass                                                                                                           | 1        |
| Miyokart infarktüsü (>1 ise 2 puan)                                                                                                         | 1 veya 2 |
| Kardiyomiopati (ventriküler disfonksiyon)                                                                                                   | 1        |
| Kapak hastalığı (diyastolik ya da sistolik üfürüm >3/6)                                                                                     | 1        |
| 6 aydır süren perikardit veya perikardiektomi                                                                                               | 1        |
| <i>Periferik vasküler</i>                                                                                                                   |          |
| 6 aydır devam eden klodikasyo                                                                                                               | 1        |
| Minör doku kaybı                                                                                                                            | 1        |
| Önemli doku kaybı (parmak veya uzuv kaybı) (>1 bölge ise 2 puan)                                                                            | 1 veya 2 |
| Şişlik veya ülserasyon ile giden venöz tromboz ya da venöz staz                                                                             | 1        |
| <i>Gastrointestinal</i>                                                                                                                     |          |
| Herhangi bir nedenle duodenum, dalak, karaciğer ya da safra kesesinden itibaren barsakların rezeksiyonu veya infarktı (>1 bölge ise 2 puan) | 1 veya 2 |
| Mezenterik yetersizlik                                                                                                                      | 1        |
| Kronik peritonit                                                                                                                            | 1        |
| Striktür veya üst gastrointestinal cerrahi                                                                                                  | 1        |
| Enzim replasmanı gerektiren pankreas yetersizliği                                                                                           | 1        |
| <i>Kas-iskelet</i>                                                                                                                          |          |
| Kas atrofisi veya güçsüzlüğü                                                                                                                | 1        |
| Deforme edici veya eroziv artrit (geri dönüşümlü deformiteler dahil, avasküler nekroz hariç)                                                | 1        |
| Fraktür veya vertebral kollaps ile olan osteoporoz (avasküler nekroz hariç)                                                                 | 1        |
| Avasküler nekroz (>1 bölge ise 2 puan)                                                                                                      | 1 veya 2 |
| Osteomyelit                                                                                                                                 | 1        |
| Tendon rüptürü                                                                                                                              | 1        |
| <i>Deri</i>                                                                                                                                 |          |
| Kronik alopesi skarı                                                                                                                        | 1        |
| 'Pulp space' veya skalp hariç pannikulum ya da aşırı skarlaşma                                                                              | 1        |
| 6 aydan uzun süredir olan deri ülserasyonu (tromboz hariç)                                                                                  | 1        |
| <i>Prematür gonadal yetersizlik (&lt;40 yaşta sekonder amenore)</i>                                                                         | 1        |
| <i>Diabetes mellitus</i>                                                                                                                    | 1        |
| <i>Malignite (displazi hariç) (&gt;1 bölge ise 2 puan)</i>                                                                                  | 1 veya 2 |

**Tablo 7.** SLICC/ACR hasar indeksi (85).

| Puan | Özellik | Açıklama                                                                                                                         |
|------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8    | Nöbet   | Yeni başlangıç. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaç kullanımına bağlı nedenler ile hasara bağlı nöbetler dışlanmalı.                   |
| 8    | Psikoz  | Halüsinasyon, tutarsızlık, mantıksız düşünme, garip, disorganize, katatonik davranış. Üremi ve ilaçlara bağlı psikoz dışlanmalı. |

|   |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 | Organik beyin sendromu  | Bozulmuş oryantasyon ve hafıza ile beraber azalmış bilişsel fonksiyon. Bilinç bulanıklığı, odaklanamama, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gün içinde uyuklama, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı olaylar dışlanmalı. |
| 8 | Görme bozuklukları      | Retinal değişiklikler. Sitoid cisimcikler, retinal hemorajiler, koroidde hemorajiler veya ciddi eksüdasyon, optik nörit, sklerit, episklerit. Hipertansiyon, enfeksiyonlar ve ilaçlara bağlı olarak gelişen olaylar dışlanmalı.                                       |
| 8 | Kraniyal sinir tutulumu | Kraniyal sinirlerde yeni başlangıçlı duysal veya motor nöropati, lupusa bağlı vertigo.                                                                                                                                                                                |
| 8 | Lupus baş ağrısı        | Ciddi inatçı baş ağrısı, migrene benzer nitelikte olabilir. Narkotik analjeziklere yanıtız olmalı.                                                                                                                                                                    |
| 8 | Serebrovasküler olay    | Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay. Aterosklerotik veya hipertansif nedenler dışlanmalı.                                                                                                                                                                           |
| 8 | Vaskülit                | Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal infarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiogram ile kanıtlanmış vaskülit.                                                                                                                                     |
| 4 | Artrit                  | İnflamasyon belritileri ve ağrının olduğu 2'den fazla eklem.                                                                                                                                                                                                          |
| 4 | Miyozit                 | Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas zayıflığı, elektromiyogram veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit.                                                                                                                                     |
| 4 | Üriner silendirler      | Hem, granüler ya da eritrosit silendirleri.                                                                                                                                                                                                                           |
| 4 | Hematüri                | >5 eritrosit. Taş ve enfeksiyonlar dışlanmalı.                                                                                                                                                                                                                        |
| 4 | Proteinüri              | >0,5 g/gün. Yeni başlamış olabilir ya da proteinüride >0,5 g/gün artış olabilir.                                                                                                                                                                                      |
| 4 | Pyüri                   | >5 lökosit. Enfeksiyonlar dışlanmalı.                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2 | Raş                     | İnflamatuvar lupus raşı.                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2 | Alopesi                 | Anormal, yamalı ya da diffüz saç kaybı.                                                                                                                                                                                                                               |
| 2 | Mukozal ülserler        | Oral veya nazal ülserler.                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2 | Plörezi                 | Klasik ve ciddi plöritik göğüs ağrısı, plevral frotman, plevral efüzyon veya yeni plevral kalınlaşma.                                                                                                                                                                 |
| 2 | Perikardit              | Klasik ve ciddi perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya EKG ile doğrulama.                                                                                                                                                                                           |
| 2 | Kompleman düşüklüğü     | Düşük C3, C4, CH50                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2 | Anti-dsDNA pozitifliği  | Farr yöntemi ile >% 25 bağlanma ya da laboratuvar üst sınırını geçen titreler.                                                                                                                                                                                        |
| 1 | Ateş                    | >38°C. Enfeksiyonlar dışlanmalı.                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1 | Trombositopeni          | <100.000/mm <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1 | Lökopeni                | <3.000/mm <sup>3</sup> . İlaç etkisi dışlanmalı.                                                                                                                                                                                                                      |

### III. AMAÇLAR

Bu kesitsel çalışmada serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinin lupus nefritinde (aktif ve inaktif LN) hastalık aktivasyonu ile olan ilişkisinin uygun hasta (PSS ve PAPS) ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

### IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

#### A. Hastalar ve Kontrol Grupları

Kesitsel olarak kurgulanan bu tek merkezli çalışma, Temmuz 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında SLICC sınıflandırma kriterlerini (56) ve ACR tanı kriterlerini (59) karşılayan, 59 LN (31'i aktif LN, 28'i inaktif LN) hastası çalışmaya dahil edildi. Poliklinik viziti sırasında SLEDAI-2K (84) skorunun  $\geq 4$  olması 'aktif hastalık',  $< 4$  olması 'inaktif hastalık' olarak tanımlandı. SLEDAI-2K içerisinde yer alan 4 renal kriterden en az birinin mevcudiyeti 'renal aktivite' olarak kabul edildi: Proteinüride  $\geq 0,5$  g/gün artış, idrar sedimentinde her alanda  $\geq 5$  eritrosit ya da  $\geq 5$  lökosit bulunması, idrar sedimentinde silendirler görülmesi. Aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İlk kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Hasta grubuyla cinsiyet ve yaş açısından uyumlu, kronik bilinen bir hastalığı olmayan bireyler arasından seçim yapıldı. Primer Sjögren Sendromu (PSS) tanılı hastalar hastalıklı kontrol grubu olarak belirlendi. Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından 2002 'American European Consensus Group' (AECG) (87) veya 2012 ACR (88) sınıflandırma kriterlerine göre PSS olarak tanımlanabilen 17 hasta çalışmaya dahil edildi. Diğer hastalıklı kontrol grubu Primer Antifosfolipid Antikor Sendromu (PAPS) tanılı hastalardı. Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından revize Sapporo (89) sınıflandırma kriterlerine göre PAPS olarak tanımlanabilen 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda tromboz riskini belirlemek için global antifosfolipid sendrom skoru (GAPSS) ve düzeltilmiş GAPSS (aGAPSS) skorları hesaplandı (90, 91). Bu iki hastalıklı kontrol grubunun yanı sıra 61 sağlıklı gönüllü de çalışmaya alındı.

Tüm gruplardaki hastaların demografik özellikleri, kümülatif klinik ve laboratuvar verileri, nefritli hastalarda böbrek biyopsileri, kan örnekleme gününe ait klinik, laboratuvar ve

immünolojik test sonuçları, aynı güne ait hastalık aktiviteleri (SLE için SLEDAI-2K), örneklerin alındığı güne ait immünsupresif tedavileri ve almakta oldukları kortikosteroid dozlarını içeren bilgileri toplandı. Proteinüri tayini için sabah ilk örnekte idrar protein/kreatinin oranı kullanıldı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızları (eGFR) ‘Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration’ (CKD-EPI) formülü ile hesaplandı (92). Lupus nefriti olan hastaların böbrek biyopsileri ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi (62). Tüm SLE hastalarında son poliklinik vizitindeki bilgiler ışığında SLICC/ACR indeksine göre hasar değerlendirmesi yapıldı (85).

Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden aydınlatılmış onam alındı (Ek-1). Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü (93).

### **B. Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyelerinin Ölçümü**

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı; bu süpernatantlar çalışılacağı güne kadar -80°C’de saklandı. Serum Galektin-9 ve IP-10 seviyelerinin ölçümü için 96 kuyu içeren ticari ELISA kitleri (Quantikine ELISA, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, ABD) yönergelerine uygun şekilde kullanıldı. Ölçümlerde kullanılacak tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Standart kuyularına 100 µl standart ve 100 µl Assay Diluent RD1-9; örnek kuyularına 100 µl serum örneği, 200 µl antikor ve 100 µl Assay Diluent RD1-9 eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübasyon sağlandı. Inkübasyon tamamlandıktan sonra her plak 5 defa yıkandı. 200’er µl kromojen çözeltisi A ve B sırayla kuyulara ilave edildi, oda sıcaklığında 30 dakika daha inkübe edildi. Bu ikinci inkübasyon da tamamlandıktan sonra kuyulara 50 µl stop solüsyonu eklendi, hazırlanan plaklar mikropalak optik okuyucuya 450 nm dalga boyunda okutuldu. Galektin-9 ve IP-10 düzeyleri ng/ml olarak hesaplandı.

### **C. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS versiyon 28.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD), grafik çizimleri Graph Pad Prism programları kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro- Wilk testleri ile belirlendi. Sonuçlar normal dağılıma sahip değişkenlerde ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), aksi halde medyan [çeyrekler açıklığı (interquartile range, IQR)] ile ifade edildi. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre *t* testi ya da Mann- Whitney *U* testi kullanılarak değerlendirildi;

ikiden fazla sayıda grubun varlığında ise ANOVA ya da Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. Biyobelirteç düzeyleri ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizleri, ilgili biyobelirteç tüm gruplarda normal dağılıma sahipse Pearson, en az bir grupta normal olmayan dağılım gösterdiyse Spearman  $\rho$  korelasyon katsayıları kullanılarak gerçekleştirildi. Biyobelirteçlerin lupus nefriti olan hastalarda renal aktiviteyi öngörmeye tanısallık karar verdirici özellikleri, alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrileri ile hesaplanan eğri altında kalan alan (area under the curve, AUC) yardımıyla belirlendi. Karşılaştırmalar gruplarda ilgili biyobelirteçlerle ilişkili optik kuyucudan elde edilen direkt sonuçlarla (OD) ve sağlıklı kontrol ortalamasının iki standart deviasyon fazlasının üstünde olanların pozitif olduğu kabul edilerek belirlenen pozitiflik negatiflik yüzde oranlarıyla yapıldı. Tüm analizler iki yönlüydü ve  $P \leq 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## V. BULGULAR

### A. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 59'u LN, 17'si PSS, 36'sı PAPS olmak üzere toplam 112 hasta ve 61 sağlıklı gönüllü katıldı. Ortalama yaş aktif LN hastalarında  $35,6 \pm 12,2$  (19-63), inaktif LN hastalarında  $40,4 \pm 11,4$  (20-63), PSS hastalarında  $58,6 \pm 9,2$  (42-77), PAPS hastalarında  $58,6 \pm 9,2$  (42-77) ve sağlıklı kontrollerde  $30,7 \pm 7,5$  (22-50) idi. Ortalama hastalık süresi  $48,7 \pm 56,3$  (1-180) ay olan aktif LN hastalarının %74'ü ( $n=23$ ),  $163,7 \pm 96,5$  (6-360) ay olan inaktif LN hastalarının %75'i ( $n=21$ ),  $158,1 \pm 56,4$  (48-300) ay olan PSS hastalarının %94'ü ( $n=16$ ),  $141,4 \pm 106,8$  (24-464) ay olan PAPS hastalarının %83'ü ( $n=30$ ) ve sağlıklı kontrol grubunun %69'u ( $n=42$ ) kadındı. LN ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler Tablo 8 ve 9'da görülmektedir.

**Tablo 8.** LN olan hastaların demografik verileri.

| Özellik                                         | Aktif LN (n=31)         | İnaktif LN (n=28)        | P      |
|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|
| Cinsiyet, kadın (%)                             | 23 (%74,2)              | 21 (%75)                 | 0,9    |
| Yaş (ort $\pm$ SS) (min-max)                    | $35,6 \pm 12,2$ (19-63) | $40,4 \pm 11,4$ (20-63)  | 0,1    |
| SLE süresi (ay)(ort $\pm$ SS) (min-max)         | $48,7 \pm 56,3$ (1-180) | $163,7 \pm 96,5$ (6-360) | <0,001 |
| LN süresi (ay)(ort $\pm$ SS) (min-max)          | $31,8 \pm 43,7$ (1-121) | $147,8 \pm 90,7$ (6-360) | <0,001 |
| SLE-LN arası süre (ay) (ort $\pm$ SS) (min-max) | $16,9 \pm 35$ (0-132)   | $18,1 \pm 38,3$ (0-156)  | 0,9    |

**Tablo 9.** Hastalıklı ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik özellikleri.

| Özellik                                | PAPS (n=36)          |
|----------------------------------------|----------------------|
| Cinsiyet, kadın, n (%)                 | 30 (83,3)            |
| Yaş (ort±SS) (min-max)                 | 43,7±11 (22-67)      |
| Hastalık süresi (ay)(ort±SS) (min-max) | 141,4±106,8 (24-464) |
| Özellik                                | PSS (n=17)           |
| Cinsiyet, kadın, n (%)                 | 16 (94,1)            |
| Yaş (ort±SS) (min-max)                 | 58,6±9,2 (42-77)     |
| Hastalık süresi (ay)(ort±SS) (min-max) | 158,1±56,4 (48-300)  |
| Özellik                                | SK (n=61)            |
| Cinsiyet, kadın, n (%)                 | 42 (69)              |
| Yaş (ort±SS) (min-max)                 | 30,7±7,5 (22-50)     |

LN hastaları SLICC sınıflandırma kriterlerini karşılıyordu. Hastaların %71,2'sinde (n=42) akut kutanöz lupus, %5,1'inde (n=3) kronik kutanöz lupus, %13,6'sında (n=8) oral veya nazal ülserler, %37,3'ünde (n=22) alopesi, %55,9'unda (n=33) artrit, %23,7'sinde (n=14) serözit, tamamında nefrit, %6,8'inde (n=4) nörolojik tutulum, %8,5'inde (n=5) hemolitik anemi, % 66,1'inde (n=39) lökopeni veya lenfopeni, % 20,3'ünde (n=12) trombositopeni, tamamında ANA pozitifliği, %76,3'ünde (n=45) anti-dsDNA antikorları, % 25,4'ünde (n=15) anti-Sm antikorları, %16,9'unda (n=10) antifosfolipid antikorları, % 89,8'inde (n=53) hipokomplementemi, % 20,3'ünde (n=12) hemolitik anemi yokluğunda direkt Coombs pozitifliği hikayesi mevcuttu. LN olan hastalardaki SLICC sınıflandırma kriterlerinin sıklığı Tablo 10'da görülmektedir.

**Tablo 10.** LN olan hastalardaki SLICC sınıflandırma kriterlerinin sıklığı.

| Özellik                     | Aktif LN (n=31) | İnaktif LN (n=28) | P    |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|------|
| Akut kutanöz lupus          | 19 (%61,3)      | 23 (%82,1)        | 0,09 |
| Kronik kutanöz lupus        | 2 (%6,5)        | 1 (%3,6)          | 1    |
| Oral ve/veya nazal ülserler | 4 (%12,9)       | 4 (%14,3)         | 1    |
| Alopesi                     | 12 (%38,7)      | 10 (%35,7)        | 1    |
| Sinovit                     | 15 (%48,4)      | 18 (%64,3)        | 0,2  |
| Serözit                     | 7 (%22,6)       | 7 (%25)           | 1    |
| Renal tutulum               | 31 (%100)       | 28 (%100)         | -    |
| Nörolojik tutulum           | 3 (%9,7)        | 1 (%3,6)          | 0,6  |
| Hemolitik anemi             | 3 (%9,7)        | 2 (%7,1)          | 1    |

|                             |            |            |                  |
|-----------------------------|------------|------------|------------------|
| Lökopeni veya lenfopeni     | 21 (%67,7) | 18 (%64,3) | 0,7              |
| Trombositopeni              | 7 (%22,6)  | 5 (%17,9)  | 0,7              |
| ANA pozitifliği             | 31 (%100)  | 28 (%100)  | -                |
| Anti-dsDNA                  | 23 (%74,2) | 22 (%78,6) | 0,7              |
| Anti-Sm                     | 10 (%32,3) | 5 (%17,9)  | 0,2              |
| Antifosfolipid antikorları* | 7 (%22,6)  | 3 (%10,7)  | 0,3              |
| Kompleman düşüklüğü         | 28 (%90,3) | 25 (%89,3) | 1                |
| Direkt Coombs pozitifliği   | 9 (%39,1)  | 3 (%10,7)  | <b>0,02</b>      |
| CRP (mg/l) (ort±SS)         | 15,4±34    | 3,2±5,4    | <b>0,03</b>      |
| ESH (mm/st) (ort±SS)        | 48,6±33,1  | 12,7±10,8  | <b>&lt;0,001</b> |

\*Herhangi bir antifosfolipid antikor pozitifliği

Lupus hastalarının SLICC/ACR hasar skorları hesaplandı. Hastaların %42,4'ünde (n=25) hasar vardı. Hasarı olanların ortalama hasar skoru 1,8 (1-5) di. Hasarı olanlar arasında: Beş (%20) hastada katarakt izlendi. Hiçbir hastada nöropsikiyatrik hasar yoktu. On (%40) hastada pulmoner hasar bulguları mevcuttu; bu hastaların 8'inde pulmoner hipertansiyon, 2'sinde ise büzülmüş akciğer olduğu görüldü. Kardiyovasküler bulgular 7 (%28) hastada izlendi, 6'sında valvüler hastalık mevcuttu, 1 hastanın koroner arter bypass greft cerrahisi öyküsü olduğu öğrenildi. Renal hasar sadece 2 (%8) hastada izlendi; birinde GFR azalmıştı, diğer hastada sekel proteinüri mevcuttu. Üç (%12) hastada periferik vasküler bulgular tespit edildi. Kas-iskelet sekelleri toplam 9 (%36) hastada tespit edildi. Deri hasarı 1 hastada (%4), prematür gonadal yetersizlik ve diabetes mellitus 2'ser (%8) hastada mevcuttu. Gastrointestinal hasar hiçbir hastada izlenmedi. Bir hastada (%4) malignite izlendi (tiroid papiller karsinomu). Hasarı olan olguların ortalama hasar skorları ve hasar saptanan organ/sistem dağılımı Tablo 11'de görülmektedir.

**Tablo 11.** LN olan hastalarda SLICC hasar indeksi (SDI).

| Özellik                                 | Aktif LN (n=31) | İnaktif LN (n=28) | P           |
|-----------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------|
| Hasar skoru (hasarı olanlarda) (ort±SS) | 0,55±0,8        | 1,14±1,3          | <b>0,02</b> |
| <b>Özellik, n(%)</b>                    |                 |                   |             |
| Oküler                                  | 0               | 5 (%38,5)         | <b>0,03</b> |
| Nöropsikiyatrik                         | 0               | 0                 | -           |
| Renal                                   | 2 (%16,7)       | 0                 | 0,2         |
| Pulmoner                                | 8 (%66,7)       | 2 (%15,4)         | <b>0,01</b> |

|                              |          |           |             |
|------------------------------|----------|-----------|-------------|
| Kardiyovasküler              | 3 (%25)  | 4 (%30,8) | 1           |
| Periferik vasküler           | 0        | 3(23,1)   | 0,2         |
| Gastrointestinal             | 0        | 0         | -           |
| Kas-iskelet                  | 3 (%25)  | 6 (%46,2) | <b>0,03</b> |
| Deri                         | 0        | 1 (%7,7)  | 1           |
| Prematür gonadal yetersizlik | 1 (%8,3) | 1 (%7,7)  | 1           |
| Diabetes mellitus            | 0        | 2 (%15,4) | 0,4         |
| Malignite                    | 0        | 1 (%7,7)  | 1           |

Hastaların güncel tedavi rejimleri genel olarak benzerdi (Tablo 12). %71,2'si (n=42) hidrosiklorokin, %11,9'u (n=7) azatioprin, %44,1'i (n=26) mikofenolat mofetil, %1,7'si (n=1) metotreksat ve yine %1,7'si (n=1) kalsinörin inhibitörü kullanıyordu. İki hasta (%3,4) son 6 ayda rituksimab infüzyonu almıştı. LN grubunda toplam 52 (%88,1) hasta kortikosteroid kullanıyordu, aktif hastalarda medyan günlük steroid dozunun daha yüksek olduğu görüldü [aktif LN: 8 (4-40), inaktif SLE: 4 (2-4) mg metilprednisolon; p=0,001].

**Tablo 12.** LN olan hastaların güncel tedavileri.

| Özellik                                                    | Aktif LN (n=31) | İnaktif LN (n=28) | P            |
|------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------|
| Hidroksiklorokin                                           | 18 (%58,1)      | 24 (%85,7)        | <b>0,01</b>  |
| Azatioprin                                                 | 2 (%6,5)        | 5 (%17,9)         | 0,1          |
| Mikofenolat mofetil                                        | 9 (%29)         | 17 (%60,7)        | <b>0,01</b>  |
| Metotreksat                                                | 0               | 1(%3,6)           | 0,2          |
| Rituksimab (son 6 ayda)                                    | 1 (%3,2)        | 1 (%3,6)          | 0,9          |
| Kalsinörin inhibitörü                                      | 0               | 1 (%3,6)          | 0,2          |
| Kortikosteroidler                                          | 26 (%83,9)      | 26 (%92,9)        | 0,3          |
| Kortikosteroid dozu(mg/gün metilprednisolon) (medyan, IQR) | 8 (4-40)        | 4 (2-4)           | <b>0,001</b> |

SELENA-SLEDAI skorları aktif LN grubunda (13,7±4,5) inaktif LN grubuna (0,7±0,9) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti (p<0,001). Aktif LN grubunda 2 (%6,5) hastada vaskülit, 4 (%12,9) hastada artrit, 2 (%6,5) hastada myozit, 22 (%71) hastada hematüri, 31 (%100) hastada proteinüri, 13 (%41,9) hastada pyüri, 7 (%22,6) hastada raş, 3 (%9,7) hastada alopesi, 1 (%3,2) hastada mukozal ülserler, 3 (%9,7) hastada plörezi, 3 (%9,7) hastada

perikardit, 1 (%3,2) hastada ateş, 3'er (%9,7) hastada trombositopeni ve lökopeni mevcuttu. İnaktif LN grubunda sadece 9 (%32,1) hastada hipokomplementemi ve 1 (%3,6) hastada anti-dsDNA antikorları izlendi; aktif LN grubunda ise 24 (%77,4) hastada hipokomplementemi ( $p<0,001$ ) görülürken 17 (%54,8) hastada anti-dsDNA ( $p<0,001$ ) antikorları tespit edildi. Örneklem sırasında LN'li hastaların SELENA-SLEDAI skorları ve ilişkili organ/sistemler Tablo 13'te görülmektedir.

**Tablo 13.** Örneklem sırasında LN'li hastaların SELENA-SLEDAI skorları ve ilişkili organ/sistemler.

| Özellik                        | Aktif LN (n=31) | İnaktif LN (n=28) | P                |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| SELENA-SLEDAI skoru (ort±SS)   | 13,7±4,5        | 0,71±0,97         | <b>&lt;0,001</b> |
| Nöbet, n (%)                   | 0               | 0                 | -                |
| Psikoz, n (%)                  | 0               | 0                 | -                |
| Organik beyin sendromu, n (%)  | 0               | 0                 | -                |
| Görme bozuklukları, n (%)      | 0               | 0                 | -                |
| Kraniyal sinir tutulumu, n (%) | 0               | 0                 | -                |
| Lupus baş ağrısı, n (%)        | 0               | 0                 | -                |
| Serebrovasküler olay, n (%)    | 0               | 0                 | -                |
| Vaskülit, n (%)                | 2 (%6,5)        | 0                 | 0,2              |
| Artrit, n (%)                  | 4 (%12,9)       | 0                 | <b>0,05</b>      |
| Miyozit, n (%)                 | 2 (%6,5)        | 0                 | 0,2              |
| Üriner silendirler, n (%)      | 0               | 0                 | -                |
| Hematüri, n (%)                | 22 (%71)        | 0                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Proteinüri, n (%)              | 31 (%100)       | 0                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Pyüri, n (%)                   | 13 (%41,9)      | 0                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Raş, n (%)                     | 7 (%22,6)       | 0                 | <b>0,007</b>     |
| Alopesi, n (%)                 | 3 (%9,7)        | 0                 | 0,09             |
| Mukozal ülserler, n (%)        | 1 (%3,2)        | 0                 | 0,3              |
| Plörezi, n (%)                 | 3 (%9,7)        | 0                 | 0,09             |
| Perikardit, n (%)              | 3 (%9,7)        | 0                 | 0,09             |
| Kompleman düşüklüğü, n (%)     | 24 (%77,4)      | 9 (%32,1)         | <b>&lt;0,001</b> |
| Anti-dsDNA pozitifliği, n(%)   | 17 (%54,8)      | 1 (%3,6)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Ateş, n (%)                    | 1 (%3,2)        | 0                 | 0,3              |
| Trombositopeni, n (%)          | 3 (%9,7)        | 0                 | 0,09             |

|                           |           |            |                  |
|---------------------------|-----------|------------|------------------|
| Lökopeni, n (%)           | 3 (%9,7)  | 0          | 0,09             |
| Serum C3 (mg/dl) (ort±SS) | 63,1±34,6 | 102,7±25,9 | <b>&lt;0,001</b> |
| Serum C4 (mg/dl) (ort±SS) | 9,8±10,3  | 18,9±12    | <b>0,002</b>     |

LN hastalarında ortalama serum kreatinin düzeyi  $0,9 \pm 0,8$  mg/dl; eGFR  $100,3 \pm 33,7$  ml/dk/1,73m<sup>2</sup>; CRP  $9,6 \pm 25,4$  mg/l; ESH  $31 \pm 30,7$  mm/st; serum C4  $13,9 \pm 11,9$  mg/dl ve serum C3  $80,7 \pm 36,6$  mg/dl olarak tespit edildi. Aktif LN grubunda inaktif hastalara kıyasla serum C3 ( $63,1 \pm 34,6$ 'ya  $102,7 \pm 25,9$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) ve C4 ( $9,8 \pm 10,3$ 'e  $18,9 \pm 12$  mg/dl;  $p = 0,002$ ) seviyeleri daha düşük; serum kreatinin ( $1,1 \pm 1$ 'e  $0,7 \pm 0,1$  mg/dl;  $p = 0,04$ ), ESH ( $48,6 \pm 33,1$ 'e  $12,7 \pm 10,8$  mm/st;  $p < 0,001$ ) ve CRP ( $15,4 \pm 34$ 'e  $3,2 \pm 5,4$  mg/l;  $p = 0,03$ ) seviyeleri ise daha yüksek bulundu. Aktif ve inaktif nefritli hastalarda renal parametreler Tablo 14'te görülmektedir.

**Tablo 14.** Aktif ve inaktif nefritli hastalarda renal parametreler.

| Özellik                                   | Aktif LN (n=31) | İnaktif LN (n=28) | P                |
|-------------------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Serum kreatinin(mg/dl) (ort±SS)           | 1,1±1           | 0,7±0,1           | <b>0,04</b>      |
| eGFR (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )(ort±SS) | 95,4±42,6       | 105,7±19,4        | 0,2              |
| Serum C3 (mg/dl) (ort±SS)                 | 63,1±34,6       | 102,7±25,9        | <b>&lt;0,001</b> |
| Serum C4 (mg/dl) (ort±SS)                 | 9,8±10,3        | 18,9±12           | <b>0,002</b>     |
| CRP (mg/l) (ort±SS)                       | 15,4±34         | 3,2±5,4           | <b>0,03</b>      |
| ESH (mm/st) (ort±SS)                      | 48,6±33,1       | 12,7±10,8         | <b>&lt;0,001</b> |
| Üriner silendirler, n (%)                 | 0               | 0                 | -                |
| Hematüri, n (%)                           | 22 (%71)        | 0                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Proteinüri, n (%)                         | 31 (%100)       | 0                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Pyüri, n (%)                              | 13 (%41,9)      | 0                 | <b>&lt;0,001</b> |

Hastalıklı kontrol grupları olan PAPS ve PSS hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 15, 16 ve 17'de özetlenmiştir.

**Tablo 15.** Hastalıklı kontrol: PAPS olan hastaların klinik özellikleri.

| Özellik                                       | PAPS (n=36) |
|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>Vasküler tromboz, n (%)</b>                | 29 (80,6)   |
| İskemik inme                                  | 15 (41,7)   |
| TIA                                           | 2 (5,6)     |
| MI                                            | 1 (2,8)     |
| Periferik arter                               | 2 (5,6)     |
| DVT                                           | 10 (27,8)   |
| Pulmoner emboli                               | 3 (8,3)     |
| Budd-Chiari sendromu                          | 3 (8,3)     |
| Dural venöz sinüs                             | 3 (8,3)     |
| Tekrarlayan tromboz                           | 11 (30,6)   |
| <b>Gebelik morbiditesi, n (%)</b>             | 18 (50)     |
| Tekrarlayan düşük ( $\geq 3$ )                | 4 (11,1)    |
| Fetal ölüm                                    | 12 (33,3)   |
| Preeklampsi/eklampsi                          | 1 (2,8)     |
| Prematür doğum                                | 1 (2,8)     |
| <b>Kriter dışı bulgular, n (%)</b>            | 22 (61,1)   |
| Livedo retikularis                            | 2 (5,6)     |
| Cilt nekrozu                                  | 0           |
| Trombositopeni                                | 6 (16,7)    |
| Migren                                        | 2 (5,6)     |
| Epileptik nöbet                               | 3 (8,3)     |
| Koreoatetoz                                   | 1 (2,8)     |
| Transvers myelit                              | 0           |
| Kalp kapak hastalığı                          | 12 (33,3)   |
| APS nefriti                                   | 2 (5,6)     |
| <b>Kardiyovasküler risk faktörleri, n (%)</b> |             |
| Arteriyel hipertansiyon                       | 16 (44,4)   |
| Hiperlipidemi                                 | 14 (38,9)   |
| Diabetes mellitus                             | 3 (8,3)     |
| Obezite                                       | 16 (44,4)   |
| Sigara                                        | 11 (30,6)   |

**Tablo 16.** Hastalıklı kontrol: PAPS olan hastaların antikor profilleri.

| Özellik                                          | PAPS (n=36) |
|--------------------------------------------------|-------------|
| <b>Antifosfolipid antikor pozitifliği, n (%)</b> |             |
| Lupus antikoagülanı                              | 24 (66,7)   |
| Antikardiyolipin IgG                             | 21 (58,3)   |
| Antikardiyolipin IgM                             | 11 (30,6)   |
| Antikardiyolipin IgA                             | 1 (2,8)     |
| Anti Beta2glikoprotein I IgG                     | 16 (44,4)   |
| Anti Beta2glikoprotein I IgM                     | 10 (27,8)   |

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| Anti Beta2glikoprotein I IgA       | 12 (33,3) |
| Antifosfotidilserin/protrombin IgG | 9 (25)    |
| Antifosfotidilserin/protrombin IgM | 15 (41,7) |

PAPS hastalarının ortalama GAPSS skoru  $11,33 \pm 4,4$  (4-20), aGAPSS skoru ise  $10,08 \pm 3,7$  (4-17) idi.

**Tablo 17.** Hastalıklı kontrol: PSS olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

| Özellik, n(%)                         | PSS(n=17) |
|---------------------------------------|-----------|
| Reynaud fenomeni                      | 3 (18,8)  |
| Kütanöz vaskülit                      | 1 (5,9)   |
| Livedo retikülaris                    | 1 (5,9)   |
| Artrit                                | 2 (11,8)  |
| Interstisyel Akciğer Hastalığı        | 0         |
| Kardiyak aritmi                       | 0         |
| Primer biliyer siroz                  | 0         |
| Otoimmün hepatit                      | 0         |
| Glomerülonefrit                       | 0         |
| Tubulointerstisyel nefrit             | 1 (5,9)   |
| Periferik nöropati                    | 2 (11,8)  |
| Santral sinir sistemi tutulumu        | 0         |
| Transvers myelit                      | 0         |
| Lökopeni                              | 2 (11,8)  |
| Lenfopeni                             | 2 (11,8)  |
| Hemolitik anemi                       | 0         |
| Trombositopeni                        | 0         |
| Hipergammaglobulinemi                 | 12 (70,6) |
| Hipogammaglobulinemi                  | 1 (5,9)   |
| Anti-Ro pozitifliği                   | 12 (70,6) |
| Anti-La pozitifliği                   | 6 (35,3)  |
| RF pozitifliği                        | 7 (41,2)  |
| Anti-CCP pozitifliği                  | 2 (11,8)  |
| Antimitokondriyal antikor pozitifliği | 1 (5,9)   |
| C3 düşüklüğü                          | 1 (5,9)   |
| C4 düşüklüğü                          | 1 (5,9)   |
| Lenfadenopati                         | 2 (11,8)  |

## B. LN'li Olan Hastalarda Renal Biyopsi Histopatolojik Özellikleri

LN hastalarının böbrek biyopsileri ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi. Aktif LN grubunda 22 (%70,9), inaktif LN'de 18 (%64,3) hastada proliferatif (sınıf III ve IV) nefrit izlendi, non-proliferatif (%9,7'ye %21,4) ve saf membranöz (%19,4'e %14,3) nefrit oranları da benzerdi ( $p=0,4$ ). Her iki grupta ortalama sklerotik glomerül yüzdesi düşüktü ( $9,9 \pm 17,2$ 'ye  $5,9 \pm 7,3$ ;  $p=0,4$ ), interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi oranları da

benzer seviyelerde tespit edildi (her ikisi için de  $p=0,5$ ). Aktif LN hastalarının biyopsilerindeki aktivite ve kronisite skorları sırasıyla  $7,1\pm 4,1$  ve  $1\pm 1,3$  iken inaktif LN hastalarında bu skorlar sırasıyla  $6,95\pm 5,6$  ve  $1,2\pm 1$  olarak bulundu (sırasıyla  $p=0,9$  ve  $p=0,6$ ).

Histopatolojik özellikler karşılaştırmalı olarak Tablo 18’de özetlenmiştir.

**Tablo 18.** Aktif LN ve inaktif LN gruplarının karşılaştırmalı histopatolojik özellikleri.

| Özellik                                    | Aktif LN<br>(n=31) | İnaktif LN(n=28) | P   |
|--------------------------------------------|--------------------|------------------|-----|
| Non-proliferatif LN<br>(sınıf I+II), n (%) | 3 (%9,7)           | 6 (%21,4)        | 0,4 |
| Proliferatif LN<br>(sınıf III+IV), n (%)   | 22 (%70,9)         | 18 (%64,3)       |     |
| Saf membranöz LN<br>(sınıf V), n (%)       | 6 (%19,4)          | 4 (%14,3)        |     |
| Sınıf I LN, n (%)                          | 0                  | 0                | 0,4 |
| Sınıf II LN, n (%)                         | 3 (%9,7)           | 6 (%21,4)        |     |
| Sınıf III LN, n (%)                        | 5 (%16,1)          | 7 (%25)          |     |
| Sınıf IV LN, n (%)                         | 17 (%54,8)         | 11 (%39,3)       |     |
| Sınıf V LN, n (%)                          | 6 (%19,4)          | 4 (%14,3)        |     |
| Sklerotik glomerül yüzdesi<br>(ort±SS)     | 9,9±17,2           | 5,9±7,3          | 0,4 |
| İnterstisyel Fibrozis, n (%)               |                    |                  |     |
| Yok                                        | 20 (%66,7)         | 15 (%62,5)       | 0,5 |
| Hafif                                      | 9 (%30)            | 9 (%37,5)        |     |
| Orta                                       | 1 (%3,3)           | 0                |     |
| Ağır                                       | 0                  | 0                |     |
| Tubuler atrofi, n (%)                      |                    |                  |     |
| Yok                                        | 19 (%63,3)         | 14 (%58,3)       | 0,5 |
| Hafif                                      | 10 (%33,3)         | 10 (%41,7)       |     |
| Orta                                       | 1 (%3,3)           | 0                |     |
| Ağır                                       | 0                  | 0                |     |
| Aktivite skoru (ort±SS)                    | 7,1±4,1            | 6,95±5,6         | 0,9 |
| Kronisite skoru (ort±SS)                   | 1±1,3              | 1,23±1           | 0,6 |

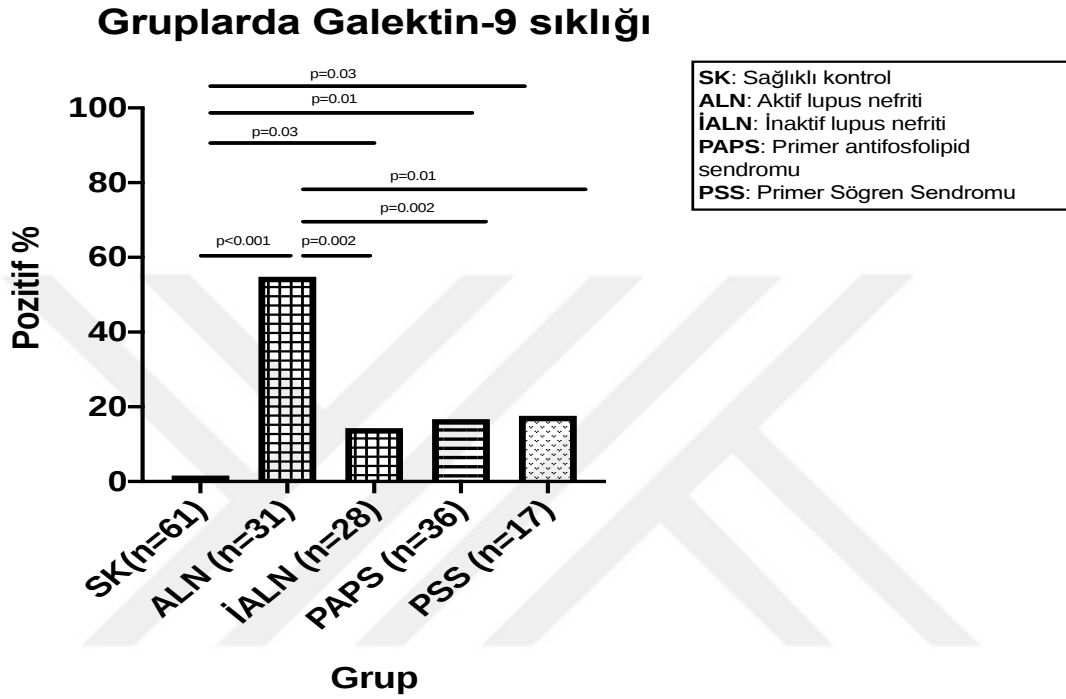
### C. Gruplarda Serum Galektin-9 ve IP-10 Pozitiflik Yüzdeleri ve Karşılaştırması

Pozitiflik sınırı  $>SK+2SS$  olarak belirlendiğinde Galektin-9 ve IP-10 pozitiflik sıklığı aktif LN (%54,8 ve %58,1) inaktif LN (%14,3 ve %50) ve PSS (%17,6 ve %35,3) gruplarında sağlıklı kontrol grubuna (%1,6 ve %4,9) kıyasla anlamlı olarak yüksekti [(sGal-9 için sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,01$ ;  $p=0,03$ ), (sIP-10 için sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,003$ )].

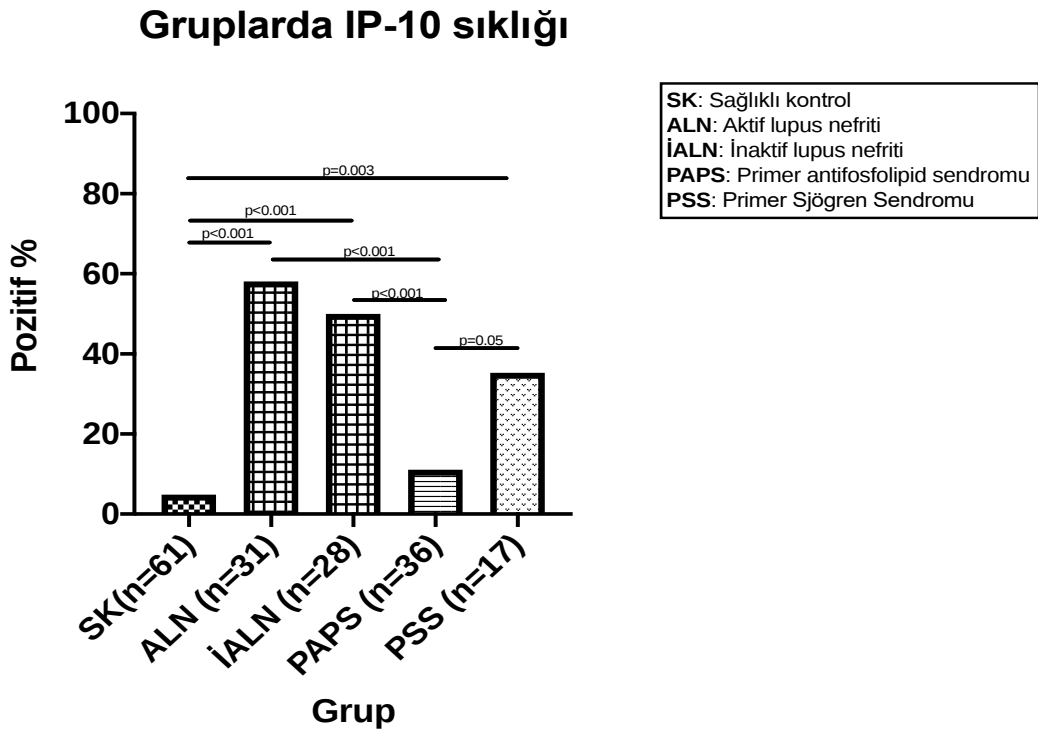
PAPS grubunda ise Galektin-9 sıklığı (%16,7) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fazlayken ( $p=0,01$ ), IP-10 sıklığı (%11,1) sağlıklı kontrol grubu ile benzerdi ( $p=0,4$ ).

Şekil 2,3 ve Tablo 19 her iki biyobelirtecin gruplardaki sıklığı ve karşılaştırmasını göstermektedir.

Şekil 2. Gruplarda Galektin-9 sıklığı



Şekil 3. Gruplarda IP-10 sıklığı



**Tablo 19.** Biyobelirteçlerin gruplardaki sıklığı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırması

|                    | <b>Galektin-9(+)</b><br><b>n(%)</b> | <b>P</b>         | <b>IP-10 (+)</b><br><b>n(%)</b> | <b>P</b>         |
|--------------------|-------------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
| <b>PAPS (n=36)</b> | 6(16,7)                             | <b>0,01</b>      | 4(11,1)                         | 0,4              |
| VT (n=18),         | 3(16,7)                             | <b>0,03</b>      | 1(5,6)                          | 1                |
| GM (n=7)           | 0                                   | 1                | 1(14,3)                         | 0,3              |
| VT+GM (n=11)       | 3(27,3)                             | <b>0,004</b>     | 2(18,2)                         | 0,3              |
| Tüm VT (n=29)      | 6(20,7)                             | <b>0,004</b>     | 3(10,3)                         | 0,4              |
| <b>LN (n=59)</b>   | 21(35,6)                            | <b>&lt;0,001</b> | 32(54,2)                        | <b>&lt;0,001</b> |
| ALN (n=31)         | 17(54,8)                            | <b>&lt;0,001</b> | 18(58,1)                        | <b>&lt;0,001</b> |
| IALN (n=28)        | 4(14,3)                             | <b>0,03</b>      | 14(50)                          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PSS (n=17)</b>  | 3(17,6)                             | <b>0,03</b>      | 6(35,3)                         | <b>0,003</b>     |
| <b>SK (n=61)</b>   | 1(1,6)                              | -                | 3(4,9)                          | -                |

\*P değerleri ilgili grubun sağlıklı kontrol ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** ALN: Aktif lupus nefriti, IALN: İnaktif lupus nefriti, PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

Aktif LN, inaktif LN ve diğer hastalıklı gruplarla karşılaştırıldığında Galektin-9 sıklığı tüm gruplardan anlamlı olarak yüksekti ( $p \leq 0,05$ ). IP-10 sıklığı ise inaktif LN grubu ile benzer ( $p=0,6$ ) diğer gruplara kıyasla yüksek olarak saptandı ( $p \leq 0,05$ ). (Tablo 20). İnaktif LN ile diğer hastalıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında Galektin-9 sıklığında gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). IP-10 sıklığı ise PSS grubu ile benzer ( $p=0,3$ ), PAPS grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,001$ ) (Tablo 21).

Her iki biyobelirteç sıklığı açısından PAPS ve PSS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 20.** Aktif LN ile inaktif LN, PSS, PAPS gruplarının serum biyobelirteç pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırması

| <b>Biyobelirteç</b> | <b>ALN<br/>(n=31)</b> | <b>IALN<br/>(n=28)</b> | <b>P</b>     | <b>PSS<br/>(n=17)</b> | <b>P</b>    | <b>PAPS<br/>(n=36)</b> | <b>P</b>         |
|---------------------|-----------------------|------------------------|--------------|-----------------------|-------------|------------------------|------------------|
| Galektin-9+, n (%)  | 17(54,8)              | 4(14,3)                | <b>0,002</b> | 3(17,6)               | <b>0,01</b> | 6(16,7)                | <b>0,002</b>     |
| IP-10+, n (%)       | 18(58,1)              | 14(50)                 | 0,6          | 6(35,3)               | 0,2         | 4(11,1)                | <b>&lt;0,001</b> |

\*P değerleri ilgili grubun aktif lupus nefriti ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** ALN: Aktif lupus nefriti, IALN: İnaktif lupus nefriti, PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

**Tablo 21.** İnaktif LN ile PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırması

| Biyobelirteç       | IALN (n=17) | PSS (n=17) | P   | PAPS (n=36) | P            |
|--------------------|-------------|------------|-----|-------------|--------------|
| Galektin-9+, n (%) | 4(14,3)     | 3(17,6)    | 1   | 6(16,7)     | 1            |
| IP-10 +, n (%)     | 14(50)      | 6(35,3)    | 0,3 | 4(11,1)     | <b>0,001</b> |

\*P değerleri ilgili grubun inaktif lupus nefriti ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** IALN: İnaktif lupus nefriti, PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

**Tablo 22.** PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç pozitiflik yüzdelerinin karşılaştırması

| Biyobelirteç        | PSS (n=17) | PAPS (n=36) | P           |
|---------------------|------------|-------------|-------------|
| Galektin-9 +, n (%) | 3(17,6)    | 6(16,7)     | 1           |
| IP-10 +, n (%)      | 6(35,3)    | 4(11,1)     | <b>0,05</b> |

**Kısaltmalar** PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

#### D. Gruplarda Serum Galektin-9 ve IP-10 Seviyeleri (OD)

Serum Galektin-9 düzeyleri aktif LN grubunda ( $11,4 \pm 5,2$  ng/ml) inaktif LN grubuna ( $7,9 \pm 2,5$  ng/ml;  $p=0,002$ ) ve sağlıklı kontrollere kıyasla ( $5,02 \pm 2,8$  ng/ml;  $p<0,001$ ) belirgin olarak daha yüksekti. Aynı zamanda aktif LN hastalarında ( $11,4 \pm 5,2$  ng/ml), hem PSS ( $6,5 \pm 2,6$  ng/ml;  $p<0,001$ ) hem de PAPS hastalarına ( $8,7 \pm 2,3$  ng/ml;  $p=0,01$ ) göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde tespit edildi. Serum IP-10 düzeyleri aktif LN grubunda ( $328,18 \pm 282,7$  ng/ml) inaktif LN grubuna ( $156,6 \pm 85,4$  ng/ml;  $p=0,003$ ) ve sağlıklı kontrollere kıyasla ( $71,05 \pm 38,2$  ng/ml;  $p<0,001$ ) belirgin olarak daha yüksekti. Aynı zamanda aktif LN hastalarında ( $328,18 \pm 282,7$  ng/ml), hem PSS ( $157,01 \pm 107,3$  ng/ml;  $p=0,005$ ) hem de PAPS hastalarına ( $136,08 \pm 204,6$  ng/ml;  $p=0,003$ ) göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde tespit edildi (Tablo 23 ve 24).

**Tablo 23.** Aktif LN, inaktif LN, PSS, PAPS ve sağlıklı kontrol gruplarının serum biyobelirteç düzeyleri

| Biyobelirteç                | SK (n=61)   | ALN (n=31)    | P      | IALN (n=28) | P      | PSS (n=17)    | P      | PAPS (n=36)   | P    |
|-----------------------------|-------------|---------------|--------|-------------|--------|---------------|--------|---------------|------|
| Galektin-9 (ng/ml) (ort±SS) | 5,02±2,8    | 11,4±5,2      | <0,001 | 7,9±2,5     | 0,7    | 6,5±2,6       | 0,4    | 8,7±2,3       | 0,8  |
| IP-10 (ng/ml) (ort±SS)      | 71,05 ±38,2 | 328,18 ±282,7 | <0,001 | 156,6 ±85,4 | <0,001 | 157,01 ±107,3 | <0,001 | 136,08 ±204,6 | 0,06 |

\*P değerleri ilgili grubun sağlıklı kontrol ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** ALN: Aktif lupus nefriti, IALN: İnaktif lupus nefriti, PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

**Tablo 24.** Aktif LN ile inaktif LN, PSS, PAPS gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması

| Biyobelirteç                | ALN (n=31)    | IALN (n=28) | P     | PSS (n=17)    | P      | PAPS (n=36)   | P     |
|-----------------------------|---------------|-------------|-------|---------------|--------|---------------|-------|
| Galektin-9 (ng/ml) (ort±SS) | 11,4±5,2      | 7,9±2,5     | 0,002 | 6,5±2,6       | <0,001 | 8,7±2,3       | 0,01  |
| IP-10 (ng/ml) (ort±SS)      | 328,18 ±282,7 | 156,6 ±85,4 | 0,003 | 157,01 ±107,3 | 0,005  | 136,08 ±204,6 | 0,003 |

\*P değerleri ilgili grubun aktif lupus nefriti ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** ALN: Aktif lupus nefriti, IALN: İnaktif lupus nefriti, PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

Inaktif LN ile PSS ve PAPS grupları arasında ise Galektin-9 açısından (sırasıyla p=0,58; p=0,7) ve IP-10 açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,42; p=0,7) (Tablo 25).

**Tablo 25.** İnaktif LN ile PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması

| Biyobelirteç                | IALN (n=17) | PSS (n=17)    | P    | PAPS (n=36)   | P   |
|-----------------------------|-------------|---------------|------|---------------|-----|
| Galektin-9 (ng/ml) (ort±SS) | 7,9±2,5     | 6,5±2,6       | 0,58 | 8,7±2,3       | 0,7 |
| IP-10 (ng/ml) (ort±SS)      | 156,6 ±85,4 | 157,01 ±107,3 | 0,42 | 136,08 ±204,6 | 0,7 |

\*P değerleri ilgili grubun inaktif lupus nefriti ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** IALN: İnaktif lupus nefriti, PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

PSS ve PAPS gruplarında serum Galektin-9 seviyeleri (p=0,3) ve serum IP-10 seviyeleri benzerdi (p=0,9) (Tablo 26).

**Tablo 26.** PSS ve PAPS gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması

| Biyobelirteç                   | PSS (n=17)    | PAPS (n=36)   | P   |
|--------------------------------|---------------|---------------|-----|
| Galektin-9 (ng/ml)<br>(ort±SS) | 6,5±2,6       | 8,7±2,3       | 0,3 |
| IP-10 (ng/ml)<br>(ort±SS)      | 157,01 ±107,3 | 136,08 ±204,6 | 0,9 |

**Kısaltmalar** PSS: Primer sjögren sendromu, PAPS: Primer antifosfolipid antikor sendromu, SK: Sağlıklı kontrol

### E. Hastalık Alt Gruplarına Göre Biyobelirteç Düzey ve Pozitiflik Sıklık Karşılaştırması

LN hastalarında (n=59) biyobelirteç düzeyleri ve pozitiflik sıklıkları proliferatif (n=37) ve membranöz (n=10) olmak üzere iki farklı alt gruba ayrılıp incelendi. Her iki biyobelirtecin pozitiflik sıklığı ve seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 27 ve 28). Bu iki grup aktivitelerine göre incelendiğinde; proliferatif aktif grupta Galektin-9, düzey ( $p=0,007$ ) ve sıklık ( $p=0,01$ ) olarak inaktif gruba göre anlamlı olarak yüksekken (Şekil 4,5) IP-10, düzey ( $p=0,01$ ) olarak yüksek; sıklık ( $p=0,5$ ) olarak benzer bulundu (Şekil 6,7). Membranöz grupta ise biyobelirteç seviyelerinde ve sıklığında aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). LN olan hastaların renal biyopsilerinin histopatolojik özellikleri de, biyobelirteç düzeyleri ve sıklığı açısından karşılaştırıldı; hiçbir parametrede anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 27.** LN alt gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması

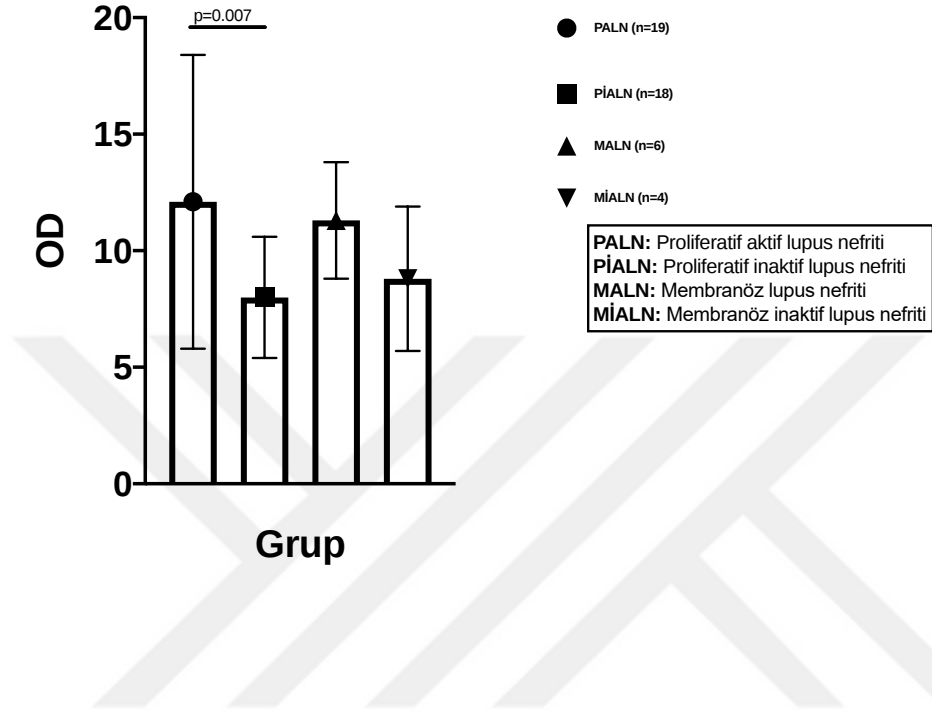
| Biyobelirteç                   | Proliferatif LN<br>(n=37) | Membranöz LN<br>(n=10) | P   |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------|-----|
| Galektin-9 (ng/ml)<br>(ort±SS) | 10,1±5,2                  | 10,3±2,9               | 0,4 |
| IP-10 (ng/ml)<br>(ort±SS)      | 268,8±247                 | 189,6±132,5            | 0,3 |

**Tablo 28.** LN alt gruplarının biyobelirteç sıklıklarının karşılaştırması

| Biyobelirteç        | Proliferatif LN<br>(n=37) | Membranöz<br>(n=10) | P   |
|---------------------|---------------------------|---------------------|-----|
| Galektin-9 +, n (%) | 14(37,8)                  | 5(50)               | 0,5 |
| IP-10 +, n (%)      | 21(56,8)                  | 5(50)               | 0,7 |

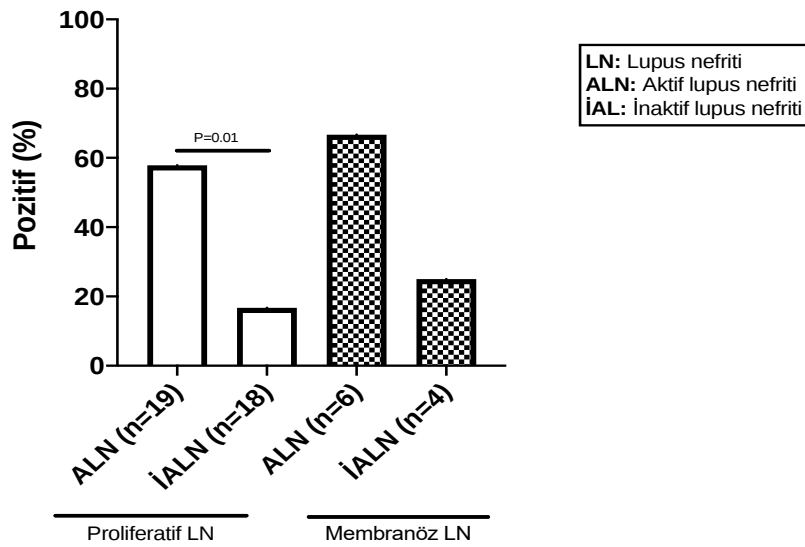
Şekil 4. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde Galektin-9 OD

**Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde  
Galektin-9 OD**



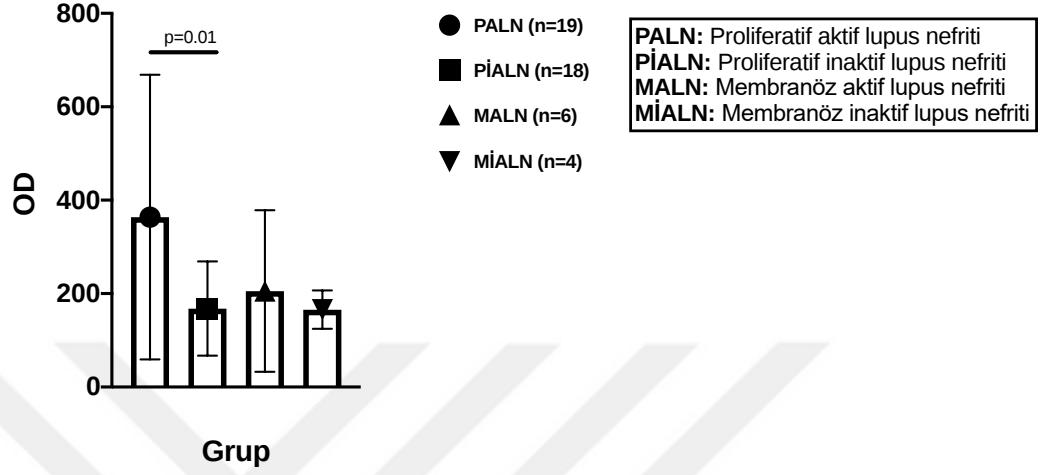
Şekil 5. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde Galektin-9 sıklığı

**Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde  
Galektin-9 sıklığı**



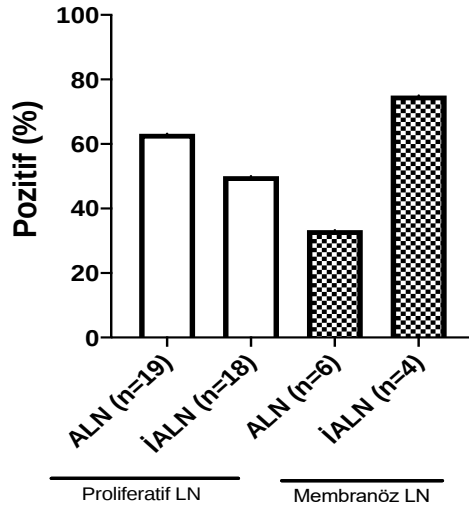
Şekil 6. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde IP-10 OD

**Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde  
IP-10 OD**



Şekil 7. Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde IP-10 sıklığı

**Proliferatif ve membranöz aktif ve inaktif nefritlerde  
IP-10 sıklığı**



PAPS hastalarında (n=36) biyobelirteç düzeyleri 4 farklı alt gruba ayrılıp incelendi: 1. Sadece vasküler tromboz (VT) (n=18), 2. Sadece gebelik morbiditesi (GM) (n=7), 3. Vasküler tromboz+gebelik morbiditesi (VT+GM) (n=11), 4. Tüm vasküler tromboz (Tüm VT) (n=29). Ortalama serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinde tüm gruplarda [VT (8,3±2,3 ng/ml; p=0,6) (158,09±288,4 ng/ml; p=0,2), GM (7,9±1,1 ng/ml; p=0,3) (106,5±36,2 ng/ml; p=0,9), VT+GM (9,9±2,4 ng/ml; p=0,9) (118,8±50,3 ng/ml; p=0,1), tüm VT (8,9±2,4 ng/ml; p=0,5) (143,2±227,5 ng/ml; p=0,1)] sağlıklı kontrollere (5,02±2,8 ng/ml; 71,05±38,2 ng/ml) kıyasla anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 29).

**Tablo 29.** PAPS alt gruplarının serum biyobelirteç düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırması

| Biyobelirteç                | SK (n=61)   | VT (n=18)     | P   | GM (n=7)   | P   | VT+GM (n=11) | P   | Tüm VT (n=29) | P   |
|-----------------------------|-------------|---------------|-----|------------|-----|--------------|-----|---------------|-----|
| Galektin-9 (ng/ml) (ort±SS) | 5,02±2,8    | 8,3±2,3       | 0,6 | 7,9±1,1    | 0,3 | 9,9±2,4      | 0,9 | 8,9±2,4       | 0,5 |
| IP-10 (ng/ml) (ort±SS)      | 71,05 ±38,2 | 158,09 ±288,4 | 0,2 | 106,5±36,2 | 0,9 | 118,8±50,3   | 0,1 | 143,2±227,5   | 0,1 |

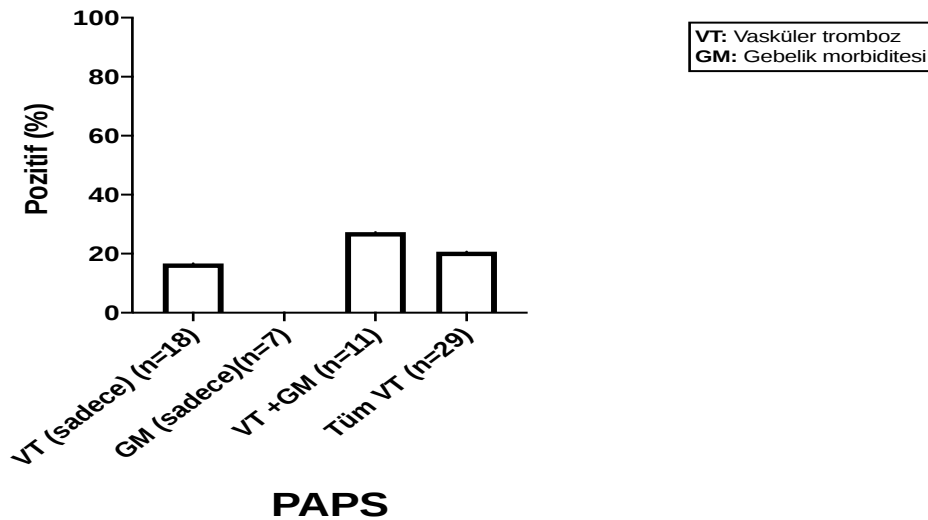
\*P değerleri ilgili grubun sağlıklı kontrol ile karşılaştırma sonucunu göstermektedir.

**Kısaltmalar** VT: Sadece vasküler tromboz, GM: Sadece gebelik morbiditesi, VT+GM: Vasküler tromboz+gebelik morbiditesi, Tüm VT: Tüm vasküler tromboz, SK: Sağlıklı kontrol

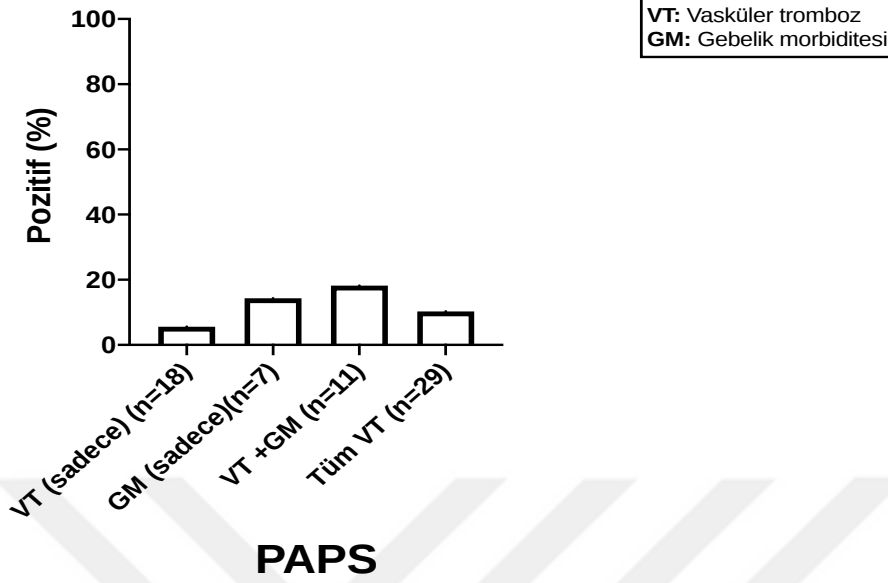
PAPS alt gruplarının biyobelirteç sıklıkları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Galektin-9 sıklığı tüm alt gruplarda anlamlı olarak yüksekken ( $p \leq 0,05$ ), IP-10 sıklıkları arasında farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Alt grupların biyobelirteç sıklıkları birbirleri arasında da benzerdi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 8,9)

**Şekil 8.** PAPS alt gruplarında Galektin-9 sıklığı

#### PAPS alt gruplarında Galektin-9 sıklığı



Şekil 9. PAPS alt gruplarında IP-10 sıklığı

**PAPS alt gruplarında IP-10 sıklığı**

PAPS hastalarının tanı kriterleri ve ekstra kriter bulguları da biyobelirteç düzeyleri ve sıklığı açısından karşılaştırıldı; hiçbir parametrede anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

PSS hastalarının da klinik ve laboratuvar bulguları, biyobelirteç düzeyleri ve sıklığı açısından karşılaştırıldı; hiçbir parametrede anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**F. Biyobelirteç Seviyelerinin SLEDAI Skorlarına Göre Dağılımı**

LN hastalarında ( $n=59$ ) biyobelirteç düzeyleri SLEDAI skorlarına göre 3 farklı grup halinde de incelendi: 1. SLEDAI<4 ( $n=28$ ), 2. SLEDAI 4-8 ( $n=5$ ), 3. SLEDAI>8 ( $n=26$ ). Ortalama serum Galektin-9 ve IP-10 düzeyleri SLEDAI>8 grubunda ( $12,2\pm5,3$  ng/ml;  $367,6\pm292,6$  ng/ml), SLEDAI<4 ( $7,9\pm2,5$  ng/ml;  $156,6\pm85,4$  ng/ml) ve SLEDAI 4-8 ( $7,5\pm2,4$  ng/ml;  $123,2\pm40$  ng/ml) gruplarına kıyasla daha yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo 30).

**Tablo 30.** LN hastalarında serum biyobelirteç düzeylerinin SLEDAI skorlarına göre dağılımı

| Biyobelirteç                | SLEDAI<4<br>(n=28) | SLEDAI 4-8<br>(n=5) | SLEDAI>8<br>(n=26) | P      |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Galektin-9 (ng/ml) (ort±SS) | 7,9±2,5            | 7,5±2,4             | 12,2±5,3           | <0,001 |
| IP-10 (ng/ml) (ort±SS)      | 156,6±85,4         | 123,2±40            | 367,6±292,6        | <0,001 |

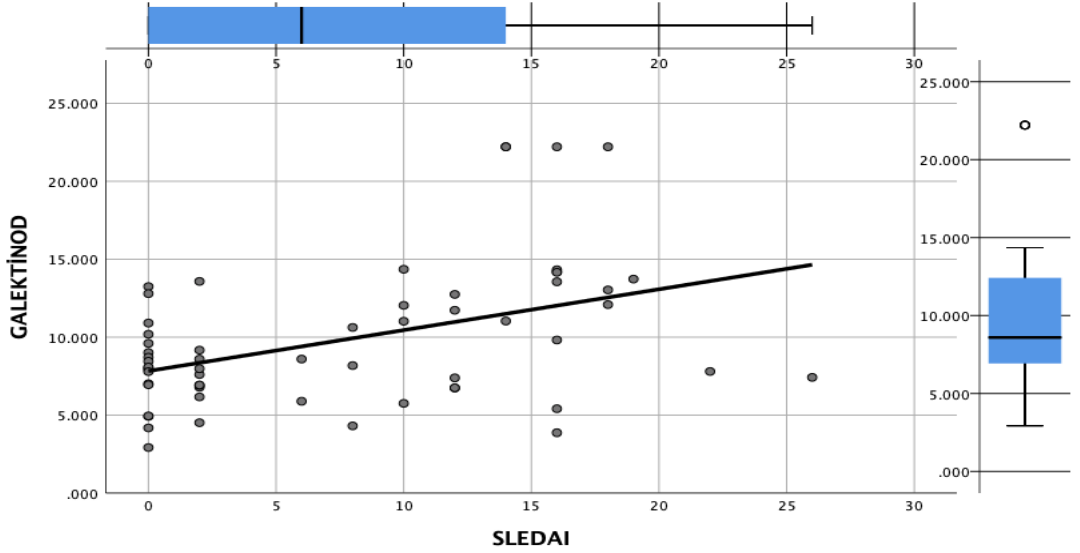
### G.Biyobelirteçlerin LN'li Hastalarda Hastalık Aktivitesi ile Korelasyonu

Aktif ve inaktif lupus nefriti olan toplam 59 hastada hem total SLEDAI skoru hem de renal SLEDAI skorunun Galektin-9 ve IP-10 ile anlamlı korelasyon sergilediği belirlendi (Spearman) (Tablo 31 ve Şekil 10,11).

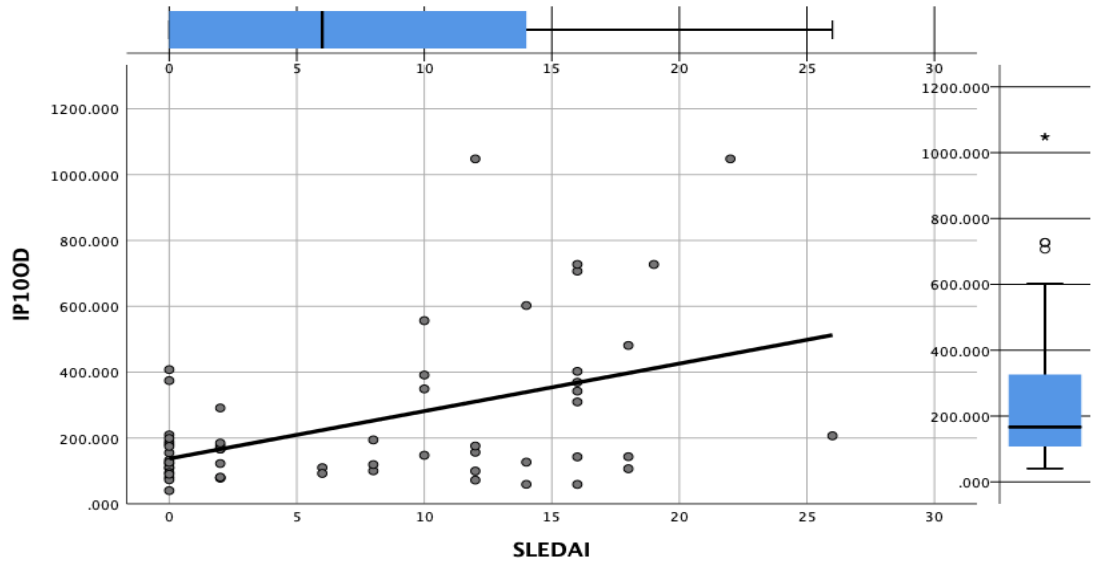
**Tablo 31.** Biyobelirteçlerin genel ve renal SLEDAI ile korelasyonu

|              | Galektin-9            | IP-10                 |
|--------------|-----------------------|-----------------------|
| SLEDAI       | $r=0.36$<br>$p=0.004$ | $r=0.33$<br>$p=0.009$ |
| Renal SLEDAI | $r=0.29$<br>$p=0.02$  | $r=0.25$<br>$p=0.05$  |

**Şekil 10.** Serum Galektin-9 seviyelerinin SLEDAI skorları ile korelasyonu



**Şekil 11.** Serum IP-10 seviyelerinin SLEDAI skorları ile korelasyonu



SLEDAI parametreleriyle serum biyobelirteç pozitifliği karşılaştırıldığında IP-10 pozitifliği ile hiçbir parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Galektin-9 pozitifliği ile ise hematüri, proteinüri, pyüri, raş, kompleman düşüklüğü, anti-dsDNA pozitifliği, trombositopeni ve lökopeni varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p \leq 0,05$ ) (Tablo 32).

**Tablo 32.** SLEDAI parametreleri ile biyobelirteç sıklığı karşılaştırması

|                               | Galektin-9(+)<br>n (%) | P            | IP-10(+)<br>n (%) | P   |
|-------------------------------|------------------------|--------------|-------------------|-----|
| Hematüri (n=22)               | 12(54,5)               | <b>0,03</b>  | 14(63,6)          | 0,3 |
| Proteinüri (n=31)             | 17(54,8)               | <b>0,002</b> | 18(58,1)          | 0,6 |
| Pyüri (n=13)                  | 8(61,5)                | <b>0,05</b>  | 7(53,8)           | 1   |
| Raş (n=7)                     | 6(85,7)                | <b>0,006</b> | 4(57,1)           | 1   |
| Kompleman düşüklüğü (n=33)    | 16(48,5)               | <b>0,03</b>  | 21(63,6)          | 0,1 |
| Anti-dsDNA pozitifliği (n=18) | 11(61,1)               | <b>0,009</b> | 11(61,1)          | 0,6 |
| Trombositopeni (n=3)          | 3(100)                 | <b>0,04</b>  | 2(66,7)           | 1   |
| Lökopeni (n=3)                | 3(100)                 | <b>0,04</b>  | 2(66,7)           | 1   |

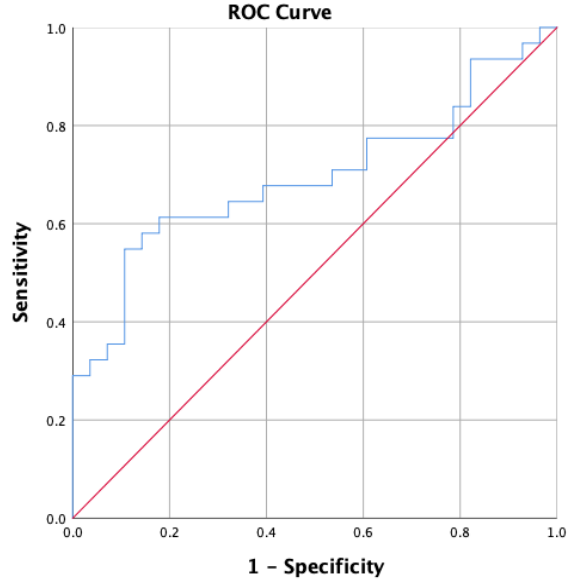
#### H. Biyobelirteçlerin Hastalık Aktivitesini Değerlendirmede Tanısal Değerleri

LN hastalarında (n=59) biyobelirteç düzeylerinin hastalık aktivitesini öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrileri kullanılarak irdelendi (Şekil 12 ve 13). Biyobelirteçlerin serum seviyelerinin aktif LN ile inaktif LN'nin ayrımını ayırt edip edemeyeceği sorgulandı. Her iki biyobelirtecine de iyi bir duyarlılık ve özgüllükle aktif LN'yi inaktif LN'den ayırdığı gösterildi. (Tablo 33).

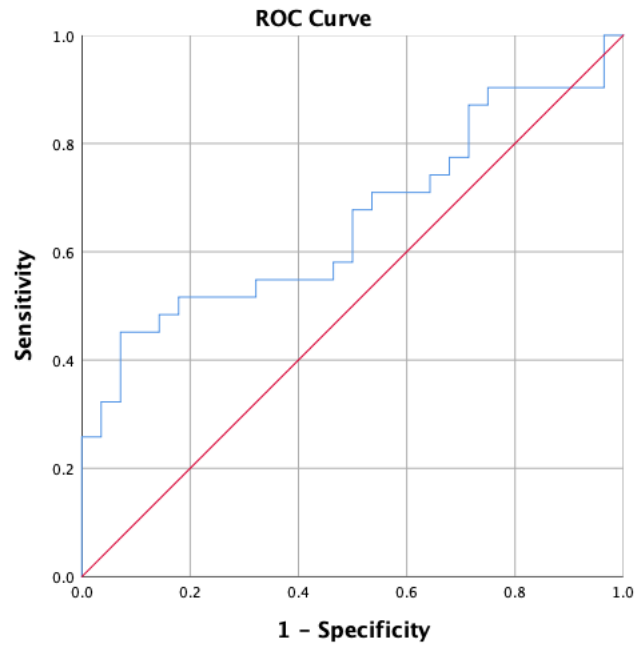
**Tablo 33.** Biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ve inaktif LN ayrımındaki tanısal değerleri

| Biyobelirteç | AUC   | %95 Güven aralığı | P    | Değer | Duyarlılık | Özgüllük |
|--------------|-------|-------------------|------|-------|------------|----------|
| IP-10        | 0,658 | 0,51-0,79         | 0,03 | 120,8 | %71        | %64      |
| Galektin-9   | 0,695 | 0,55-0,83         | 0,01 | 6,76  | %70        | %78      |

Şekil 12. Galektin-9 için ROC eğrisi



Şekil 13. IP-10 için ROC eğrisi



## I. LN'de Hastalık Hasarı ile Biyobelirteç İlişkisi

LN olan 59 hastada hasarı olanlar (n=25) ve hasarı olmayanlar (n=34) biyobelirteç düzeyleri ve sıklıkları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,9) (Tablo 34 ve 35). Hasar parametrelerine tek tek bakıldığında da biyobelirteç düzeyleri ve sıklıkları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 34.** LN'de hastalık hasarı ile serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırması

| Biyobelirteç                   | Hasar+ (n=25) | Hasar- (n=34) | P   |
|--------------------------------|---------------|---------------|-----|
| Galektin-9 (ng/ml)<br>(ort±SS) | 9,8±4,5       | 9,7±4,5       | 0,9 |
| IP-10 (ng/ml)<br>(ort±SS)      | 249,1±240     | 245±222,6     | 0,9 |

**Tablo 35.** LN'de hastalık hasarı ile biyobelirteç sıklıklarının karşılaştırması

| Biyobelirteç       | Hasar+ (n=25) | Hasar- (n=34) | P   |
|--------------------|---------------|---------------|-----|
| Galektin-9+, n (%) | 8(32)         | 13(38,2)      | 0,8 |
| IP-10+, n (%)      | 13(52)        | 19(55,9)      | 0,8 |

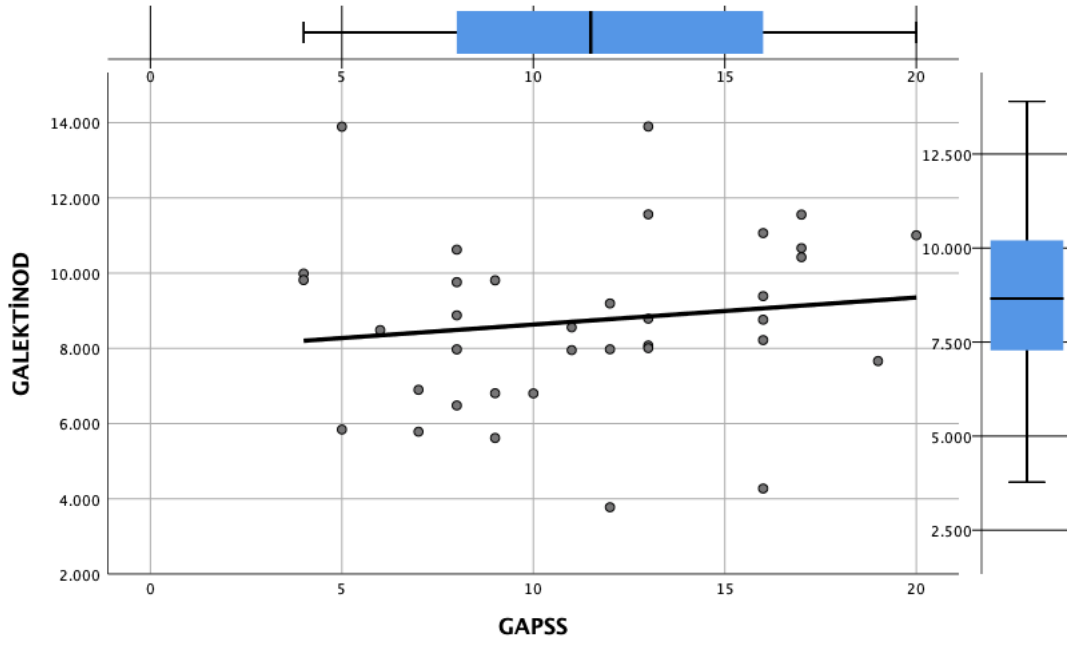
## J. PAPS'lı Hastalarda Biyobelirteçlerin GAPSS ve aGAPSS Skorları ile Korelasyonu

PAPS tanılı 36 hastada Galektin-9 ve IP-10'un aGAPSS ve GAPSS ile korelasyon sergilemediği belirlendi. Hastalık alt grupları ayrı ayrı incelendiğinde de korelasyon bulunmadı (Tablo 36 ve Şekil 14,15,16 ve 17).

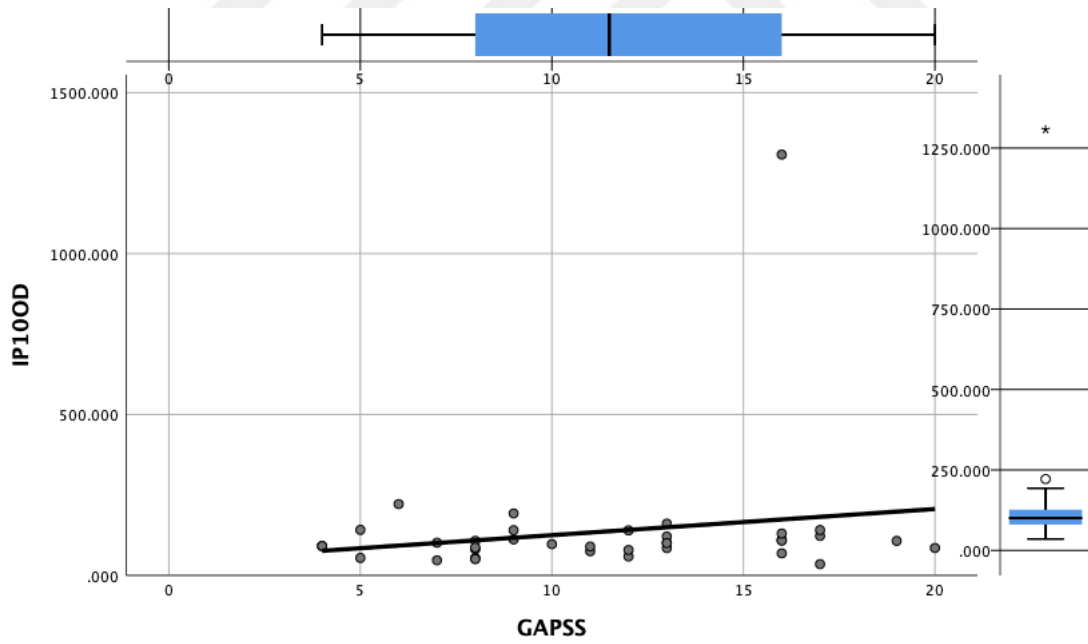
**Tablo 36.** PAPS grubunda biyobelirteçlerin GAPSS ve aGAPSS skorları ile korelasyonu

|        | Galektin-9         | IP-10            |
|--------|--------------------|------------------|
| aGAPSS | r=0.18<br>p=0.279  | r=0.213<br>p=0.2 |
| GAPSS  | r=0.213<br>p=0.212 | r=0.15<br>p=0.3  |

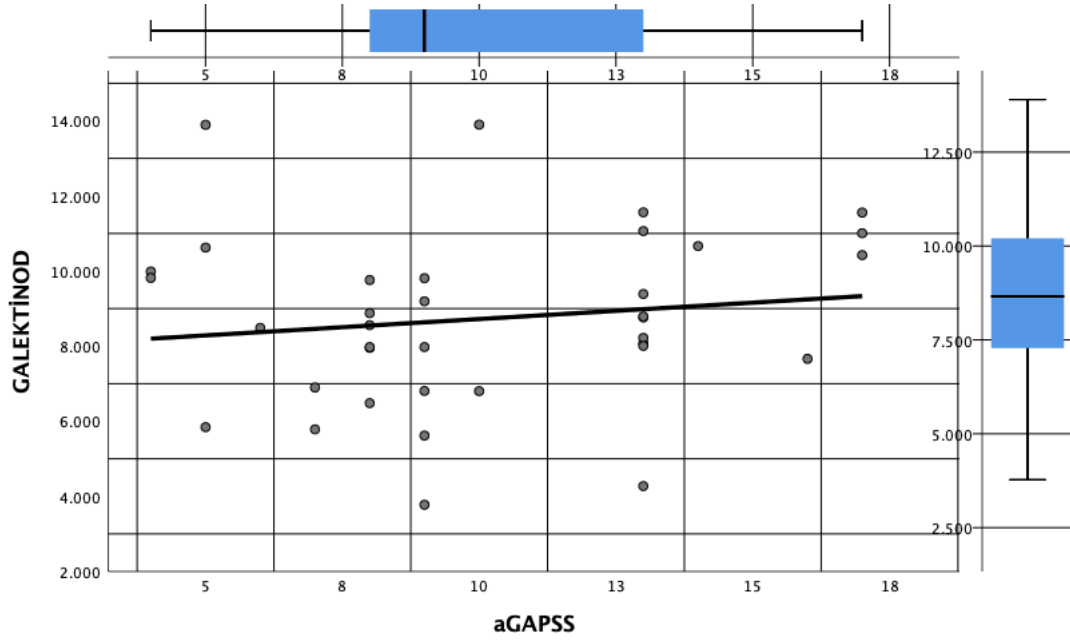
Şekil 14. Serum Galektin-9 seviyelerinin GAPSS skorları ile korelasyonu



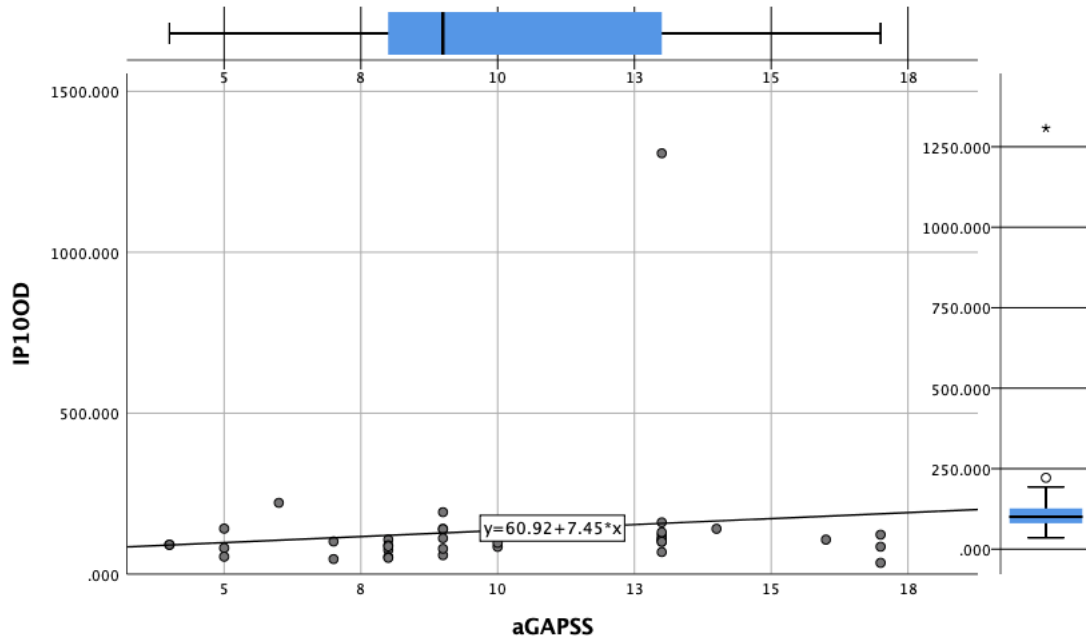
Şekil 15. Serum IP-10 seviyelerinin GAPSS skorları ile korelasyonu



Şekil 16. Serum Galektin-9 seviyelerinin aGAPSS skorları ile korelasyonu



Şekil 17. Serum IP-10 seviyelerinin aGAPSS skorları ile korelasyonu



## VI. TARTIŞMA

SLE'nin mortalite ve morbidite üzerinde etkisi en yüksek tutulumlarından biri olan LN, subklinik başlangıcı teşhis etmek ve komplikasyonlar ortaya çıkmadan nüksleri belirlemek açısından ciddi zorluk teşkil etmektedir. Hastalığın monitörizasyonunda kullanılan proteinüri, GFR, idrar sedimenti, antids-DNA ve kompleman seviyeleri gibi parametreler devam eden hastalık aktivitesini ve nefritin erken nüksünü saptamak için yeterince duyarlı ve spesifik değildir. Bu nedenle subklinik alevlenmeleri tahmin ettirebilecek, tedaviye yanıtı ölçmek için kullanılabilecek ve olası ciddi komplikasyonlarıyla birlikte seri böbrek biyopsilerine olan ihtiyacı ortadan kaldıracak güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (94).

Tip 1 IFN'lar SLE patogeneğinde santral rol oynar ve hastalık aktivitesini yansıtır. Tüm tip 1 IFN'lar hücre sinyalizasyonunu tip 1 IFN- $\alpha$  reseptörü (IFNAR) üzerinden yaparlar ve IFNAR blokajı SLE'de immün disregülasyonu düzeltebilir, doku hasarını sınırlayabilir ve semptomların düzelmesini sağlayabilir (95, 96). Ancak, IFN- $\alpha$  seviyelerinin ölçülmesi oldukça zordur ve tip 1 IFN gen imzası henüz klinik rutinde mevcut değildir (21). Bu da IFN imzasını yansıtan, ölçülebilirliği kolay biyobelirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Galektin-9 ve IP-10; IFN imzası ile ilişkilendirilen, LN'nin hastalık aktivitesini öngördürebilecek yeni biyobelirteç adaylarıdır (21).

Son 10 yılda literatürde yer alan, serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinin SLE hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen çalışmaların en önemlileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Van den Hoogen ve ark. 2018'de yayınladıkları çalışmada sGal-9 ve sIP-10 seviyeleri SLE, SLE+APS, PAPS grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek ve sGal-9 düzeylerinin IFN imzasıyla korelasyonu sIP-10'dan daha güçlü olarak bulunmuş (12). Benzer şekilde Gensous ve ark. 2021'de yayınladıkları çalışmada sGal-9 ve sIP-10 düzeyleri SLE grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek ve hastalık aktivitesiyle korele olarak saptanmış (23). 2020'de Matsuoka ve ark. yayınladığı çalışmada sGal-9 düzeylerinin SLE'de özellikle aktif LN grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu, 2019'da Alves ve ark. yayınladığı SLE dışı otoimmün hastalık içeren kontrol grubunun da olduğu çalışmada sIP-10 düzeylerinin aktif SLE grubunda daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu sonucuna ulaşılmış (11, 19). Enocsson ve ark. 2021'de yayınladıkları çalışmada ise sGal-9 ve sIP-10'un tip 1 IFN yanıtıyla ilişkili olduğu ancak her iki biyobelirteç ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (21).

Serum Galektin-9 ve IP-10 düzeylerinin lupus nefritinde hastalık aktivasyonu ile olan

ilişkinsini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada aktif LN’de serum Galektin-9 ve IP-10’un serum düzeyleri ve pozitiflik sıklıklarının inaktif nefritli hastalar ve diğer hastalıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirledik. Her iki biyobelirtecin de hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiğini ve aktif-inaktif nefrit ayrımında iyi bir duyarlılık ve özgüllük sergilediklerini saptadık. Özellikle proliferatif aktif LN’de membranözlere göre Galektin-9 pozitiflik sıklığının anlamlı derecede fazla olduğunu belirledik.

Oluşturduğumuz aktif ve inaktif LN grupları ekstrarenal organ ve sistem tutulumları açısından homojen sayılabilecek, böbrek biyopsilerinde histopatolojik olarak anlamlı fark olmayan, benzer sayıda proliferatif ve membranöz nefrit içeren, aktivite ve kronisite skorları anlamlı farklılık sergilemeyen hastalardan oluşmaktaydı. Ekstrarenal aktivite açısından deri, eklem, serozal zar ve hematolojik aktivasyonlar düşük oranlarda da olsa aktif LN’li hastalarda en sık eşlik eden organ/sistem aktivasyonlarıydı. Ancak aktif LN grubu hastalık ve nefrit tutulum süreleri daha kısa olan daha genç hastalardan oluşmaktaydı. Daha önceki çalışmalarda genç hastalarda yaşlılara göre interferon sisteminin daha aktif olduğu gösterilmiştir ve bizim çalışmamızda da bu farklılığın aktif hastalarda saptanan daha yüksek biyobelirteç düzey ve sıklığına katkıda bulunmuş olabileceği dikkate alınmalıdır (97). Durumun klinik pratikteki yansıması ise interferon sistemi daha aktif olan bu hastalarda interferonu hedefleyen tedavilerin uygulama sıklığı ve dozuna yönelik farklı davranışlar geliştirilebilmesine sebep olabilecek bir gerekçe oluşturabilmesidir.

Çalışmamıza katılan hastaların tedavi karşılaştırmalarında aktif LN’li hastalarda hidroksiklorokin kullanımı inaktif hastalara göre belirgin derecede azdır. Bu farklılık aktivitenin kaynaklarından birine işaret edebilir. Ayrıca düşük hidroksiklorokin konsantrasyonu plazmasitoid dendritik hücrelerdeki normalde hidroksiklorokin varlığında inhibe olan Toll benzeri reseptörlerden salgısı artan interferon alfa nedeniyle biyobelirteç düzeylerini etkilemiş olabilir (98).

Çalışmamızda kontrol gruplarından PAPS’lı hastalarda Galektin-9 sıklığını sağlıklı kontrollerden yüksek; IP-10 sıklığını ise benzer bulduk. PAPS alt grupları arasında biyobelirteç sıklığı açısından anlamlı bir fark saptayamamış olsak da hasta sayısının az olduğunu, örneğin sadece gebelik morbiditesi olan PAPS grubunda hiçbir hastanın Galektin-9 pozitifliği sergilemediğini vurgulamak gerekir. Dolayısıyla daha yönlendirici sonuçlar için özellikle vasküler tromboz ve sadece gebelik morbiditesi ile seyreden hastalarda ilgili biyobelirtecin duyarlılık ve özgüllüğünü daha iyi belirleyebilmek için daha fazla sayıda hastaya gereksinim olduğu görülmektedir.

PAPS’lı hastalardaki bir diğer sıkıntı belirlenmiş formal bir hastalık aktivite indeksinin

bulunmayışıdır (4-6). Hastalığın aktif olduğu ve yeni hastalık ilişkili olaylarla prezente olan kliniklerin ortaya çıktığı dönemde yapılan örneklemeler farklı sonuçlar doğurabilir.

PSS hastalarında test edilen biyobelirteçler sağlıklı kontrollerden yüksek belirlenmiş ancak hastalık klinik ve laboratuvar özellikleri ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Bu hastalar yaş ortalaması diğer gruplara göre daha ileri olan ve örneklem sırasında hastalık aktivite tayini iyi yapılmamış, retrospektif değerlendirmede uzun süredir remisyonda oldukları belirlenen hastalardır. İnterferon salgısının yaşla etkilendiği ve sakin hastalık seyri dikkate alındığında aktif ve daha genç hastalardan oluşan bir PSS hasta nüfusunun daha iyi bir kontrol grubu oluşturabileceği düşünülebilir.

Longitudinal bir tasarımla biyobelirteçlerin hastalık remisyonunu öngörme başarısını tayin planlanmıştır. Hastaların uzun dönem takibi sonucunda remisyona girdikleri dönemde serum biyobelirteç düzeylerinin bunla korele olarak azalıp azalmadığının saptanması daha yol gösterici olacaktır. Ayrıca serum örnekleri ELISA ile çalışılmıştır ve farklı analiz yöntemleri kullanılarak bulguların doğrulanması gerekmektedir.

Kısıtlılıklara rağmen çalışmamızın sonucunda özellikle aktif lupus nefritli hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve interferon alfa'yı hedefleyebilecek tedaviler için aday olabilecek hastaların belirlenmesi konusunda yol gösterici sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamız, tip 1 interferon seviyelerinin hastalık, hastalık aktivitesi, ırk, yaş ve tedaviden etkileneceği göz önünde bulundurularak daha büyük ve longitudinal örneklemelerin yapılacağı bir çalışma için önemli bir zemin oluşturmaktadır.

## **VII. SONUÇLAR**

Serum Galektin-9 ve IP-10; aktif LN'yi inaktif LN'den, PSS'den ve PAPS'dan ayırmada başarılı bir biyobelirteçtir ve her iki biyobelirteç seviyeleri de hastalık aktivitesiyle koreledir. PSS ve PAPS gruplarında her iki biyobelirteç de ayırt ettirici değildir. Ancak kontrol grubu olarak alınan iki hastalık grubunda hastalık aktivitesi değerlendirmek için kullanılan kriterlerin yokluğu/yetersizliği nedeniyle belirtilen kontrol gruplarıyla ilişkili yorum yapmak güçtür. Bulgularımızın ELISA dışı yöntemler de kullanılarak longitudinal örneklemelerin de dahil edildiği daha çok sayıda hasta ile doğrulanması gerekmektedir.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-35. Epub 20161107. doi: 10.2215/cjn.05780616. PubMed PMID: 27821390; PubMed Central PMCID: PMC5477208.
2. Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MG, Crow MK. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1491-503. doi: 10.1002/art.21031. PubMed PMID: 15880830.
3. Rodero MP, Decalf J, Bondet V, Hunt D, Rice GI, Werneke S, et al. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J Exp Med*. 2017;214(5):1547-55. Epub 20170418. doi: 10.1084/jem.20161451. PubMed PMID: 28420733; PubMed Central PMCID: PMC5413335.
4. Bernales I, Fullaondo A, Marín-Vidalled MJ, Ucar E, Martínez-Taboada V, López-Hoyos M, et al. Innate immune response gene expression profiles characterize primary antiphospholipid syndrome. *Genes Immun*. 2008;9(1):38-46. Epub 20071025. doi: 10.1038/sj.gene.6364443. PubMed PMID: 17960154.
5. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):728-35. Epub 20120626. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201381. PubMed PMID: 22736090; PubMed Central PMCID: PMC3618683.
6. Grenn RC, Yalavarthi S, Gandhi AA, Kazzaz NM, Núñez-Álvarez C, Hernández-Ramírez D, et al. Endothelial progenitor dysfunction associates with a type I interferon signature in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):450-7. Epub 20160718. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209442. PubMed PMID: 27432357; PubMed Central PMCID: PMC5233467.
7. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2770-5. Epub 20060213. doi: 10.1073/pnas.0510837103. PubMed PMID: 16477017; PubMed Central PMCID: PMC1413808.

8. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, Grandits M, Baechler EC, Gaffney PM, et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren's syndrome. *Genes Immun.* 2009;10(4):285-96. Epub 20090430. doi: 10.1038/gene.2009.20. PubMed PMID: 19404300; PubMed Central PMCID: PMC3273959.
9. Yang R-Y, Rabinovich GA, Liu F-T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert reviews in molecular medicine.* 2008;10.
10. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nature Immunology.* 2005;6(12):1245-52. doi: 10.1038/ni1271.
11. Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLOS ONE.* 2020;15(1):e0227069. doi: 10.1371/journal.pone.0227069.
12. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1810-4. Epub 20180905. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497. PubMed PMID: 30185417.
13. Panda SK, Facchinetti V, Voynova E, Hanabuchi S, Karnell JL, Hanna RN, et al. Galectin-9 inhibits TLR7-mediated autoimmunity in murine lupus models. *The Journal of Clinical Investigation.* 2018;128(5):1873-87. doi: 10.1172/JCI97333.
14. Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN- $\gamma$ -Inducible Protein 10 (IP-10; CXCL10)-Deficient Mice Reveal a Role for IP-10 in Effector T Cell Generation and Trafficking. *The Journal of Immunology.* 2002;168(7):3195-204. doi: 10.4049/jimmunol.168.7.3195.
15. Zhang CX, Cai L, Shao K, Wu J, Zhou W, Cao LF, et al. Serum IP-10 is useful for identifying renal and overall disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):837-45. Epub 20171220. doi: 10.1007/s00467-017-3867-1. PubMed PMID: 29264699.
16. Rose T, Grützkau A, Hirseland H, Huscher D, Dähnrich C, Dzionek A, et al. IFN $\alpha$  and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1639-45. Epub 20121031. doi: 10.1136/annrheumdis-

2012-201586. PubMed PMID: 23117242.

17. Yuksel K, Sag E, Demir S, Özdel S, Kaya UA, Atalay E, et al. Plasma checkpoint protein levels and galectin-9 in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(6):998-1004. Epub 20210310. doi: 10.1177/09612033211002275. PubMed PMID: 33691516.
18. El-Gohary A, Hegazy A, Abbas M, Kamel N, Nasef SI. Serum and Urinary Interferon-Gamma-Inducible Protein 10 in Lupus Nephritis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1135-8. Epub 20160517. doi: 10.1002/jcla.21993. PubMed PMID: 27184880; PubMed Central PMCID: PMC6806674.
19. Alves LCV, Carvalho MG, Nunes FFC, Reis EA, Ferreira GA, Calderaro DC, et al. Evaluation of potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of Systemic Lupus Erythematosus using the Cytometric Beads Array (CBA). *Clin Chim Acta*. 2019;499:16-23. Epub 20190831. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.033. PubMed PMID: 31479651.
20. Hrycek E, Franek A, Błaszczyk E, Dworak J, Hrycek A. Serum levels of selected chemokines in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2423-7. Epub 20120330. doi: 10.1007/s00296-012-2393-5. PubMed PMID: 22461186.
21. Enocsson H, Wetterö J, Eloranta ML, Gullstrand B, Svanberg C, Larsson M, et al. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:688753. Epub 20210630. doi: 10.3389/fimmu.2021.688753. PubMed PMID: 34276678; PubMed Central PMCID: PMC8278235.
22. Rose T, Grützkau A, Klotsche J, Enghard P, Flechsig A, Keller J, et al. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1618-26. doi: 10.1093/rheumatology/kex220. PubMed PMID: 28859328.
23. Gensous N, Vagner D, Barnette T, Duffau P, Lazaro E, Richez C, et al. Galectin 9, CXCL-10 and Tumor Necrosis Factor Receptor Type II as biomarkers of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2021:105311. Epub 20211125. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105311. PubMed PMID: 34838990.
24. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):Itc81-itc96. doi: 10.7326/aitc202006020. PubMed PMID: 32479157.

25. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):265-81. Epub 20200324. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. PubMed PMID: 32220510.
  
26. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
  
27. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(8):799-814. Epub 20170516. doi: 10.1080/1744666x.2017.1327352. PubMed PMID: 28471259.
  
28. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl\_1):i67-i77. doi: 10.1093/rheumatology/kew399. PubMed PMID: 27940583.
  
29. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):306-20. Epub 20171021. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.005. PubMed PMID: 29224673; PubMed Central PMCID: PMC5729939.
  
30. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1518-26. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528. PubMed PMID: 26193127.
  
31. Deng Y, Tsao BP. Updates in Lupus Genetics. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(11):68. Epub 20171005. doi: 10.1007/s11926-017-0695-z. PubMed PMID: 28983873.
  
32. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(6):329-41. Epub 20150331. doi: 10.1038/nrneph.2015.33. PubMed PMID: 25825084.
  
33. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):384-94. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.09.012. PubMed PMID: 32029091.

34. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186. PubMed PMID: 27872476.
35. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-43. Epub 20190606. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30237-5. PubMed PMID: 31180030.
36. Marian V, Anolik JH. Treatment targets in systemic lupus erythematosus: biology and clinical perspective. *Arthritis Res Ther.* 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):S3. Epub 20121130. doi: 10.1186/ar3917. PubMed PMID: 23281796; PubMed Central PMCID: PMC3535717.
37. Han GM, Chen SL, Shen N, Ye S, Bao CD, Gu YY. Analysis of gene expression profiles in human systemic lupus erythematosus using oligonucleotide microarray. *Genes Immun.* 2003;4(3):177-86. doi: 10.1038/sj.gene.6363966. PubMed PMID: 12700592.
38. Ishii T, Onda H, Tanigawa A, Ohshima S, Fujiwara H, Mima T, et al. Isolation and expression profiling of genes upregulated in the peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *DNA Res.* 2005;12(6):429-39. Epub 20060223. doi: 10.1093/dnares/dsi020. PubMed PMID: 16769699.
39. Pan L, Lu M-P, Wang J-H, Xu M, Yang S-R. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pediatrics.* 2020;16(1):19-30. doi: 10.1007/s12519-019-00229-3.
40. Lauwerys BR, Ducreux J, Houssiau FA. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1369-76. Epub 20131215. doi: 10.1093/rheumatology/ket403. PubMed PMID: 24344319.
41. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):448-53. doi: 10.1097/bor.000000000000197. PubMed PMID: 26125102.
42. Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):751-60. Epub 20190608. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011. PubMed PMID: 31181324.

43. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Smith CK, et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2199-206. Epub 20140807. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205365. PubMed PMID: 25104775; PubMed Central PMCID: PMC4320672.
44. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Klatzmann D, Tsokos GC. T cells and autoimmune kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):329-43. Epub 20170313. doi: 10.1038/nrneph.2017.34. PubMed PMID: 28287110.
45. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-73. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045. PubMed PMID: 2523712.
46. Horwitz DA, Gray JD, Behrendsen SC, Kubin M, Rengaraju M, Ohtsuka K, et al. Decreased production of interleukin-12 and other Th1-type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):838-44. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<838::Aid-art10>3.0.Co;2-s. PubMed PMID: 9588735.
47. Jones BM, Liu T, Wong RW. Reduced in vitro production of interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-12 and increased production of interleukin-6, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. Weak correlations of cytokine production with disease activity. *Autoimmunity*. 1999;31(2):117-24. doi: 10.3109/08916939908994055. PubMed PMID: 10680750.
48. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:125-68. Epub 20180622. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.008. PubMed PMID: 30262031.
49. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1088. Epub 20180517. doi: 10.3389/fimmu.2018.01088. PubMed PMID: 29868033; PubMed Central PMCID: PMC5967272.
50. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002;3(10):944-50. Epub 20020903. doi: 10.1038/ni833. PubMed PMID: 12244307.
51. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp*

- Med. 1999;190(11):1697-710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697. PubMed PMID: 10587360; PubMed Central PMCID: PMC2195729.
52. Cook HT, Botto M. Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(6):330-7. doi: 10.1038/ncprheum0191. PubMed PMID: 16932712.
  53. Anders H-J, Saxena R, Zhao M-H, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1). doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
  54. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews Rheumatology.* 2013;9(11):687-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.103.
  55. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
  56. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473. PubMed PMID: 22553077; PubMed Central PMCID: PMC3409311.
  57. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12. Epub 20190806. doi: 10.1002/art.40930. PubMed PMID: 31385462; PubMed Central PMCID: PMC6827566.
  58. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928. PubMed PMID: 9324032.
  59. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101. PubMed PMID: 7138600.
  60. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;12(5):825-35. doi: 10.2215/cjn.05780616.

61. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron*. 2021;145(1):1-13. doi: 10.1159/000511268.
62. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007;71(6):491-5. Epub 20070131. doi: 10.1038/sj.ki.5002118. PubMed PMID: 17264872.
63. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5):467-74. doi: 10.1097/bor.0000000000000087. PubMed PMID: 25010440; PubMed Central PMCID: PMC4280994.
64. Elkon KB, Wiedeman A. Type I IFN system in the development and manifestations of SLE. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):499-505. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283562c3e. PubMed PMID: 22832823.
65. Bianco GA, Toscano MA, Ilarregui JM, Rabinovich GA. Impact of protein-glycan interactions in the regulation of autoimmunity and chronic inflammation. *Autoimmun Rev*. 2006;5(5):349-56. Epub 20060309. doi: 10.1016/j.autrev.2006.02.003. PubMed PMID: 16782561.
66. Zhu C, Anderson AC, Kuchroo VK. TIM-3 and its regulatory role in immune responses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;350:1-15. doi: 10.1007/82\_2010\_84. PubMed PMID: 20700701.
67. Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo VK, Umetsu DT. The costimulatory role of TIM molecules. *Immunol Rev*. 2009;229(1):259-70. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00772.x. PubMed PMID: 19426227; PubMed Central PMCID: PMC3217781.
68. Bengtsson A, Nezlin R, Shoenfeld Y, Sturfelt G. DNA levels in circulating immune complexes decrease at severe SLE flares-correlation with complement component C1q. *J Autoimmun*. 1999;13(1):111-9. doi: 10.1006/jaut.1999.0300. PubMed PMID: 10441175.
69. Wu H, Zeng J, Yin J, Peng Q, Zhao M, Lu Q. Organ-specific biomarkers in lupus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):391-7. Epub 20170214. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.011. PubMed PMID: 28212922.
70. Neville LF, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997;8(3):207-19. doi: 10.1016/s1359-6101(97)00015-4. PubMed PMID:

9462486.

71. Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Konishi K. Serum levels of ifn-inducible PROTEIN-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2000;12(10):1561-5. doi: 10.1006/cyto.2000.0757. PubMed PMID: 11023674.
72. Eriksson C, Eneslätt K, Ivanoff J, Rantapää-Dahlqvist S, Sundqvist KG. Abnormal expression of chemokine receptors on T-cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(10):766-74. doi: 10.1191/0961203303lu467oa. PubMed PMID: 14596426.
73. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(10):1440-52. doi: 10.1002/acr.22591.
74. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(10):565-79. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7.
75. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412. Epub 20150820. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412. PubMed PMID: 26347739; PubMed Central PMCID: PMC4542633.
76. Frodlund M, Dahlström Ö, Kastbom A, Skogh T, Sjöwall C. Associations between antinuclear antibody staining patterns and clinical features of systemic lupus erythematosus: analysis of a regional Swedish register. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003608. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003608.
77. Riemekasten G, Hahn BH. Key autoantigens in SLE. *Rheumatology*. 2005;44(8):975-82. doi: 10.1093/rheumatology/keh688.
78. Dema B, Charles N. Autoantibodies in SLE: Specificities, Isotypes and Receptors. *Antibodies*. 2016;5(1):2. doi: 10.3390/antib5010002.
79. Walport MJ. *Arthritis Research*. 2002;4(Suppl 3):S279. doi: 10.1186/ar586.
80. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.

2005;19(5):685-708. doi: 10.1016/j.berh.2005.03.010. PubMed PMID: 16150398.

81. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology*. 2016;kew401. doi: 10.1093/rheumatology/kew401.
82. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992;35(6):630-40.
83. Buyon J, Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hahn B, et al., editors. Estrogen/cyclic progesterone replacement is associated with an increased rate of mild/moderate but not severe flares in SLE patients in the SELENA trial. *Arthritis and Rheumatism*; 2003: WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 605 THIRD AVE, NEW YORK, NY 10158-0012 USA.
84. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):288-91.
85. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303. PubMed PMID: 8607884.
86. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91. PubMed PMID: 11838846.
87. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(6):554-8. doi: 10.1136/ard.61.6.554.
88. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591. PubMed PMID: 22563590; PubMed Central PMCID: PMC3349440.
89. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2006;4(2):295-306.

90. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-403. Epub 20130112. doi: 10.1093/rheumatology/kes388. PubMed PMID: 23315788.
  
91. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):464-8. Epub 20190502. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.009. PubMed PMID: 31153708; PubMed Central PMCID: PMC7402528.
  
92. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. PubMed PMID: 19414839; PubMed Central PMCID: PMC2763564.
  
93. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovasc Res*. 1997;35(1):2-3. PubMed PMID: 9302340.
  
94. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol*. 2017;185:10-20. Epub 20160803. doi: 10.1016/j.clim.2016.08.001. PubMed PMID: 27498110.
  
95. Bengtsson AA, Rönneblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415-28. Epub 20171103. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.003. PubMed PMID: 29224681.
  
96. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8142368. Epub 20190718. doi: 10.1155/2019/8142368. PubMed PMID: 31396534; PubMed Central PMCID: PMC6668536.
  
97. Niewold TB, Adler JE, Glenn SB, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK. Age-and sex-related patterns of serum interferon- $\alpha$  activity in lupus families. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(7):2113-9.
  
98. Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol*. 2011;186(8):4794-804. Epub 20110311. doi: 10.4049/jimmunol.1000702. PubMed PMID: 21398612.

**FİNANSAL DESTEK**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2020-36895) tarafından desteklenmiştir.



**EKLER****Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu**

**Lupus Nefritinde Serum Galectin-9 ve IP-10 Seviyelerinin  
Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisi**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sayın.....

“Lupus Nefritinde Serum Galectin-9 ve IP-10 Seviyelerinin Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisi” adlı bir araştırma yapıyoruz.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) böbrekleri sıklıkla etkileyen bir hastalıktır. Böbreğin etkilenmesi hastalığın gidişini ciddi ölçüde değiştirmektedir, bu gruptaki hastaların yaşam süreleri kısalmış ve yaşam kaliteleri belirgin ölçüde bozulmuştur. Hastalığın takibini kolaylaştıracak, tedaviyi daha iyi kontrol etmeye yardımcı olacak yeni belirteçlerin gelişimi özellikle böbrek hastalığının yönetiminin gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada SLE tanılı hastaların bilgileri, dosyaları ve hastane kayıtları incelenecek, serum örnekleri toplanacak, varsa kayıtlı böbrek biyopsisi sonuçları yeniden değerlendirilecektir. Tek merkezden (İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi) kontrol grubu da dahil olmak üzere toplam 112 hasta çalışmaya alınacaktır.

Araştırmada hastaların serum örnekleri kullanılacağından herhangi bir zarar görmeniz beklenmemektedir. (Kan alınırken işlemle ilişkili deri ve deri altı kanamaları husule gelebilir, kısa zamanda sekelsiz iyileşmesi beklenir.) Hastaların var olan böbrek biyopsileri değerlendirmeye alınacaktır. Yönetim ve tedavi kılavuzları gereği böbrek biyopsisi gerekliliği olan hastalarda yeni biyopsi işlemi yapılabilir; fakat araştırma kapsamında böbrek biyopsisi (protokol böbrek biyopsileri) yapılmayacaktır.

Bu bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir.

Hasta Adı-Soyadı

İmza

Prof. Dr. Bahar Artım Esen

İmza

Dr. Sibel Varelci

İmza

Prof. Dr. Suzan Adın Çınar

İmza

**GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza