

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



Lupus Nefritinde Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin

Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi

Dr. Şafak MİRİOĞLU

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Bahar ARTIM ESEN

İSTANBUL

2018

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



Lupus Nefritinde Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin

Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi

Dr. Şafak MİRİOĞLU

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Bahar ARTIM ESEN

İSTANBUL

2018

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2017-24738.

ÖN SÖZ

“Bana göre, düşünceleri, duyguları ve izlenimleri
başkalarıyla paylaşmak dünyadaki en büyük
mutluluklardan biridir.”

Gogol, Bir Delinin Anı Defteri

Bilimsel merak unsurunu zihninde barındıran her genç araştırmacı, bulgularını yayınlayacağı anı sabırsızlıkla bekler. Zira Gogol haklıdır ve tabii kuşkusuz “yayınsız bilim ölüdür” (Gerard Piel).

Hayata sıkıca tutunmanın yolu tutkularınız olmasından geçer. Tutkuları olmayan insanlar gündelik telaşları içinde kaybolurlar. İşine tutkuyla bağlı olan bireyler için alanlarındaki bazı öğeler daha özel anlamlar taşır. Tenisçilerin Wimbledon’ı, bisiklet aşklarının Tour de France’ı gibi, immünonefroloji tutkunlarının ‘kraliçesi’ lupus nefritidir. İki yıllık bir emeğin ürünü olan bu çalışmada, lupus nefritinde üç yeni biyobelirtecini serum ve idrar düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

Bu zorlu süreçte daima yanımda olan tez danışmanım ve ‘ablam’ Doç. Dr. Bahar Artım Esen’e, laboratuvar aşamasında bize büyük bir destek sunan Doç. Dr. Suzan Adın Çınar’a, Doç. Dr. Halil Yazıcı’ya, tüm romatoloji ve nefroloji hekim ve personel kadrosuna, hastalardan örneklerin alınmasındaki en büyük yardımcılarım Hem. Fatma Güler ve Hem. Meryem Salhaoğlu’ya, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere eğitimime katkı sağlamış olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Salt tozlu raflarda kalmaması, bilime katkı olması umuduyla...

Dr. Şafak Mirioğlu

İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR	VIII
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER.....	7
A. Tanım.....	7
B. Epidemiyoloji.....	7
C. Etiyoloji ve Patogenez	7
D. Tanı ve Sınıflandırma	11
E. Klinik Özellikler.....	13
1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular	13
2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu	13
3. Mukokutanöz Tutulum.....	14
4. Hematolojik Tutulum.....	14
5. Nöropsikiyatrik Tutulum	15
6. Kardiyorespiratuvar Tutulum.....	16
7. Gastrointestinal Tutulum	17
8. Oftalmik Tutulum	17
9. Renal Tutulum	18
F. Laboratuvar	19
1. Otoantikorlar	19

2. Kompleman.....	20
G. Aktivitenin ve Hasarın Değerlendirilmesi	20
H. SLE ve LN Patogenezinde TWEAK, MCP-1 ve NGAL'ın Yeri	24
III. AMAÇLAR.....	25
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER	26
A. Hastalar	26
B. Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin Ölçümü	27
C. İstatistiksel Analiz.....	27
V. BULGULAR	28
A. Demografik ve Klinik Özellikler	28
B. Histopatolojik Özellikler.....	33
C. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyeleri.....	35
D. İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyeleri	35
E. Biyobelirteçlerin Klinik Parametrelerle Korelasyonu.....	39
F. Biyobelirteç Seviyelerinin SLEDAI Skorlarına Göre Dağılımı.....	59
G. Biyobelirteçlerin Hastalık Aktivitesini Öngörmeye Tanısal Değerleri	64
1. Aktif SLE ile İnaktif SLE'nin Ayrımı	65
2. Aktif LN ile Non-renal Aktif SLE'nin Ayrımı	65
3. Aktif LN ile İnaktif LN'nin Ayrımı.....	66
VI. TARTIŞMA	75
VII. SONUÇLAR.....	78
VIII. KAYNAKLAR.....	79
FİNANSAL DESTEK.....	89
EKLER	90
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	90
ÖZ GEÇMİŞ	93

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Son 10 yılda literatürde yer alan, serum ile idrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin SLE hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen çalışmalar	5
Tablo 2. SLICC sınıflandırma kriterleri	12
Tablo 3. SLE'deki nöropsikiyatrik tablolar.....	15
Tablo 4. Lupus nefriti ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemi	18
Tablo 5. SELENA-SLEDAI.....	21
Tablo 6. SLICC/ACR hasar indeksi	22
Tablo 7. SLE hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	29
Tablo 8. Aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarının karşılaştırmalı demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri.....	33
Tablo 9. Aktif SLE (aktif LN ve non-renal aktif SLE), inaktif SLE ve sağlıklı kontrol gruplarının serum ve idrar biyobelirteç düzeyleri	36
Tablo 10. Aktif LN, inaktif LN, renal aktif AAV ve sağlıklı kontrol gruplarının serum ve idrar biyobelirteç düzeyleri	37
Tablo 11. SLE hastalarında biyobelirteçlerin klinik parametrelerle korelasyonu.....	49
Tablo 12. SLE hastalarında biyobelirteç düzeylerinin SLEDAI skorlarına göre dağılımı	64
Tablo 13. Biyobelirteç düzeylerinin aktif SLE ile inaktif SLE hastalarının ayırımıdaki tanısal değerleri.....	67
Tablo 14. Biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımıdaki tanısal değerleri	67
Tablo 15. Biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımıdaki tanısal değerleri.....	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki serum TWEAK düzeyleri	40
Şekil 2. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki serum MCP-1 düzeyleri	41
Şekil 3. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki serum NGAL düzeyleri	42
Şekil 4. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar TWEAK (ng/ml) düzeyleri	43
Şekil 5. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeyleri	44
Şekil 6. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar MCP-1 (ng/l) düzeyleri	45
Şekil 7. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeyleri	46
Şekil 8. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar NGAL (ng/ml) düzeyleri	47
Şekil 9. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar NGAL (ng/mg kreatinin) düzeyleri	48
Şekil 10. SLE hastalarında serum TWEAK düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	50
Şekil 11. SLE hastalarında serum MCP-1 düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	51

Şekil 12. SLE hastalarında serum NGAL düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	52
Şekil 13. SLE hastalarında idrar TWEAK (ng/ml) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	53
Şekil 14. SLE hastalarında idrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	54
Şekil 15. SLE hastalarında idrar MCP-1 (ng/l) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	55
Şekil 16. SLE hastalarında idrar MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	56
Şekil 17. SLE hastalarında idrar NGAL (ng/ml) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	57
Şekil 18. SLE hastalarında idrar NGAL (ng/mg kreatinin) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu	58
Şekil 19. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında serum (a) TWEAK, (b) MCP-1 ve (c) NGAL düzeyleri.....	60
Şekil 20. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında idrar (a) TWEAK (ng/ml) ve (b) TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeyleri.....	61
Şekil 21. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında idrar (a) MCP-1 (ng/l) ve (b) MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeyleri	62
Şekil 22. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında idrar (a) NGAL (ng/ml) ve (b) NGAL (ng/mg kreatinin) düzeyleri	63
Şekil 23. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin aktif SLE ile inaktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi	69
Şekil 24. (a) İdrar TWEAK (ng/ml), MCP-1 (ng/l), NGAL (ng/ml), (b) TWEAK (ng/mg kre.), MCP-1 (ng/mg kre.) ve NGAL (ng/mg kre.) düzeylerinin aktif SLE ile inaktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi	70
Şekil 25. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi	71
Şekil 26. (a) İdrar TWEAK (ng/ml), MCP-1 (ng/l), NGAL (ng/ml), (b) TWEAK (ng/mg kre.), MCP-1 (ng/mg kre.) ve NGAL (ng/mg kre.) düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi	72
Şekil 27. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi	73

Şekil 28. (a) İdrar TWEAK (ng/ml), MCP-1 (ng/l), NGAL (ng/ml), (b) TWEAK (ng/mg kre.), MCP-1 (ng/mg kre.) ve NGAL (ng/mg kre.) düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 74



KISALTMALAR

SLE	Sistemik lupus eritematozus
LN	Lupus nefriti
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
dsDNA	Çift sarmallı deoksiribonükleik asit
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
CCL2	Kemokin ligand 2
NGAL	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
TNF	Tümör nekroz faktörü
TWEAK	Tümör nekroz faktörü benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi
RANTES	Normal T hücrelerinde eksprese ve sekrete edilen, aktivasyonla düzenlenen
IFN- γ	İnterferon-gama
IP-10	İnterferon-gama ile uyarılmış protein-10
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü-1
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
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>)
SLAM	Sistemik Lupus Aktivite Ölçütü (<i>Systemic Lupus Activity Measure</i>)
ECLAM	Avrupa Konsensüsü Lupus Aktivite Ölçütü (<i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i>)
LAI	Lupus Aktivite İndeksi (<i>Lupus Activity Index</i>)
SELENA	Lupus Eritematozus Ulusal Değerlendirmesinde Östrojenin Güvenliği (<i>Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment</i>)
MIP	Makrofaj inflamatuvar protein
MMP	Matriks metalloproteinaz
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
AAV	ANCA ilişkili vaskülit
GPA	Granülomlu polianjitis
MPA	Mikroskopik polianjitis

BVAS	Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru
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 İçin 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>)
G.A.	Güven aralığı

ÖZET

Lupus Nefritinde Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi

Amaçlar: TWEAK, MCP-1 ve NGAL sistemik lupus eritematozus (SLE) patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar moleküllerdir ve hastalık aktivitesini gösteren biyobelirteçler olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Çalışmamızda serum ve idrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin SLE ve lupus nefritinde (LN) hastalık aktivitesiyle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler: Renal (n=15) ve non-renal (n=15) 30 aktif SLE hastası çalışmaya alındı. Renal (n=16) ve non-renal (n=15) inaktif SLE hastaları, aktif renal tutulumu olan ANCA ilişkili vaskülit (AAV) hastaları (n=14) ve 20 sağlıklı gönüllü kontrol grupları olarak seçildi. Serum (s) ve idrar (u) TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeyleri ELISA ile çalışıldı.

Bulgular: Medyan hastalık süresi 83 (23,5-135) ay ve medyan yaşı 35 (27-47,5) olan 61 SLE hastasının 51'i (% 83,6) kadındı. Aktif SLE grubunda s ve uTWEAK ile NGAL seviyeleri inaktif SLE (n=31) grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (sTWEAK: p=0,005; uTWEAK: p=0,026; sNGAL: p<0,001; uNGAL: p=0,002); ancak s ve uMCP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,189 ve p=0,106). Aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarında uTWEAK (p=0,237), sMCP-1 (p=0,141), uMCP-1 (p=0,206), sNGAL (p=0,419) ve uNGAL (p=0,443) seviyeleri benzerdi; fakat sTWEAK düzeyleri aktif LN hastalarında daha yüksekti (p=0,006). Aktif LN, renal aktif AAV grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm biyobelirteçlerin düzeyleri SLEDAI skorları ile koreleydi (sTWEAK: p=0,001; uTWEAK: p=0,006; sMCP-1: p=0,049; uMCP-1: p=0,014; sNGAL: p<0,001; uNGAL: p=0,002).

Sonuçlar: sTWEAK, uTWEAK, sNGAL ve uNGAL SLE'de renal ve non-renal hastalık aktivitesini yansıtan önemli biyobelirteçlerdir. Ancak bu biyobelirteçlerin SLE için spesifik olmayabilecekleri, aktif renal tutulumlu AAV'de de yükseldikleri belirlenmiştir. sTWEAK renal aktiviteyi non-renal aktiviteden ayırt edebilmektedir. Bulgularımızın farklı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2017-24738).

ABSTRACT

Association of Serum and Urine Levels of TWEAK, MCP-1 and NGAL with Disease Activity in Lupus Nephritis

Objectives: TWEAK, MCP-1 and NGAL, mediators in pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE), are proinflammatory cytokines/chemokines that are thought as potential biomarkers reflecting disease activity. In this study, we aimed to investigate the association of serum (s) and urine (u) levels of TWEAK, MCP-1 and NGAL with disease activity in both renal and non-renal SLE.

Patients and Methods: Thirty active patients with SLE (15 renal and 15 non-renal) were recruited. Thirty-one inactive patients with SLE (16 renal and 15 non-renal), 14 patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) all of whom had active renal involvement and 20 healthy volunteers were selected as control groups. Serum and urine levels of TWEAK, MCP-1 and NGAL were tested using ELISA.

Results: Sixty-one SLE patients, 51 (83.6%) of whom were female, with a median disease duration of 83 (23.5-135) months and a median age of 35 (27-47.5) were included in the study. Serum and urine levels of TWEAK and NGAL were significantly higher in the active SLE group compared with the inactive SLE (n=31) group (sTWEAK: $p=0.005$; uTWEAK: $p=0.026$; sNGAL: $p<0.001$; uNGAL: $p=0.002$); whilst no significant differences regarding serum and urine MCP-1 levels were observed ($p=0.189$ and $p=0.106$). uTWEAK ($p=0.237$), sMCP-1 ($p=0.141$), uMCP-1 ($p=0.206$), sNGAL ($p=0.419$) and uNGAL ($p=0.443$) levels did not differ between patients with active LN and non-renal active SLE; yet levels of sTWEAK were higher in patients with active LN ($p=0.006$). There were no differences between active LN and renal active AAV. Levels of all biomarkers were correlated with SLEDAI (sTWEAK: $p=0.001$; uTWEAK: $p=0.006$; sMCP-1: $p=0.049$; uMCP-1: $p=0.014$; sNGAL: $p<0.001$; uNGAL: $p=0.002$).

Conclusions: sTWEAK, uTWEAK, sNGAL and uNGAL are significant biomarkers showing disease activity in SLE. However, our results implicate that these biomarkers may not be specific for SLE, and can be elevated in patients with active renal involvement of AAV. sTWEAK may be of use for discriminating active nephritis from non-renal active disease in SLE. Further studies are awaited to confirm these results (This study was funded by Istanbul University with the project number TTU-2017-24738).

I. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden, birden fazla organı etkileyen, coğrafi farklılıkların gözlemlendiği, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Lupus nefriti (LN), SLE tanılı hastaların % 40-60'ında görülür ve morbidite ile mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (1). Tedavi konusunda son dönemde yaşanan gelişmelere rağmen, hastaların yaklaşık % 25'inde LN'nin başlangıcından itibaren 10 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) meydana gelmektedir (2).

Biyolojik belirteçler (biyobelirteçler) nesnel olarak ölçülebilen, normal ya da patolojik süreçlerin veya terapötik bir ajana karşı gelişen yanıtların göstergeleri olarak kullanılabilen moleküllerdir (3, 4). Biyobelirteçlerin seviyeleri hastalığın patogeneziyle ve farklı organ sistemlerindeki hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermelidir. LN için ideal biyobelirteç renal hastalık aktivitesiyle iyi bir korelasyon göstermeli, aktivitedeki değişimlere duyarlı olmalı, seri ölçümlerde ve tedavi yanıtını belirlemede kullanılabilir. Düzeyindeki değişikliklerle bir alevlenmeyi klinik ortaya çıkmadan öngörebilmeli ve erken tedaviye kapı açabilmeli, LN için spesifik olmalı ve tanıda da kullanılabilir (2).

Proteinüri, idrar sedimenti, kreatinin klirensi, anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA) ve serum kompleman düzeyleri gibi konvansiyonel biyobelirteçler LN için yukarıda belirtilen ölçütlerin tamamını karşılamamaktadır. Henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan ya da sonuçlar belirtilen tetkiklere yansımadan ciddi bir böbrek hasarı gelişebilir. Sebat eden proteinüri sadece devam eden inflamasyonu göstermeyebilir, aynı zamanda kronik bir hasarı işaret ediyor olabilir (2). Böbrek biyopsisi aktiviteyi göstermek için kullanılan altın standart yöntemdir, ancak bu oldukça invaziv bir işlemdir ve bir hastaya belirli aralıklarla seri uygulanması pratik yönden uygun değildir (5, 6). Bu nedenlerle, SLE ve özellikle LN'nin izleminde ve tedavi kararlarında yardımcı olabilecek yeni serum ve idrar biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) kemokin ligand 2 (CCL2) olarak da bilinen, 76 aminoasitten oluşan, CC kemokin ailesine ait bir proteindir. Renal mezengial, endotelial, tubuler epitelyal hücrelerden ve düz kas hücrelerinden çeşitli sitokinlere cevap olarak salgılanır (6, 7). SLE'deki, özellikle LN'deki inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (8-11). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), lipokalin ailesine ait 198 aminoasitlik bir glikoproteindir. Lökositlerden, Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki tubuluslardan ve toplayıcı kanallardan stres ve inflamasyon varlığında salgılanır (12, 13). İdrar NGAL düzeylerinin tubuler ve glomerüler hasarı

göstermede başarılı olduğu çeşitli klinik çalışmalarda tespit edilmiş, ayrıca idrar NGAL seviyelerinin LN aktivitesiyle korele olduğu gösterilmiştir (14-19).

Tümör nekroz faktörü (TNF) benzeri apoptozun zayıf indükleyicisi (TWEAK) ise TNF ligandı süper ailesine ait çok fonksiyonlu bir sitokindir. Endotel hücrelerinde, aktive T hücreleri ile monositlerde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (7, 20). Fn14 reseptörüne bağlanır, TRAF2 ve TRAF5 gibi proteinler üzerinden intraselüler sinyalizasyon yollarını aktive ederek hücresel proliferasyon, sağ kalım, farklılaşma, göç ve anjiyogenez gibi birçok süreçte önemli roller üstlenir (21, 22). Ayrıca, TWEAK/Fn14 etkileşiminin proinflamatuvar aracılarda artışında, hücre ölümü ve apoptozunun indüksiyonunda rol aldığı da tespit edilmiştir (23). Fare ve insan böbrek hücrelerinin TWEAK ile *ex vivo* stimülasyonunun lupus nefritindeki inflamasyonda rol alan MCP-1, RANTES, interferon-gama (IFN- γ) ile uyarılmış protein-10 (IP-10), ICAM-1 ve VCAM-1 gibi kemokinlerin ve inflamatuvar aracılarda ekspresyonunu indüklediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (24, 25). Ayrıca aktive lupus T hücrelerindeki TWEAK ekspresyonu artışının monosit ve makrofaj apoptozunu uyardığı bulunmuş, TWEAK'ın apoptotik materyal yükünü artırarak SLE patogeneğinde başka bir role de sahip olabileceği belirtilmiştir (2, 26). İnsan çalışmalarında da idrar TWEAK düzeylerinin LN aktivitesini yansıtan iyi bir belirteç olduğuna dair bulgulara ulaşılmıştır (27-29), ancak bazı çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşılamamıştır (7).

Son yıllarda literatürde yer alan, serum ve idrar TWEAK, MCP-1 ile NGAL düzeylerinin SLE ve LN hastalık aktivitesiyle ilişkisini gösteren çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu biyobelirteçlerin hastalık aktivitesiyle ilişkisinin farklı kohortlarda doğrulanması gerektiği görülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu moleküllerin SLE'ye ve LN'ye spesifik olup olmadığı konusunda yeterli veri elde edilememiştir; lupus dışı renal hastalığa sahip kontrol grupları sadece birkaç çalışmada yer almıştır (22, 27, 30). Bu nedenlerle, bu kesitsel çalışmada serum ve idrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL 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 ile idrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin SLE hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen çalışmalar.

Yazar, yıl	Ülke	Değerlendirilen Biyobelirteçler	Hasta Grupları (n)	Bulgular
Zivkovic ve ark. 2018 (31)	Sırbistan	sMCP-1, uMCP-1*	Aktif LN (5), inaktif LN (22), non-renal SLE (45), sağlıklı kontrol (30)	sMCP-1 seviyeleri LN'de daha yüksek, uMCP-1 düzeyleri LN ile non-renal SLE arasında benzer.
Sun ve ark. 2018 (32)	Çin	sTWEAK, uTWEAK	Aktif LN (40), inaktif LN (25), non-renal SLE (45), sağlıklı kontrol (50)	uTWEAK seviyeleri aktif LN'de daha yüksek. sTWEAK düzeyleri benzer.
Salem ve ark. 2018 (33)	Mısır	uTWEAK	Aktif LN (14), inaktif LN (6), non-renal SLE (24)	uTWEAK seviyeleri aktif LN'de daha yüksek.
Reyes-Martinez ve ark. 2018 (22)	Meksika	uTWEAK	LN (11), non-renal SLE (11), primer GN (11), sağlıklı kontrol (11)	uTWEAK düzeyleri LN'de daha yüksek.
Gomez-Puerta ve ark. 2018 (6)	Kolombiya	uMCP-1, uNGAL	Aktif LN (45), inaktif LN (31), non-renal SLE (44)	uMCP-1 ve uNGAL düzeyleri LN'de, özellikle aktif LN alt grubunda daha yüksek.
El Shahawy ve ark. 2018 (34)	Mısır	sNGAL, uNGAL	Aktif LN (50), non-renal SLE (20), sağlıklı kontrol (20)	uNGAL seviyeleri aktif LN'de daha yüksek. sNGAL düzeyleri tüm SLE hastalarında yüksek.
Dong ve ark. 2018 (35)	Çin	uMCP-1, uTWEAK	LN (39), non-renal SLE (20), sağlıklı kontrol (10)	uMCP-1 ve uTWEAK seviyeleri LN'de daha yüksek.
Satirapoj ve ark. 2017 (14)	Tayland	uNGAL	Aktif LN (68)	Bu longitudinal kohortta, tedaviye yanıtız hastaların başlangıç uNGAL düzeyleri daha yüksek.
Landolt-Marticorena ve ark. 2016 (36)	Kanada	uMCP-1, uNGAL, uTWEAK (Luminex)	<i>Test kohortu:</i> Aktif LN (60), non-renal aktif SLE (25), sağlıklı kontrol (24) <i>Validasyon kohortu:</i> Aktif LN (33), inaktif LN (30), non-renal aktif SLE (16)	uMCP-1 seviyeleri her iki kohortta da aktif LN'de daha yüksek. uNGAL düzeyleri her iki kohortta da benzer. uTWEAK seviyeleri test kohortunda aktif LN'de daha yüksek, validasyon kohortunda ise benzer.
Gupta ve ark. 2016 (30)	Hindistan	sMCP-1, uMCP-1	Aktif LN (58), non-renal aktif SLE (24), inaktif SLE (39), romatoid artrit (20), diyabetik nefropati (20),	uMCP-1 düzeyleri aktif LN'de daha yüksek, sMCP-1 seviyeleri benzer.

			sağlıklı kontrol (20)	
Choe ve ark. 2016 (7)	Güney Kore	sMCP-1, sTWEAK, uMCP-1, uTWEAK	SLE (70), sağlıklı kontrol (61)	sTWEAK düzeyleri LN'de daha yüksek. sMCP-1, uMCP-1 ve uTWEAK seviyeleri benzer.
Susianti ve ark. 2015 (37)	Endonezya	uMCP-1, uNGAL	Proliferatif LN (38), non-proliferatif LN (12), sağlıklı kontrol (20)	uMCP-1 ve uNGAL düzeyleri proliferatif LN'de daha yüksek.
Torres-Salido ve ark. 2014 (38)	İspanya	sNGAL, uNGAL	LN (123), non-renal SLE (62), sağlıklı kontrol (35)	uNGAL düzeyleri LN aktivitesinin ayırt edilmesinde başarılı.
Abujam ve ark. 2013 (9)	Hindistan	sMCP-1, uMCP-1	Aktif LN (46), non-renal aktif SLE (32), inaktif SLE (58), sağlıklı kontrol (32)	uMCP-1 seviyeleri aktif hastalarda, özellikle aktif LN'de daha yüksek. sMCP-1 düzeyleri ise aktif hastalarda yüksek, ancak renal aktivitenin ayırt edilmesinde başarılı değil.
Xuejing ve ark. 2012 (29)	Çin	uMCP-1, uTWEAK	Aktif LN (34), inaktif LN (12)	uMCP-1 ve uTWEAK seviyeleri aktif LN'de daha yüksek.
Singh ve ark. 2012 (39)	Hindistan	uMCP-1	Aktif LN (23), aktif non-renal SLE (10), inaktif SLE (10)	uMCP-1 düzeyleri aktif LN'de daha yüksek.
Kiani ve ark. 2012 (40)	ABD**	uNGAL	LN (107)	uNGAL seviyeleri aktiviteyle ilişkili değil.
Barbado ve ark. 2012 (41)	İspanya	uMCP-1	SLE (48)	uMCP-1 düzeyleri aktif hastalarda ve LN'si olan grupta daha yüksek.
El-Shehaby ve ark. 2011 (28)	Mısır	uMCP-1, uTWEAK	Aktif LN (50), non-renal SLE (23), sağlıklı kontrol (23)	uMCP-1 ve uTWEAK seviyeleri aktif LN'de daha yüksek.
Rubinstein ve ark. 2010 (42)	ABD, Birleşik Krallık	uNGAL	<i>Test kohortu:</i> LN (25), non-renal SLE (82) <i>Validasyon kohortu:</i> LN (15), non-renal SLE (20)	uNGAL LN'li hastalarda yeni bir alevlenmenin öngörücüsü.
Schwartz ve ark. 2009 (27)	ABD	sTWEAK, uTWEAK	Aktif LN (30), non-renal SLE (49), hipertansif nefropati (15), diyabetik nefropati (16), romatoid artrit (79), osteoartrit (25), sağlıklı kontrol (28)	uTWEAK seviyeleri aktif LN'de daha yüksek. sTWEAK düzeyleri benzer.

* “s” serum, “u” idrar düzeylerini yansıtmaktadır. ** ABD: Amerika Birleşik Devletleri.

II. GENEL BİLGİLER

A. Tanım

SLE hemen her organ ve sistemi etkileyebilen, değişken bulgularla seyreden, remisyon ve alevlenme dönemlerinin görüldüğü, kronik, multisistemik bir otoimmün hastalıktır (43). LN ise SLE tanılı hastaların % 40-60'ında görülür ve nefriti olmayan hastalara göre daha ağır bir hastalık sürecine ve yaşam süresinde kısaltmaya neden olur (1, 44).

B. Epidemiyoloji

Lupus kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 10 kat daha fazla görülür, ancak 10 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde bu cinsiyet farkı azalır. En sık doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. İnsidansının ABD'de 2-7,6/100.000, Avrupa'da 1-4,9/100.000, prevalansının ise ABD'de 19-159/100.000, Avrupa'da 28-97/100.000 olduğu bildirilmektedir. Afrikalı, Hispanik ve Asyalı (özellikle Çinli) köklere sahip olanlarda sıklığı artmıştır. Ayrıca Amerikan Yerlileri, Alaska Yerlileri ve Avustralyalı Aborijinlerde Kuzey Avrupalılara göre daha yüksek bir insidans ve prevalansının olduğu bilinmektedir. Renal tutulum bu etnik gruplarda daha sık görülür, daha erken yaşta başlar ve daha kötü prognoza sahiptir (45, 46).

C. Etiyoloji ve Patogenez

SLE otoreaktif B hücreleri, T hücreleri ve farklı antijenik hedefleri olan heterojen bir grup otoantikor varlığı ile karakterizedir (47). Lupus patogenezini üç aşamada incelenebilir: 1. genetik duyarlılık ve çevresel faktörler, 2. toleransın kaybı, 3. immün aktivasyon. Birinci aşamada, genetik duyarlılığı olan bireylerde çevresel faktörlere maruziyetle birlikte otoimmünite gelişiminin gözlemlendiği uzun bir dönem mevcuttur (48).

Genetik eğilim hastalığın gelişiminde önemli bir faktördür. Çeşitli gen polimorfizmleri diğerlerine göre hastalıkla daha önemli bir ilişki taşısa da, hastaların büyük çoğunluğunda tek bir 'lupus geninden' söz edilemez. Bunun yerine, hastalarda çoklu yüksek riskli alellerin olduğu görülür. Bu aleller, epigenetik fenomenlerin ve çevresel tetikleyicilerin varlığında hastalık bulgularının ortaya çıkmasına neden olurlar. İkiz çalışmaları SLE gelişiminde genetiğin önemine işaret etmektedir. Monozigotik ikizler dizigotik ikizlere oranla 10 kat daha fazla hastalık riskine sahiptirler; lupus hastalarının çocukları ise genel popülasyona oranla 8-20 kat daha fazla hastalık riski taşırlar. Ancak monozigotik ikizlerdeki hastalık konkordansı

% 24-58'dir, bu da şüphesiz çevresel faktörlerin önemini ve hastalığın multifaktöryel yapısını göstermektedir (48, 49). Ayrıca, HLA çalışmaları MHC genlerinin belirli otoantikorların üretimini düzenlediği hipotezini desteklemektedir. HLA-DQ lokusundaki spesifik alellerin anti-dsDNA, anti-Smith (anti-Sm) ve antifosfolipid antikorlarının üretilmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Kompleman proteinlerinin eksiklikleri genetik eğilim yaratan faktörler içinde önemli bir yere sahiptir. Bazı lupus hastalarının C2, C4 ve C1q gibi kompleman komponentlerinin kalıtsal eksikliklerine sahip olduğu bilinmektedir. Kompleman eksiklikleri dolaşan immün komplekslerin mononükleer fagositler tarafından temizlenmesini bozabilir ve bu komplekslerin dokularda birikmesini kolaylaştırabilir (50).

Çeşitli çevresel nedenlerin SLE'yi tetikleyebildiği bilinmektedir. Ultraviyole (UV) ışığa maruziyet hastaların yaklaşık % 70'inde bir alevlenmeye neden olur. UV ışığın deri hücrelerinde apoptozu arttırabildiği, DNA'da ve hücre içi proteinlerde değişime neden olarak onları antijenik hale getirebildiği düşünülmektedir. Ayrıca UV ışık immün yanıtları değiştirebilir, örneğin keratinositleri uyarak interlekin-1 (IL-1) salınımını arttırabilir. UV ışığın yanı sıra, enfeksiyöz süreçlerin de hastalık için önemli roller taşıdığı görülmüştür. Bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonlar otoantijenleri tanıma özelliğine sahip belirli T ve B hücrelerini içeren normal immün yanıtları uyarıp otoantikor üretimine sebep olabilir. Özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) duyarlı bireylerde SLE'yi tetikleyebilen önemli enfeksiyöz ajanlardan biridir; hastalığın alevlenmesinde de rolü olabileceği düşünülmektedir (45, 48, 50).

Cinsiyet SLE patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Kadınlardaki risk artışının özellikle östradiol olmak üzere seks hormonlarının seviyeleriyle, epigenetik değişikliklerle, çevresel faktörlerle ve X kromozomu üzerindeki riskli alellerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östradiol ve ilişkili hormonların immün sistem üzerindeki önemli etkilerinden biri otoreaktif B hücrelerinin eliminasyondan kaçmalarını sağlayarak immün toleransta çeşitli kırılmalara yol açmaları ve böylece otoimmün yanıtlarda artışa neden olmalarıdır (48).

Normal immün yanıtın temelinde kendinden olanı yabancı olandan ayırt etme yeteneği ve kendinden olana karşı tolerans gelişimi yatar. Tolerans, bir organizmanın öz antijenlerine karşı seçici olarak immün yanıt geliştirmemesidir. Hem B hem de T hücreleri gelişimleri boyunca çeşitli mekanizmalar aracılığıyla tolerans geliştirirler. Santral tolerans, santral lenfoid organlarda lenfositlerin olgunlaşması sırasında meydana gelir; periferik tolerans ise olgun dolaşan lenfositlerin öz antijenleri tanınması sonucu oluşur. Lupusta birçok kontrol noktasında toleransın bozulduğu, kırıldığı gözlenmiştir. Bu kırılmalar otoantikor üretimine izin verir;

inflamasyon, doku hasarı ve hastalık meydana gelir. Öz toleransın kaybı genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin sonucu olarak oluşabilir. B ve T hücrelerinde tolerans kaybı SLE patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (48).

T hücreleri lupus patogenezinde kritik bir role sahiptir. B hücrelerinin farklılaşması, çoğalması ve olgunlaşmasına yardım ederek otoantikor üretimini artırırlar (51). Yardımcı T hücreleri tip 1 (Th1), yardımcı T hücreleri tip 2 (Th2), Th17, foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) SLE'deki önemli T hücreleridir (48). T hücrelerinin IL-2 üretimindeki kusurlar sonucu aktive olan Th1, Th17 ve Tfh gibi proinflamatuvar hücre tiplerine doğru yönlendirirler (51, 52). Th17'nin salgıladığı IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-22 ve IFN- γ gibi sitokinlerle birlikte çalışarak proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin mRNAlarını stabilize eder, böylelikle inflamasyonu şiddetlendirir (53). Tfh ise dolaşımdan ziyade baskın olarak dokularda bulunur, fazla miktarda IL-21 ve indüklenebilir ko-stimülatör molekül (ICOS) salgılar; böylelikle B hücrelerinin proliferasyonunu, afinitelerinin olgunlaşmasını ve plazma hücrelerine dönüşümünü uyararak otoantikor ve otoimmünite gelişimini artırır (54). Belirtilen farklı tiplerdeki yardımcı T hücrelerinin fonksiyonlarındaki artışın aksine, SLE hastalarında Treg sayısı ve/veya fonksiyonunda azalma gözlenmektedir (48).

B hücre gelişiminde üç majör kontrol noktası tolerans gelişimi yönünden önemlidir: 1. kemik iliğinde B hücrelerinin olgunlaşması, 2. periferik lenfoid organlardaki gelişim ve 3. olgun B hücrelerini içeren kontrol noktaları. Bu aşamalarda yaşanacak herhangi bir kusur otoreaktif B hücrelerinin dolaşıma katılmasına ve hedef dokulara yerleşmesine neden olabilir. İmmatür aşamada, otoreaktif B hücrelerinin büyük bir kısmı klonal delesyon, anergi ya da reseptör düzenlenmesi ile ortadan kaldırılır. Lupuslu hastalarda, bu sürecin kontrolünün kusurlu işlediği gösterilmiştir. Hastalardaki ko-stimülatör moleküllerin ekspresyonundaki artış B hücrelerini apoptozdan koruyabilir. Bazı hastalarda, B lenfosit uyarıcısı (BLyS) olarak da bilinen B hücre aktive edici faktör (BAFF) seviyelerinin artışı otoreaktif B hücrelerinin anergi ve delesyondan kurtulmasıyla ilişkilendirilmiştir (48).

Lupuslu hastalarda otoantikorlar hastalığın başlangıcının ana etkenleridir. Otoantikorlar ve immün kompleksler, dokularda birikir ve kompleman sistemini aktive ederler. Bu aktivasyon sonucunda sitokinlerin, kemokinlerin ve proteolitik enzimlerin salınımıyla organ inflamasyonu, hücre ölümü ve doku hasarı meydana gelir. Otoantikorlar SLE hastalarının % 85'inde ilk semptomların başlangıcından ortalama 2-3 yıl önce ortaya çıkar (48). Bu otoantikorların özgüllüğü ve ekspresyonu zamanla değişebilir; örneğin anti-dsDNA ve anti-

C1q seviyeleri lupus nefriti aktivitesiyle korelasyon gösterebilir, ancak anti-Sm düzeyleri genellikle hastalık süreci boyunca stabil seyreder (55). SLE hastalarında bu otoantikor ekspresyonu bir hiyerarşi içerisinde gerçekleşir: Önce antinükleer antikorlar (ANA) ortaya çıkar, ardından anti-DNA ve antifosfolipid antikorları takip eder, sonrasında ise anti-Sm ve anti-ribonükleoprotein (anti-RNP) antikorları görülür (48).

Doğal bağışıklık sistemi lupus hastalarında otoimmünitenin başlangıcı ve devamında merkezi bir rol oynar. Hücre yüzeylerinde ya da çeşitli hücre tiplerinin endozomlarında yer alan Toll benzeri reseptörler (TLR) mikrobiyal etkenler için algılayıcı işlev gören bir reseptör ailesidir (56). TLR'nin aktivasyonu adaptör proteinlerin, protein kinazların ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna; inflamatuvar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-12), kemokinlerin (MCP-1, IL-8), endotelial adezyon moleküllerinin, ko-stimülatör moleküllerin (CD80 ve CD86) ve antiviral sitokinlerin (IFN- α) ekspresyonuna yol açar (56). IFN- α 'nın TLR bağımlı [çoğunlukla plazmasitoid dendritik hücrelerce (pDC) gerçekleştirilen] indüksiyonu otoreaktif B hücrelerinde TLR'nin up-regülasyonuna neden olur, böylece otoimmün yanıt daha da alevlenir (57). NETosis, nötrofillerin kromatin fiberlerden oluşan bir ağ örgüsünü, '*nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET)*', dışarı vermesiyle birlikte meydana gelen bir hücre ölümü biçimidir; bu şekilde yabancı patojenler ve hücre artıkları yakalanır, reaktif oksijen ürünleri üretimiyle de bu patojenler etkisiz hale getirilir. Birçok lupuslu hastanın dolaşımında artmış olan düşük yoğunluklu granülositler NETosise özellikle eğilimlidir. Dolaşan rezidüel NETler otoantikor kaynağı oluştururlar, inflamazomların aktivasyonunu arttırırlar, pDCleri aktive ederler. pDCler yoğun miktarda IFN- α üretirler. IFN- α SLE'deki inflamatuvar kaskadın ayrıncı özelliğidir: Hafif hastalığa sahip hastaların yaklaşık % 50'sinde, nefriti olan hastaların yaklaşık % 75'inde IFN tarafından uyarılan genlerin işaretlerinin arttığı görülmüştür. Aynı zamanda IFN- α dolaşan nötrofillerde NET üretimini de arttırır (48, 58).

Sağlıklı çalışan fagositik bir yolak otoimmünitenin önlenmesi için önemlidir. SLE hastalarında bu yolağın disfonksiyonel monosit kökenli makrofajlarca bozulması dolaşan hücre artıklarının ve öz antijenlerin seviyelerinde artışa yol açmaktadır (48). Ayrıca, dokuya fikse aktive makrofajların lupus nefritine yol açan akut ve kronik renal inflamasyon ile fibroziste majör bir rol oynadığı da fare modellerinde ortaya konulmuştur (59).

Tüm bu bilgiler ışığında, SLE patogenezi için kurulan modeli özetlemek mümkündür: UV ışınlar ve diğer çevresel faktörler hücrelerin apoptozunu uyarır. Bu hücrelerin nükleuslarının yetersiz klirensi büyük bir nükleer antijen yüküne neden olur. Otoreaktif B ve T lenfositler nükleer öz antijenler tarafından uyarılır ve bu antijenlere karşı antikorlar üretilir. Antijenlerin ve antikorların oluşturduğu kompleksler B hücrelerinin ve dendritik hücrelerin

yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanıp hücre içine alınırlar. Nükleik asit komponentleri TLR ile etkileşime girerler ve B hücrelerini uyarak daha fazla otoantikor üretimine neden olurlar. TLR uyarısı ayrıca dendritik hücreleri aktive ederek interferonların ve diğer sitokinlerin üretiminin arttırılmasına neden olur, immün yanıt daha da alevlenir ve daha fazla hücre apoptoza gider. Sonuçta antijen salınımı ve yüksek afiniteli otoantikorların üretimine yol açan bir immün aktivasyon ile karakterize bir döngü ortaya çıkar (50).

Lupus nefritinin temel nedeni glomerüler bazal membranda immün komplekslerin birikimidir. Biriken kompleksler çoğunlukla IgG yapısındadır, ayrıca IgA ve IgM ile C1q, C4 ve C3 gibi kompleman bileşenleri de birikebilir. Anti-dsDNA bu komplekslerdeki temel yapıdır, ancak kromatin ve nükleozomlara karşı gelişmiş antikorlar da bulunabilir. Mezengiumda biriken komplekslerin nefrite doğrudan neden olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak glomerüler bazal membranın subepitelyal boşluğunda biriken immün komplekslerin kompleman sistemini aktive ettiği, bu aktivasyon sonucunda kemoatraktan C3a ve C5a'nın oluştuğu, böylece glomerüllere bir hücre akışının olduğu ve klasik proliferatif yapının ortaya çıktığı bilinmektedir. Aksine, kompleman bileşenlerinin varlığı gösterilebildiği halde, glomerüler bazal membranın subepitelyumunda biriken immün komplekslerin kompleman aktivasyonuna neden olmadığı düşünülmektedir. Bu süreç membranın kalınlaşması ve membranöz nefropati gelişimiyle sonuçlanır. Anti-C1q antikorları, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve diğer inflamatuvar araçları içeren başka inflamatuvar mekanizmalar da yine lupus nefriti patogenezinde yer almaktadır (60).

D. Tanı ve Sınıflandırma

SLE sınıflandırma kriterleri, Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından 1971'de ilk kez geliştirilmiş, 1982'de ve 1997'de gözden geçirilmiştir (61, 62). ACR kriterlerinde tanı için 11 kriterin en az 4'ünün varlığı gereklidir. Ancak hastalığın birçok klinik manifestasyonla seyredildiği düşünüldüğünde bu kriterlerin kapsamlı olmaktan uzak olduğu kanaatine varılmıştır (63). Ayrıca bu kriterlere göre hasta histopatolojik verifikasyona rağmen yeterli kriter sayısını karşılamıyorsa SLE olarak sınıflandırılmamaktadır. Bu nedenle, 2012'de Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri (SLICC) grubu yeni bir set sınıflandırma kriteri ortaya koymuştur (Tablo 2) (64). Buna göre en az birer klinik ve immünolojik kriter olmak üzere en az 4 kriter varlığında SLE tanısına ulaşılabilmektedir, ayrıca böbrek biyopsisi bulguları lupus nefritiyle uyumlu olan hastalarda ANA ya da anti-dsDNA pozitifliği halinde başka bir kriter varlığı gerekmeksizin diagnostik süreç tamamlanabilmektedir (64).

Tablo 2. SLICC sınıflandırma kriterleri (64).

KLİNİK KRİTERLER	
1. Akut kutanöz lupus ya da subakut kutanöz lupus	
- Akut kutanöz lupus	Lupus malar raşı, büllöz lupus, SLE'nin toksik epidermal nekroliz varyantı, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı. (<i>Dermatomiyozit yokluğunda</i>)
- Subakut kutanöz lupus	Skar dokusu bırakmadan iyileşen, endüre olmayan psöriasis benzeri ve/veya anüler polisiklik lezyonlar.
2. Kronik kutanöz lupus	Klasik diskoid raş (lokalize veya generalize), hipertrofik (verrüköz) lupus, lupus panniküliti, mukozal lupus, lupus erythematosus tumidus, 'chillblain' lupus, diskoid lupus/liklen planus overlap.
3. Oral veya nazal ülserler	Oral: Damak, bukkal, dil. (<i>Vaskülit, Behçet hastalığı, Herpesvirus enfeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalığı, reaktif artrit ve asidik yiyecekler gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>)
4. Skar bırakmayan alopesi	Görülebilir kırık saçlarla birlikte saçlarda diffüz incelme veya kırılabilirlik. (<i>Alopesi areata, demir eksikliği ve androjenik alopesi gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>)
5. Sinovit	2 ya da daha fazla eklemi etkileyen, şişme ve efüzyon ile karakterize sinovit veya En az 30 dakika sabah tutukluğu ile birlikte 2 ya da daha fazla eklemdede hassasiyet.
6. Serözit	1 günden uzun süren tipik plörezi, plevral efüzyon ya da plevral frotman. 1 günden uzun süren tipik perikardiyal ağrı, perikardiyal efüzyon, perikardiyal frotman ya da EKG ile tespit edilen perikardit (<i>enfeksiyon, üremi, Dressler sendromu gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>).
7. Renal	İdrarda protein/kreatinin oranı (ya da 24 saatlik idrar proteini) ile 500 mg/gün'den daha fazla proteinüri veya İdrar sedimentinde eritrosit silendirlerinin varlığı.
8. Nörolojik	Nöbetler, psikoz, mononöritis multipleks (<i>primer vaskülit gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>), myelit, periferik veya kranyal nöropati (<i>primer vaskülit, enfeksiyonlar ve diabetes mellitus gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>) ve akut konfüzyonel durum (<i>toksik/metabolik, üremik ve ilaçlara bağlı olaylar gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>).
9. Hemolitik anemi	
10. Lökopeni veya lenfopeni	Lökosit <4000/mm ³ (<i>Felty sendromu, ilaçlar ve portal hipertansiyon gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>) veya Lenfosit <1000/mm ³ (<i>kortikosteroidler, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>).

11. Trombositopeni	Trombosit <100000/mm ³ (ilaçlar, portal hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura gibi diğer nedenlerin yokluğunda).
İMMÜNOLOJİK KRİTERLER	
1. ANA pozitifliği	
2. anti-dsDNA pozitifliği	
3. anti-Sm varlığı	
4. Antifosfolipid antikorları pozitifliği	Lupus antikoagülanı pozitifliği. RPR yanlış pozitifliği. Orta/yüksek titrede antikardiyolipin antikorları pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM). Anti-beta-2-glikoprotein-1 pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM).
5. Hipokomplementemi	Düşük C3, C4 veya CH50.
6. Direkt Coombs testi pozitifliği	Otoimmün hemolitik anemi yokluğunda.

E. Klinik Özellikler

1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular

Lupus seyrinde en sık görülen konstitüsyonel bulgular ateş, yorgunluk, kilo kaybı ile lenfadenopatidir. Tüm bu bulgular immün sistem aktivasyonunu neden olan birçok enfeksiyöz durumda da ortaya çıkabileceği için, hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmeden önce enfeksiyöz süreçler mutlaka dışlanmalıdır (44, 45).

2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Kas ve iskelet sisteminin tutulumu aktif lupuslu hastalarda en sık görülen bulgulardan biridir ve hastaların % 80'inden fazlasını etkiler. Artralji en sık semptomdur. Artrit geçici ya da persistan simetrik eklem inflamasyonu ile seyrederek, genellikle ellerdeki küçük eklemler ve dizler etkilenir. Eklem deformiteleri hastaların yalnızca % 10'unda gelişir. Jaccoud artropatisi, metakarpofalangeal eklemlerin ulnar deviasyonu ile sınırlı ekstrasizyonunun, kuğu boynu ile düşme iliği deformitelerinin ve Z şekilli başparmakların görüldüğü bir el deformitesiyle karakterizedir ve hastaların % 5'inde görülür. Genellikle radyografik kemik erozyonları eşlik etmez. Düşük dereceli sinoviyal ve tenosinoviyal inflamasyonun eklem kapsülünde ve tendonlarda gevşemeye neden olduğu, dengelenmemiş kas kontraksiyonlarının deformiteye yol açtığı düşünülmektedir. Hastaların % 5'inden azında romatoid artrittekine benzer bir

eroziv artrit görülebilir. Bu grupta anti-siklik sitrülünlenmiş peptit (anti-CCP) antikorları saptanabilir, bu hasta grubu ‘rhupus’ olarak da adlandırılır (44, 45).

Tenosinoviyal inflamasyon, myalji ve kas biyopsisi anomalileri lupuslu hastalarda sıklıkla, ancak miyozit hastaların % 5’inden azında görülür. Bu grupta da genellikle anti-RNP antikorlarının pozitif olduğu bilinmektedir (44).

Avasküler nekroz ise hastalık aktivitesinden ziyade hasarın bir komponenti olarak değerlendirilmelidir. Hastaların % 4-15’inde görülür, en sık olarak kalçalarda izlenir ve steroid kullanımıyla yoğun bir ilişkiye sahiptir (44).

3. Mukokutanöz Tutulum

Lupus dermatiti akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut kutanöz lupus (ACLE) hastalık için ikonik olan malar raşı ve yaygın makülopapüler raşı içerir. Tipik malar raş simetrik maküllerden oluşur ve burun köprüsü boyunca uzanır, ancak nazolabial kıvrımları etkilemez. Yaygın makülopapüler raş daha az görülür, simetrik ve genellikle kaşıntı eşlik eder. Güneşe maruz kalan bölgelerde daha ağır seyredebilir. Malar ve makülopapüler raş aktif hastalıkla ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Oral ve nazal mukozalardaki ülseröz lezyonlar da ACLE spektrumunda kabul edilmektedir (44).

Subakut kutanöz lupus (SCLE) iki varyanta sahiptir. Daha sık olan anüler varyant pullu, ortası soluk, birleşen, anüler eritematöz plaklardan oluşur. Papüloskuamöz varyant ise psöriasis, ekzema ya da pitriasis benzeyen eritematöz ve hafif pullu lezyonları içerir. SCLE ile anti-Ro ve anti-La antikorlarının varlığı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (44, 45).

Kronik kutanöz lupus (CCLE) birçok farklı varyantı bünyesinde barındırır, en sık görüleni diskoid lupustur (DLE). DLE lezyonları iyi sınırlı, eritematöz, pullu plaklardır, genişleyerek psöriasis benzer nitelikte endüre plaklara dönüşebilir. Kronik lezyonlar atrofik ve skarlı hale gelir. Lupus panniküliti (lupus profundus) ve soğuğa maruz kalan ekstremitelerde ortaya çıkan ağrılı, mor nodüllerle karakterize ‘chilblain’ lupus ise CCLE’nin daha nadir formlarını oluşturur (44).

4. Hematolojik Tutulum

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve immün trombositopeni SLE seyrinde sıklıkla. Sitopenilerin altında immün aracılı yıkım, ilaç etkileri ve kronik inflamasyonun non-spesifik etkileri yatar. Aneminin en sık nedeni kronik hastalığa bağlı kemik iliği supresyonudur. Otoimmün hastalık anemisi ve kemik iliğindeki öncü hücrelere karşı antikor gelişimiyle

ortaya çıktığı düşünülen pür kırmızı hücre aplazisi aneminin daha nadir görülen nedenlerini oluşturur. Hafif lenfopeni ($500-1000/\text{mm}^3$) hastalık seyrinde çok sıktır ve genellikle asemptomatiktir, lupustaki anormal immün yanıtın bir komponenti olarak hücrelerin vasküler yapılardan dışarı doğru göçüne bağlı olabileceği düşünülmektedir. Daha ağır lökopeniler immün ilişkili yıkımla ortaya çıkabilmektedir (44).

Hafif ve asemptomatik trombositopeni ($100.000-150.000/\text{mm}^3$) SLE’de nadir bir bulgu değildir. Antifosfolipid antikorlarla ilişkisi vardır. Daha ağır bir trombositopeni immün ilişkili yıkıma bağlı olarak ortaya çıkabilir. Trombositopeni halinde en çok korkulan tablolardan biri ise trombotik trombositopenik purpura (TTP) gelişimidir. Tabloya koagülopati ile birlikte renal disfonksiyon da sıklıkla eşlik eder. Hızlı bir tanı ve yüksek doz kortikosteroidler ile plazma değişimini içeren bir rejimle hızlı bir tedavi gerektirir, aksi takdirde ölümcül seyreder (44).

5. Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik lupus, SLE hastalarında gözlemlenen geniş aralıktaki nörolojik ve psikiyatrik sendromları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. ACR’nin geliştirdiği standart isimlendirme, bu hastalarda sıklıkla görülen 12 santral ile 7 periferik tabloyu özetlemektedir (Tablo 3) (65).

Tablo 3. SLE’deki nöropsikiyatrik tablolar (65).

Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Aseptik menenjit Serebrovasküler hastalık Demyelinizan sendromlar Baş ağrısı Hareket bozuklukları Myelopati Nöbetler Akut konfüzyonel durum Anksiyete bozukluğu Kognitif disfonksiyon Duygudurum bozuklukları Psikoz	Guillain-Barré sendromu Otonom nöropati Mononöropati Myastenia gravis Kraniyal nöropati Pleksopati Polinöropati

Nöropsikiyatrik lupusun altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak iki nöropatolojik ögenin önemli olduğu düşünülmektedir. İlki bir non-inflamatuvar

vaskülopatidir. Antifosfolipid antikorları veya immün kompleks birikiminin inme gibi fokal nörolojik sendromların çoğuna ve kognitif disfonksiyon gibi bazı diffüz sendromlara aracılık edebileceği belirtilmektedir. Histolojik olarak incelendiğinde mikroinfarktlarla ilişkili non-inflamatuvar vasküler hastalık nöropsikiyatrik SLE'deki en sık bulgudur ve gerçek serebral vaskülit nadirdir. İkinci öge ise spesifik anti-nöronal antikorların, sitokinlerin, artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin ve intratekal immün kompleks oluşumunun yol açtığı immün aracılı inflamatuvar süreçtir. Bu sürecin psikoz ve akut konfüzyonel durum gibi diffüz nörolojik sendromların çoğuna yol açabileceği düşünülmektedir (44).

6. Kardiyorespiratuvar Tutulum

Lupus solunum sisteminin tüm bölümlerini etkileyebilir. En sık görülen bulgu hastaların % 45-60'ında izlenen plevral hastalıktır. Asemptomatik olabilir, plöritik göğüs ağrısıyla başlayabilir, plevral efüzyonlarla seyredebilir. Büzülmüş akciğer sendromu nefes darlığı ve ortopneyle seyreden, radyolojik olarak akciğer volümünde azalma ve diyafragmada elevasyonun izlendiği nadir bir tablodur; diyafragmatik güçsüzlükle ilişkili olduğu düşünülmektedir (44).

SLE'de akciğer parankimi tutulumu nadirdir, ancak pulmoner enfeksiyonların sıklığı prevalansın net olarak ortaya koyulmasını engellemektedir. Akut lupus pnömoniti hastaların % 5'inden azında izlenir, ateş, öksürük, nefes darlığı ve hipoksi ile karakterizedir, radyolojik olarak yamalı infiltratlar görülür. Alveolar hemoraji de akut pnömonit kadar nadirdir ve yine pnömonit gibi mortal seyredebilir. Alveolar duvarda ve kapillerlerde immün kompleks birikimi olduğu görülmüştür. Kronik interstisyel akciğer hastalığı hastaların yaklaşık % 10'unda, pulmoner hipertansiyon ise % 15'inde görülmektedir. Klinik olarak anlamlı pulmoner hipertansiyon daha nadirdir, vakaların % 5'inden azında ortaya çıkar. Pulmoner tromboemboli varlığı mutlaka araştırılmalıdır (44).

En sık görülen kardiyak tutulum perikardittir, hastaların en az % 50'sinde görülür. Geniş efüzyonlara bağlı olarak nadiren kalp tamponadı gelişebilir. Kalp kapak hastalıkları SLE'de sıklıkla tanımlanmıştır, genellikle tesadüfen tespit edilir. Tipik kapak lezyonu küçük (<5 mm), non-enfeksiyöz, verrüköz lezyonlardır, Libman-Sachs endokarditi olarak isimlendirilir; antifosfolipid antikor pozitifliği olan hastalarda daha sık görülür. Kalp kapak hastalığının global hastalık aktivitesini genellikle yansıtmadığı görülmüştür. İmmün aracılı miyokardit çok nadirdir (44). SLE'de en sık görülen tablolardan biri ise belirgin inflamasyona

sekonder akselere aterosklerozun neden olduğu iskemik kalp hastalıklarıdır. Bu hastalıklar, lupuslu hastalardaki önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır (45).

7. Gastrointestinal Tutulum

SLE’de gastrointestinal sistem tutulumu sık değildir (66). Trombotik olaylar, serözit (en sık), pankreatit, akalkülöz kolesistit ya da psödoobstrüksiyon görülebilir. Prezantasyon zemininde vaskülit yatabilir. Lupus enteriti nadirdir; hayatı tehdit edebilen bir akut karın tablosuyla görülebileceği gibi, psödoobstrüksiyon ya da protein kaybettirici enteropati gibi klinik durumlarla da seyredebilir. Çoğu olgunun patogenezinde direkt inflamatuvar enterit yer alır (44).

Lupus hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde anomaliler sıktır ve vakaların % 25-50’sinde geçicidir. Üç farklı tablonun bu anomalilere neden olabileceği düşünülmektedir: 1. SLE’ye bağlı karaciğer parankimi hastalığı (lupus hepatiti), 2. otoimmün hepatit ya da primer biliyer kolanjit gibi bir otoimmün karaciğer hastalığı ile overlap, 3. lupusa eşlik eden, ilaç hasarına ya da viral ajanlara bağlı immün olmayan karaciğer hasarı. Lupus hepatiti genellikle aktif hastalığa sahip hastalarda görülen asemptomatik, steroide yanıtı aminotransferaz yükseklikleriyle seyretmektedir (44).

8. Oftalmik Tutulum

Lupus vizüel sistemi birçok yönden etkileyebilir. En sık görülen tablo keratokonjonktivitis sicca’dır. Hafif göz kuruluğundan ağır korneal ülserasyona kadar uzanan bir spektruma neden olabilmektedir. Sklera tutulumu nadirdir, hastaların % 2-3’ünde görülür. Tutulum genellikle episklerit şeklindedir; sklerit ve anterior üveit hayli nadirdir. Lupus retinopatisi yıllar geçtikçe daha az görülmeye başlamıştır, bu durumun terapötik süreçteki iyileşmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Retinopatinin en sık tipi immün birikim aracılı mikroanjiopatidir; atılmış pamuk manzarası, küçük intraretinal hemorajiler, eksüdalar ve mikroanevrizmalar ile karakterizedir. Gerçek retinal vaskülit nadirdir, ancak görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Bu tabloların dışında demyelinizan hastalıkları taklit edici bir optik nörit veya fokal trombotik olaya bağlı optik nöropati de nadiren görülebilmektedir (44).

9. Renal Tutulum

Nefrit SLE'nin sıklıkla en ciddi tutulumudur, enfeksiyonlarla birlikte hastalığın ilk 10 yılındaki en sık ölüm nedenlerini oluşturur. LN başlangıçta sıklıkla asemptomatiktir, bu nedenle genellikle idrar tahliliyle tanınır. En sık proteinüri görülür: 24 saatte 500 mg'yi aşan proteinüri bu yönden anlamlı kabul edilmelidir. Proteinüri dışında 'aktif idrar sedimenti' LN ile ilişkili en önemli bulgulardan biridir; idrarda eritrosit ile lökositler ve hücre silindirlerle karakterizedir (44, 45).

Lupus nefriti primer olarak histolojiye göre sınıflandırılır, günümüzde Uluslararası Nefroloji Derneği (ISN) / Renal Patoloji Derneği (RPS) 2003 sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4) (67).

LN'nin tipi glomerüler disfonksiyonun yapısını yansıtan klinik süreçle genel olarak ilişkilidir, bu da sıklıkla immün kompleks birikiminin gerçekleştiği yere bağlıdır. Sınıf V LN tipik olarak ağır proteinüriyle seyrederek (bazen 5 g/gün'ü geçmektedir). Hastalar periferik ödem, hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve hiperlipidemi gibi nefrotik sendrom bulguları geliştirebilir. Sınıf III ve özellikle sınıf IV LN genellikle daha düşük seviyelerde proteinüri ile seyretme eğilimindedir, ancak aktif idrar sedimentiyle birlikte ve renal fonksiyonların kötüleşmesine daha eğilimlidir. Sınıf I ve II LN hafif veya orta düzeyde proteinüriyle karakterizedir, bu proteinürinin prognostik değeri düşüktür. Sınıf VI ise tipik olarak ağır skar dokusu, değişken seviyelerde proteinüri, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve birçok olguda SDBY ile birlikte. LN'li hastalarda KBH ve SDBY gelişimi, etkili bir remisyonun sağlanamaması ile yakından ilişkilidir. Etkin tedavinin erken başlandığı hastalarda sonuçlar çok daha olumludur (44).

Tablo 4. Lupus nefriti ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemi (67).

Sınıf I	Minimal mezengial proliferatif lupus nefriti Işık mikroskopisinde normal glomerüller, immünfloresan incelemede mezengial immün birikimler
Sınıf II	Mezengial proliferatif lupus nefriti Işık mikroskopisinde yalnızca mezengial hiperselülarite veya matriks ekspansiyonu, immünfloresan incelemede mezengial immün birikimler. Subepitelyal ya da subendotelyal birikimler görülmez.
Sınıf III	Fokal lupus nefriti 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.
Sınıf IV	Diffüz lupus nefriti 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. 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.
Sınıf IV-S (G)	Skarlarla birlikte kronik inaktif lezyonlar: Diffüz global sklerozan lupus nefriti.
Sınıf V	Membranöz lupus nefriti Global veya segmental subepitelyal immün birikimler. Mezengial değişiklikler eşlik edebilir veya etmeyebilir. Sınıf III ya da sınıf IV'e eşlik edebilir.
Sınıf VI	İleri skleroz Glomerüllerin > % 90'ında global skleroz. Rezidüel aktivite görülmez.

F. Laboratuvar

Laboratuvar testleri tanının ortaya koyulmasında ya da dışlanmasında, hastalığın takibinde, özellikle bir alevlenmenin gösterilmesinde ve tedavide kullanılan ajanların yan etkilerinin tanınmasında oldukça faydalıdır. Tam kan sayımı, geniş biyokimya profili, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçler, tam idrar tahlili, proteinürinin spot idrar ya da 24 saatlik idrar ile kantitasyonu yol göstericidir. Rutin tetkiklerin dışında otoantikörler ve serum kompleman proteinlerinin ayrı incelenmesi uygundur (45, 68).

1. Otoantikörler

ANA hastaların % 95'inden fazlasında pozitifdir. Antinükleer antikörler hücre nükleuslarındaki antikörlere bağlanan, genellikle IgG tipi immünoglobulinlerdir; titre ve immünofloresan paterni önemlidir. Lupus hastalarında genellikle 1:160 ve daha yüksek

titrelerde saptanır. Homojen/diffüz, benekli, nükleolar veya sentromer paterne sahip olabilir. SLE’de tüm paternler izlenebilir, ancak genellikle homojen/diffüz patern görülmektedir. SLE dışında romatoid artrit, Sjögren sendromunda, polimiyozit/dermatomiyozitte, sistemik sklerozda, otoimmün karaciğer ve tiroid hastalıklarında, geçici olarak enfeksiyonların seyri sırasında görülebilir; ayrıca sağlıklı popülasyonun % 30’unda da saptanabilir (45, 68, 69).

SLE için spesifik iki otoantikor mevcuttur: Anti-dsDNA ve anti-Sm. Anti-dsDNA özellikle proliferatif lupus nefritiyle ilişkilidir, bir alevlenme sırasında seviyeleri genellikle artmaktadır. Anti-Sm antikorları ise hastalık aktivitesiyle genel bir korelasyon göstermemektedir. Ekstrakte nükleer antijenlere (ENA) karşı gelişen antikorların en önde gelenleri Anti-Sm, anti-Ro, anti-La ve anti-RNP olarak sınıflandırılabilir. Anti-Ro ve anti-La lupuslu hastaların sırasıyla % 30-40 ile % 10-15’inde pozitifdir, varlıkları Sjögren sendromuyla bir overlap düşündürmektedir. Gebe hastalarda pozitiflikleri % 5-10’luk neonatal lupus ve % 1-2’lik konjenital tam kalp bloğu gelişme riskine neden olmaktadır. Anti-RNP de hastaların % 30-40’ında pozitifdir ve varlığı miyozit başta olmak üzere diğer bağ doku hastalıklarıyla bir overlap ile ilişkili olabilir. SLE hastalarında antifosfolipid antikorları vasküler tromboza ve gebelik morbiditesine yatkınlığa neden olmaktadır. Lupus antikoagülanı, anti-kardiyolipin ve anti-beta-2-glikoprotein-1 antikorları olmak üzere temel olarak üç antifosfolipid antikorunu pratikte kullanılmaktadır. Vasküler tromboz açısından en yüksek riski üç otoantikoru da pozitif olan hastalar taşımaktadır (45, 68, 69).

2. Kompleman

Aktif hastalığın olduğu dönemlerde serum kompleman seviyeleri düşer. Tipik olarak klasik yolak bileşenleri (C1q, C2, C4) düşüktür, ağır hastalık halinde ise sıklıkla bu tabloya C3 konsantrasyonunda bir düşüş eşlik eder. Bu nedenle, serum seviyelerinin düzenli izlemi takipte önemli bir role sahiptir, özellikle C3 konsantrasyonundaki düşme bir alevlenmenin habercisi olabilir (69). Günlük pratikte bu proteinlerden sıklıkla C3 ve C4 seviyeleri izlenmektedir.

G. Aktivitenin ve Hasarın Değerlendirilmesi

Lupuslu hastalar çeşitli semptomlarla başvurabilir. Bu semptomların hastalık aktivitesine bağlı olup olmadığını veya daha önceki alevlenme dönemlerinin hasarı olup olmadığını değerlendirmek klinisyenin görevidir. Günlük pratikte ve bunun yanı sıra araştırmalarda klinisyenler arasında standardizasyonun sağlanması amacıyla birçok aktivite

indeksi geliştirilmiştir. Bu indekslerin en sık kullanılanları ‘British Isles Lupus Assessment Group’ (BILAG) indeksi, ‘SLE Disease Activity Index’ (SLEDAI), ‘Systemic Lupus Activity Measure’ (SLAM), ‘European Consensus Lupus Activity Measurement’ (ECLAM) ve ‘Lupus Activity Index’ tir (LAI) (70, 71).

İlk olarak 1992’de ortaya koyulan SLEDAI, son 10 gündeki hastalık aktivitesinin ölçülmesi için tasarlanmıştır. Klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularını içeren 24 parametreden oluşur. 0-105 arasında bir puan elde edilir (72). Yıllar içerisinde SLEDAI 2000 ve ‘Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment’ çalışmasında kullanılan SELENA-SLEDAI (Tablo 5) gibi modifikasyonlar geliştirilmiştir (73, 74). Skorda 3’ten fazla bir artış görülmesi alevlenme olarak kabul edilmektedir (75).

Aktivite indeksleri dışında, hasarın ölçülmesinde de çeşitli ölçüm metotlarının geliştirilmesi gündeme gelmiştir. Bu çabaların sonucu olarak SLICC grubu tarafından ortaya koyulan hasar indeksi, ACR tarafından da benimsenmiş ve SLICC/ACR hasar indeksi (Tablo 6) adını almıştır (76). 12 sistemi kapsayan, 41 parametreden oluşan bu indekste 0-47 arasında bir puan elde edilir. Birçok lupus kohortunda hastaların % 50’sinde en az bir hasar olduğu tespit edilmiştir (71, 76).

Tablo 5. SELENA-SLEDAI (74).

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 duyuşsal 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 belirtileri 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 ³ .
1	Lökopeni	<3.000/mm ³ . İlaç etkisi dışlanmalı.

Tablo 6. SLICC/ACR hasar indeksi (76).

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 ≥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
Kardiyomiyopati (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
Prematür gonadal yetersizlik (<40 yaşta sekonder amenore)	1
Diabetes mellitus	1
Malignite (displazi hariç) (>1 bölge ise 2 puan)	1 veya 2

Proteinüri, aktif idrar sedimenti, serum kreatinin, kompleman ve anti-dsDNA antikorları seviyeleri gibi parametrelerin aktivite indekslerinde önemli bir yer tutan ve hastalığın en önemli tutulumu olan nefritin değerlendirilmesindeki etkinlikleri ile aktif LN'nin tanınmasındaki özgüllükleri ve duyarlılıkları sorgulanmaktadır (77-79). Özgül biyobelirteçlerin eksikliği yeni arayışları tetiklemiş, bu arayışlar sonucunda TWEAK, MCP-1 ve NGAL hastalık aktivitesini yansıtan önemli aracı moleküller potansiyel biyobelirteç adayları olarak ön plana çıkmıştır (9, 27, 34, 78).

H. SLE ve LN Patogeneğinde TWEAK, MCP-1 ve NGAL'in Yeri

TWEAK 249 aminoasitten oluşan, TNF süper ailesine ait bir proteindir. TNF'ye benzer şekilde, ekstraselüler kısmından işlenerek çözünebilir bir hal alır ve trimer yapısına kavuşur. Bu trimerin molekülün biyolojik etkilerinin primer aracısı olduğu düşünülmektedir. Dolaşan TWEAK'ın ana kaynağının monositler ve makrofajlar olduğu düşünülmektedir (80). TNF reseptörleri süper ailesinin bir üyesi olan Fn14, primer TWEAK reseptörüdür. TNF ailesinden bu reseptöre bağlanan tek molekül de TWEAK'tır. Fn14 endotelial hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde, böbrek, kalp, akciğer, dalak, beyinde, monositler/makrofajlarda ve NK hücrelerinde bulunur, ancak B ya da T hücrelerinde bulunmaz. Doku stresi ve inflamasyonu halinde up-regülasyona uğradığı görülür (80-84). Böbrek hücrelerinde, TWEAK hücre sağ kalımı ve proinflamatuvar araçların up-regülasyonu başta olmak üzere önemli biyolojik etkilere aracılık eder (85). İnsan mezengial hücrelerinde, podositlerinde ve tubulus hücrelerinde TWEAK, RANTES, MCP-1, IP-10, MIP-1 α , ICAM-1, VCAM-1, MMP-1 ve MMP-9 gibi birçok inflamatuvar aracının ekspresyonunu uyarır (24). Ayrıca, TWEAK'ın mezengial hücrelerin ve podositlerin proliferasyonunu anlamlı düzeyde uyardığı yakın dönemde tespit edilmiştir (25). LN'ye sahip birçok hastanın böbrek biyopsisinin Fn14 için güçlü glomerüler ve tubulointerstisyel boyanma gösterdiği de görülmüştür. (80). Fare modellerinde, Fn14 geninin dışlandığı grupta (anti-dsDNA ve anti-kromatin antikör titreleri diğer grupla benzer olmasına rağmen) proteinürinin ve böbrek hastalığının çok daha hafif olduğu, bununla birlikte böbrekteki IL-6, MCP-1 ve RANTES ile makrofaj infiltrasyonunun da azaldığı bulunmuştur (86-89).

Fare ve insan böbrek hücreleriyle yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin Fn14 eksprese ettikleri ve TWEAK ile uyarılmaya lupus nefriti patogeneğinde önemli yer kaplayan sitokin ve kemokinlerin üretimlerinin up-regülasyonu ile cevap verdikleri sonucuna varılmıştır (24, 25). Yine hayvan lupus modellerinde TWEAK/Fn14 ilişkisinin nefritteki rolü gösterilmiştir (25, 89). Ayrıca, TWEAK'ın glomerüler hücre proliferasyonunu uyardığı, makrofajların ve lenfositlerin kemotaksisini artırdığı *in vivo* ve *in vitro* tespit edilmiştir (80). Başka bir grubun yaptığı farklı çalışmalarda da SLE'de TWEAK'ın etiyopatogenetik rolüyle ilişkili değerli bulgulara ulaşılmıştır. T hücrelerde yüksek orandaki TWEAK ekspresyonuyla monosit apoptozunun uyarıldığı görülmüş, monosit ölümündeki artışın iki yolla lupus patogeneğine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür: 1. apoptotik hücrelerden salınan nükleer otoantijen yükünde artış, 2. apoptotik kalıntıların klirensinde azalma (26, 90).

MCP-1 (CCL2) 76 aminoasitten oluşan, CC kemokin ailesine ait bir proteindir. Mezengial hücreler, podositler ve monositler tarafından TNF- α gibi proinflamatuvar

sinyallere yanıt olarak eksprese edilir (91). Monositlerin ve lenfositlerin inflamasyona dahil olmasında görev alır. Ayrıca fare LN modellerinde böbrekte endotelial adezyonu ve geçirgenliği artırıcı etkisi gösterilmiştir (92). Parçası olduğu sitokin ağıyla birlikte böbreğe inflamatuvar hücre akışına yardımcı olur ve böylece lupus nefritinde önemli bir rol oynar (91). Bu inflamatuvar hücrelerin ve maddelerin doku hasarına aracılık ettiği ve renal disfonksiyona neden olabileceği bilinmektedir (93). Ayrıca, MCP-1'in böbrek fonksiyonlarını koruyan önemli bir molekül olan nefrinin ekspresyonunu azalttığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (94). LN'de endotelial hücrelerde, renal epitelyal hücrelerde ve tubulointerstisyel bölgeleri infiltre eden mononükleer hücrelerde MCP-1 ekspresyonunda artış olduğu ve glomerüllerde MCP-1 varlığının kötü prognozu işaret eden bir bulgu olduğuna dair veriler de mevcuttur (95, 96).

NGAL 198 aminoasitten oluşan, lipokalin ailesine ait bir glikoproteindir ve demir transportunda görev alır (6, 97). Nötrofillerdeki matriks metalloproteniaz-9'a (MMP-9) kovalan bağ ile bağlıdır (98). Lökositlerden, Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki tubuluslardan ve toplayıcı kanallardan stres ve inflamasyon varlığında salgılanır (12, 13). Çeşitli insan dokularında çok düşük seviyelerde eksprese edilse de, epitelyal hücrelerde, örneğin böbrek, kolon, karaciğer ve akciğer hücrelerinde bir hasar oluştuğunda ekspresyonu ciddi oranda artar (99). Örneğin, akut renal iskemi sürecinde NGAL'in renal tübüler hücreler tarafından aşırı ekspresyonu deneysel modellerde gösterilmiştir (98). Yine çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan akut böbrek hasarında NGAL seviyelerinde artış olabileceği de bilinmektedir (15, 16, 100). SLE'de böbrek dokusuna yüksek afinite gösteren patojenik anti-dsDNA antikorlarının lokal olarak NGAL salınımını indükleyebileceği, böylece NGAL'in LN patogenezinde bir role sahip olabileceği belirtilmektedir (101).

III. AMAÇLAR

Bu kesitsel çalışmada serum ve idrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin lupus nefritinde ve renal tutulum dışı hastalık aktivitesiyle olan ilişkisinin uygun hasta [inaktif SLE ve aktif anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit grupları] ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. Hastalar

Kesitsel olarak kurgulanan bu tek merkezli çalışma, Ocak 2017 ile Haziran 2018 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından SLICC sınıflandırma kriterlerini (64) ve ACR tanı kriterlerini (62) karşılayan, renal (aktif LN, n=15) veya böbrek dışı hastalık aktivitesine sahip (non-renal aktif SLE, n=15) toplam 30 SLE hastası çalışmaya dahil edildi. Poliklinik viziti sırasında SELENA-SLEDAI (74) skorunun ≥ 4 olması ya da BILAG-2004 (102) indeksinde en az bir organ/sistemde A skorunun varlığı 'aktif hastalık' olarak tanımlandı. SELENA-SLEDAI 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 ≥ 5 eritrosit ya da ≥ 5 lökosit bulunması, idrar sedimentinde silendirler görülmesi. Aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İlk kontrol grubu inaktif SLE hastaları olarak belirlendi. Yine polikliniğe başvuran hastalar arasından SLICC sınıflandırma kriterlerini (64) ve ACR tanı kriterlerini (62) karşılayan, daha önce böbrek tutulumu saptanmış (inaktif LN, n=16) veya böbrek tutulumu olmayan (non-renal inaktif SLE, n=15), hastalık aktivitesi olmayan toplam 31 SLE hastası seçildi. SELENA-SLEDAI < 4 olması ya da BILAG-2004 indeksinde hiçbir organ/sistemde A veya B skorunun elde edilememesi 'inaktif hastalık' olarak tanımlandı.

İkinci kontrol grubu aktif böbrek tutulumu olan ANCA ilişkili vaskülit (AAV) hastaları olarak belirlendi. Romatoloji ya da nefroloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından 2012 Uluslararası Chapel Hill Konsensüs Konferansı Vaskülit Nomenklatürü'ne (103) göre AAV olarak tanımlanabilen, renal hastalık aktivitesi olan granülomlu polianjitis (GPA) (n=5) ya da mikroskopik polianjitis (MPA) (n=9) tanılı toplam 14 hasta (renal aktif AAV) çalışmaya dahil edildi. Poliklinik viziti sırasında Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) 3. versiyonu (v3) (104) hesaplandı ve renal komponent skorunun ≥ 6 olması 'aktif renal hastalık' olarak kabul edildi. Bu iki hastalıklı kontrol grubunun yanı sıra 20 sağlıklı gönüllü de çalışmaya alındı.

Tüm gruplardaki hastaların demografik özellikleri, kümülatif klinik ve laboratuvar verileri, böbrek biyopsileri, kan/idrar örnekleme gününe ait klinik, laboratuvar ve immünolojik test sonuçları, aynı güne ait hastalık aktiviteleri (SLE için SELENA-SLEDAI, AAV için BVAS v3), örneklerin toplandığı güne ait immünespresif 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 (105). Lupus nefriti olan hastaların böbrek biyopsileri ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi (67). Tüm SLE hastalarında SLICC/ACR indeksine göre hasar değerlendirmesi yapıldı (76).

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 (106).

B. Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin Ölçümü

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika, idrar örnekleri 3500g’de 3 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı; bu süpernatantlar çalışılacağı güne kadar -80°C’de saklandı. Serum ve idrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL seviyelerinin ölçümü için 96 kuyu içeren ticari ELISA kitleri (Shanghai YeHua Biological Technology Co., Ltd., Şanghay, Çin) yönergelerine uygun şekilde kullanıldı. Ölçümlerde kullanılacak tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Standart kuyularına 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP; örnek kuyularına 40 µl serum ya da idrar örneği, 10 µl antikor ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. 37°C’de 1 saat inkübasyon sağlandı. Inkübasyon tamamlandıktan sonra her plak 5 defa yıkandı. 50’şer µl kromojen çözeltisi A ve B sırayla kuyulara ilave edildi, 37°C’de 10 dakika daha inkübe edildi. Bu ikinci inkübasyon da tamamlandıktan sonra kuyulara 50 µl stop solüsyonu eklendi, hazırlanan plaklar mikropalak okuyucuya 450 nm dalga boyunda okutuldu.

TWEAK ve NGAL düzeyleri ng/ml, MCP-1 düzeyleri ng/l olarak hesaplandı. Biyobelirteçlerin idrar seviyeleri ise normalizasyonun sağlanması amacıyla idrar kreatinin düzeylerine oranlandı, bu hesaplama sonucunda tüm biyobelirteçler için ‘ng/mg kreatinin’ birimiyle sonuçlar elde edildi. İdrar kreatinin seviyeleri Jaffe reaksiyonuyla ölçüldü.

C. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS versiyon 21.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programı 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 ve tüm SLE hastalarında genel hastalık aktivitesini öngörmede 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. Tüm analizler iki yönlüydü ve $P \leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

A. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmada 61'i SLE, 14'ü AAV olmak üzere toplam 75 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Medyan yaş SLE hastalarında 35 (27-47,5), AAV hastalarında 61 (42,25-67,25) ve sağlıklı kontrollerde 28 (26,25-38) idi (SLE ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmasında $p=0,097$). Medyan hastalık süresi 83 (23,5-135) ay olan SLE hastalarının % 83,6'sı ($n=51$), sağlıklı kontrol grubunun % 75'i ($n=15$) kadındı ($p=0,390$). Hastaların demografik ve geniş klinik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

SLE hastaları SLICC sınıflandırma kriterlerini karşılıyordu. Hastaların % 73,7'sinde ($n=45$) akut kutanöz lupus, % 6,5'inde ($n=4$) kronik kutanöz lupus, % 18'inde ($n=11$) oral veya nazal ülserler, % 59'unda ($n=36$) alopesi, % 54'ünde ($n=33$) artrit, % 13,1'inde ($n=8$) serözit, % 54'ünde ($n=33$) lupus nefriti, % 8,1'inde ($n=5$) nörolojik tutulum, % 8,1'inde ($n=5$) hemolitik anemi, % 60,6'sında ($n=37$) lökopeni veya lenfopeni, % 31,1'inde ($n=19$) trombositopeni, tamamında ANA pozitifliği, % 57,3'ünde ($n=35$) anti-dsDNA antikorları, % 29,5'inde ($n=18$) anti-Sm antikorları, % 21,3'ünde ($n=13$) antifosfolipid antikorları, % 78,6'sında ($n=48$) hipokomplementemi, % 18'inde ($n=11$) hemolitik anemi yokluğunda direkt Coombs pozitifliği hikayesi mevcuttu.

Lupus hastalarının SLICC/ACR hasar skorları hesaplandı, medyan hasar skoru 0 (0-1) bulundu. Üç (% 9,6) hastada katarakt, 2 (% 6,4) hastada nöropsikiyatrik hasar (1

serebrovasküler olay, 1 periferik nöropati) izlendi. Sekiz (% 13,1) hastada pulmoner hasar bulguları mevcuttu; bu hastaların 6'sında pulmoner hipertansiyon, 2'sinde ise büzülmüş akciğer olduğu görüldü. Kardiyovasküler bulgular 6 (% 9,8) hastada izlendi, 5'inde valvüler hastalık mevcuttu, 1 hastanın koroner arter bypass greft cerrahisi öyküsü olduğu öğrenildi. Renal hasar sadece 2 (% 6,4) hastada izlendi; birinde GFR azalmıştı, diğer hastada sekel proteinüri mevcuttu. İki (% 6,4) hastada periferik vasküler bulgular tespit edildi, birinde iki parmak amputasyonu gerçekleştirilmişti, diğerinde venöz tromboz sekeli görüldü. Kas-iskelet sekelleri toplam 10 (% 16,3) hastada tespit edildi, bu sekellerin 9'u (% 14,7) avasküler nekroz idi. Deri hasarı, prematür gonadal yetersizlik ve diabetes mellitus 2'ser (% 3,2) hastada mevcuttu. Gastrointestinal hasar ya da malignite hiçbir hastada izlenmedi.

Hastaların güncel tedavi rejimleri genel olarak benzerdi. % 75,4'ü (n=46) hidrosiklorokin, % 14,7'si (n=9) azatioprin, % 37,7'si (n=23) mikofenolat mofetil, % 1,6'sı (n=1) metotreksat ve yine % 1,6'sı (n=1) kalsinörin inhibitörü kullanıyordu. Üç hasta (% 4,9) son 6 ayda rituksimab, iki hasta (% 3,2) son 3 ayda belimumab infüzyonu almıştı.

Tablo 7. SLE hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Özellik	Aktif LN (n=15)	Non-renal aktif SLE (n=15)	P	Aktif SLE (n=30)	İnaktif SLE (n=31)	P
Cinsiyet, kadın (%)	11 (% 73,3)	14 (% 93,3)	0,142	25 (% 83,3)	26 (% 83,8)	0,955
Yaş (medyan, IQR)	29 (26-47)	30 (26-53)	0,632	29,5 (26-48,5)	39 (31-47)	0,141
Hastalık süresi (ay) (medyan, IQR)	33 (0,5-91)	76 (9-115)	0,262	70 (1-99,75)	87 (48-169)	0,014
SLICC kriterleri, n (%)						
Akut kutanöz lupus	12 (% 80)	11 (% 73,3)	0,666	23 (% 76,6)	22 (% 70,9)	0,613
Kronik kutanöz lupus	1 (% 6,6)	2 (% 13,3)	0,543	3 (% 10)	1 (% 3,2)	0,285
Oral ve/veya nazal ülserler	2 (% 13,3)	3 (% 20)	0,624	5 (% 16,6)	6 (% 19,3)	0,785
Alopesi	7 (% 46,6)	10 (% 66,6)	0,269	17 (% 56,6)	19 (% 61,2)	0,714
Sinovit	6 (% 40)	8 (% 53,3)	0,464	14 (% 46,6)	19 (% 61,2)	0,252
Serözit	3 (% 20)	0	0,068	3 (% 10)	5 (% 16,1)	0,478
Renal tutulum	15 (% 100)	2 (% 13,3)	<0,001	17 (% 56,6)	16 (% 51,6)	0,692
Nörolojik tutulum	1 (% 6,6)	3 (% 20)	0,283	4 (% 13,3)	1 (% 3,2)	0,150
Hemolitik anemi	2 (% 13,3)	2 (% 13,3)	1,000	4 (% 13,3)	1 (% 3,2)	0,150
Lökopeni veya lenfopeni	10 (% 66,6)	9 (% 60)	0,705	19 (% 63,3)	18 (% 58)	0,674
Trombositopeni	4 (% 26,6)	5 (% 33,3)	0,690	9 (% 30)	10 (% 32,2)	0,849
ANA pozitifliği	15 (% 100)	15 (% 100)	-	30 (% 100)	31 (% 100)	-
Anti-dsDNA	9 (% 60)	6 (% 40)	0,273	15 (% 50)	20 (% 64,5)	0,252
Anti-Sm	3 (% 20)	5 (% 33,3)	0,344	8 (% 26,6)	10 (% 32,2)	0,632
Antifosfolipid antikorları	2 (% 13,3)	5 (% 33,3)	0,195	7 (% 23,3)	6 (% 19,3)	0,704

Kompleman düşüklüğü	13 (% 86,6)	11 (% 73,3)	0,361	24 (% 80)	24 (% 77,4)	0,806
Direkt Coombs pozitifliği	4 (% 26,6)	2 (% 13,3)	0,361	6 (% 20)	5 (% 16,1)	0,694
SLICC/ACR hasar indeksi						
Hasar skoru (medyan, IQR)	1 (0-1)	0 (0-2)	0,733	0 (0-1,25)	0 (0-1)	0,336
Oküler, n (%)	0	2 (% 13,3)	0,143	2 (% 6,6)	1 (% 3,2)	0,534
Katarakt, n	0	2		2	1	
Nöropsikiyatrik, n (%)	0	2 (% 13,3)	0,143	2 (% 6,6)	0	0,144
Renal, n (%)	2 (% 13,3)	0	0,143	2 (% 6,6)	0	0,144
Pulmoner, n (%)	5 (% 33,3)	1 (% 6,6)	0,068	6 (% 20)	2 (% 6,4)	0,117
Pulmoner hipertansiyon, n	4	0		4	1	
Büzülmüş akciğer, n	1	1		2	1	
Kardiyovasküler, n (%)	2 (% 13,3)	2 (% 13,3)	1,000	4 (% 13,3)	2 (% 6,4)	0,367
Periferik vasküler, n (%)	0	0	-	0	2 (% 6,4)	0,157
Gastrointestinal, n (%)	0	0	-	0	0	-
Kas-iskelet, n (%)	3 (% 20)	2 (% 13,3)	0,624	5 (% 16,6)	5 (% 16,1)	0,955
Avasküler nekroz, n	2	2		4	5	
Deri, n (%)	0	2 (% 13,3)	0,143	2 (% 6,6)	0	0,144
Prematür gonadal yetersizlik, n (%)	1 (% 6,6)	1 (% 6,6)	1,000	2 (% 6,6)	0	0,144
Diabetes mellitus, n (%)	0	0	-	0	2 (% 6,4)	0,157
Malignite, n (%)	0	0	-	0	0	-
Güncel immünsupresif tedavi, n (%)						
Hidroksiklorokin	9 (% 60)	10 (% 66,6)	0,705	19 (% 63,3)	27 (% 87)	0,031
Azatioprin	1 (% 6,6)	3 (% 20)	0,283	4 (% 13,3)	5 (% 16,1)	0,758
Mikofenolat mofetil	4 (% 26,6)	7 (% 46,6)	0,256	11 (% 36,6)	12 (% 38,7)	0,869
Metotreksat	0	0	-	0	1 (% 3,2)	0,321
Ritüksimab (son 6 ayda)	1 (% 6,6)	2 (% 13,3)	0,543	3 (% 10)	0	0,071
Belimumab (son 3 ayda)	0	2 (% 13,3)	0,143	2 (% 6,6)	0	0,144
Kalsinörin inhibitörü	0	0	-	0	1 (% 3,2)	0,321
Kortikosteroidler	13 (% 86,6)	13 (% 86,6)	1,000	26 (% 86,6)	21 (% 67,7)	0,079
Kortikosteroid dozu (mg/gün metilprednisolon) (medyan, IQR)	24 (4-40)	8 (4-26)	0,337	8 (4-40)	4 (2-4)	0,001
SELENA-SLEDAI						
SELENA-SLEDAI skoru (ort.±SS)	14±5	8,8±6	0,016	11,4±6,1	0,7±0,9	<0,001
Nöbet, n (%)	0	1 (% 6,6)	0,309	1 (% 3,3)	0	0,305
Psikoz, n (%)	0	0	-	0	0	-

Organik beyin sendromu, n (%)	0	1 (% 6,6)	0,309	1 (% 3,3)	0	0,305
Görme bozuklukları, n (%)	0	0	-	0	0	-
Kraniyal sinir tutulumu, n (%)	0	0	-	0	0	-
Lupus baş ağrısı, n (%)	0	0	-	0	0	-
Serebrovasküler olay, n (%)	0	1 (% 6,6)	0,309	1 (% 3,3)	0	0,305
Vaskülit, n (%)	2 (% 13,3)	6 (% 40)	0,099	8 (% 26,6)	0	0,002
Artrit, n (%)	2 (% 13,3)	5 (% 33,3)	0,195	7 (% 23,3)	0	0,004
Miyozit, n (%)	0	0	-	0	0	-
Üriner silendirler, n (%)	0	0	-	0	0	-
Hematüri, n (%)	9 (% 60)	0	<0,001	9 (% 30)	0	0,001
Proteinüri, n (%)	15 (% 100)	0	<0,001	15 (% 50)	0	<0,001
Pyüri, n (%)	6 (% 40)	0	0,006	6 (% 20)	0	0,009
Raş, n (%)	6 (% 40)	4 (% 26,6)	0,439	10 (% 33,3)	0	<0,001
Alopesi, n (%)	3 (% 20)	3 (% 20)	1,000	6 (% 20)	0	0,009
Mukozal ülserler, n (%)	1 (% 6,6)	0	0,309	1 (% 3,3)	0	0,305
Plörezi, n (%)	2 (% 13,3)	1 (% 6,6)	0,543	3 (% 10)	0	0,071
Perikardit, n (%)	2 (% 13,3)	0	0,143	2 (% 6,6)	0	0,144
Kompleman düşüklüğü, n (%)	11 (% 73,3)	7 (% 46,6)	0,136	18 (% 60)	8 (% 25,8)	0,007
Anti-dsDNA pozitifliği, n (%)	6 (% 40)	1 (% 6,6)	0,031	7 (% 23,3)	3 (% 9,6)	0,150
Ateş, n (%)	1 (% 6,6)	2 (% 13,3)	0,543	3 (% 10)	0	0,071
Trombositopeni, n (%)	2 (% 13,3)	3 (% 20)	0,624	5 (% 16,6)	0	0,018
Lökopeni, n (%)	2 (% 13,3)	3 (% 20)	0,624	5 (% 16,6)	0	0,018
Laboratuvar						
Serum kreatinin (mg/dl) (medyan, IQR)	0,7 (0,6-1,4)	0,6 (0,5-0,7)	0,122	0,65 (0,5-0,72)	0,7 (0,6-0,8)	0,428
eGFR (ml/dk/1,73 m ²) (medyan, IQR)	119,5 (43,7-126,6)	119,5 (93,5-132,6)	0,547	119,5 (91,1-128,1)	109,3 (96,2-121,4)	0,367
Serum C3 (mg/dl) (ort.±SS)	66,2±31,7	89±32,9	0,088	75,8±33,6	103,9±21,1	0,001
Serum C4 (mg/dl) (medyan, IQR)	9 (5-22)	17 (5-21)	0,304	9,5 (5-21,2)	19 (11-25)	0,039
CRP (mg/l) (medyan, IQR)	3,5 (0,6-11,2)	2,5 (0,6-18,1)	0,820	2,9 (0,6-12,2)	2,3 (0,5-4,8)	0,279
ESH (mm/st) (ort.±SS)	51,7±30,2	60,5±34,3	0,479	56,1±32	17,4±11,9	<0,001

Kortikosteroid kullanımı ise diğer tedavi özelliklerinden hafifçe farklılık gösteriyordu.

SLE grubunda toplam 47 (% 77) hasta kortikosteroid kullanıyordu, aktif hastalarda medyan

steroid dozunun daha yüksek olduğu görüldü [aktif SLE: 8 (4-40), inaktif SLE: 4 (2-4) mg metilprednisolon; $p=0,001$].

SELENA-SLEDAI skorları aktif SLE grubunda ($11,4\pm6,1$) inaktif SLE grubuna ($0,7\pm0,9$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Aktif SLE grubunda 1 (% 3,3) hastada nöbet, 1 (% 3,3) hastada organik beyin sendromu, 1 (% 3,3) hastada serebrovasküler olay, 8 (% 26,6) hastada vaskülit, 7 (% 23,3) hastada artrit, 9 (% 30) hastada hematüri, 15 (% 50) hastada proteinüri, 6 (% 20) hastada pyüri, 10 (% 33,3) hastada raş, 6 (% 20) hastada alopesi, 1 (% 3,3) hastada mukozal ülserler, 3 (% 10) hastada plörezi, 2 (% 6,6) hastada perikardit, 3 (%10) hastada ateş, 5'er (% 16,6) hastada trombositopeni ve lökopeni mevcuttu. İnaktif SLE grubunda sadece 8 (% 25,8) hastada hipokomplementemi ve 3 (% 9,6) hastada anti-dsDNA antikorları izlendi; aktif SLE grubunda ise 18 (% 60) hastada hipokomplementemi ($p=0,007$) görülürken 7 (% 23,3) hastada anti-dsDNA ($p=0,150$) antikorları tespit edildi.

SLE hastalarında medyan kreatinin $0,7$ ($0,6-0,8$) mg/dl; eGFR $114,8$ ($93,6-125,1$) ml/dk/ $1,73\text{ m}^2$; CRP $2,9$ ($0,6-6,3$) mg/l; ESH 28 ($11,3-50,8$) mm/st; serum C4 16 ($7-23,8$) mg/dl iken ortalama serum C3 $88,6\pm31,7$ mg/dl olarak tespit edildi. Aktif SLE grubunda inaktif hastalara kıyasla serum C3 ($75,8\pm33,6$ 'ya $103,9\pm21,1$ mg/dl; $p=0,001$) ve C4 [$9,5$ 'e ($5-21,2$) 19 ($11-25$) mg/dl; $p=0,039$] seviyeleri daha düşük, ESH seviyesi ($56,1\pm32$ 'ye $17,4\pm11,9$ mm/st; $p<0,001$) ise daha yüksek bulundu.

Aktif LN grubunda medyan SLEDAI skoru 12 ($10-16$), renal SLEDAI skoru 8 ($4-12$) olarak tespit edildi. İnaktif LN grubunda medyan SLEDAI 0 ($0-2$), renal SLEDAI ise 0 idi. Renal aktif AAV hastalarının ortalama BVAS skoru $16,3\pm4,5$ iken renal BVAS skoru $11,8\pm0,5$ bulundu; bu grubun serum kreatinin değerleri [$4,15$ ($1,88-5,55$) mg/dl] aktif LN'ye [$0,7$ ($0,6-1,63$) mg/dl] kıyasla oldukça yüksekti ($p<0,001$).

Aktif LN grubunun serum C3 ($66,26\pm31,7$ mg/dl) düzeyleri inaktif LN'ye ($98,45\pm24,41$ mg/dl) göre hayli düşük seyrederken ($p=0,008$) serum C4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,117$). Aktif LN hastalarının ESH değerleri inaktif LN'ye kıyasla oldukça yüksek olarak tespit edildi [$49,5$ 'e ($29,8-80$) 10 ($5,3-18,3$) mm/st; $p=0,004$]. Yine aktif LN grubunda hipoalbuminemi ($3,11\pm0,77$ 'ye $4,57\pm0,44$ g/dl; $p<0,001$) ve proteinüri [$1,89$ 'a ($0,74-4,63$) $0,12$ ($0,02-0,24$) g/gün; $p<0,001$] inaktif LN'ye oranla çok daha belirgindi. Aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV hastalarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 8'de verilmiştir.

B. Histopatolojik Özellikler

LN hastalarının böbrek biyopsileri ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi. Aktif LN grubunda 9 (% 60) , inaktif LN’de 10 (% 62,5) hastada proliferatif (sınıf III ve IV) nefrit izlendi, non-proliferatif (% 20’ye % 18,75) ve saf membranöz (% 20’ye % 18,75) nefrit oranları da benzerdi ($p=0,990$). Her iki grupta sklerotik glomerül yüzdesi düşüktü [% 1,47’ye (0-11,78) % 3,03 (0-8,9); $p=0,884$], interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi oranları da benzer seviyelerde tespit edildi (her ikisi için de $p=0,557$). Aktif LN hastalarının biyopsilerindeki aktivite ve kroniklik skorları sırasıyla $5,73\pm4,33$ ve 1 (0-2) iken inaktif LN hastalarında bu skorlar sırasıyla $6,79\pm5,49$ ve 1 (0-1) olarak bulundu (sırasıyla $p=0,606$ ve $p=0,930$).

Renal aktif AAV grubunda sklerotik glomerül oranları aktif LN’ye kıyasla daha yüksekti [% 27,01 (9,41-47,11); $p=0,021$]; ancak interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi oranları aktif LN ile benzer seviyelerde izlendi (sırasıyla $p=0,219$ ve $p=0,406$). Histopatolojik özellikler karşılaştırmalı olarak Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarının karşılaştırmalı demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri.

Özellik	Aktif LN (n=15)	İnaktif LN (n=16)	P (aktif - inaktif LN)	Renal aktif AAV (n=14)	P (aktif LN - AAV)
Cinsiyet, kadın (%)	11 (% 73,3)	11 (% 68,8)	0,779	7 (% 50)	0,196
Yaş (medyan, IQR)	29 (26-47)	38,5 (30,5-43,8)	0,527	61 (42,3-67,3)	<0,001
Hastalık süresi (ay) (medyan, IQR)	33 (0,5-91)	141,5 (52,75-205,75)	0,004	0 (0-16,75)	0,035
LN süresi (ay) (medyan, IQR)	0,5 (0-91)	123 (52,75-171,25)	0,002	-	-
Histopatoloji					
Non-proliferatif LN (sınıf I+II), n (%)	3 (%20)	3 (% 18,75)	0,990	-	-
Proliferatif LN (sınıf III+IV), n (%)	9 (% 60)	10 (% 62,5)		-	-
Saf membranöz LN (sınıf V), n (%)	3 (% 20)	3 (% 18,75)		-	-
Sınıf I LN, n (%)	0	0	0,425	-	-
Sınıf II LN, n (%)	3 (% 20)	3 (% 18,75)		-	-
Sınıf III LN, n (%)	2 (% 13,3)	6 (% 37,5)		-	-
Sınıf IV LN, n (%)	7 (% 46,6)	4 (% 25)		-	-
Sınıf V LN, n (%)	3 (% 20)	3 (% 18,75)		-	-
Sklerotik glomerül (%) (medyan, IQR)	1,47 (0-11,78)	3,03 (0-8,9)	0,884	27,01 (9,41-47,11)	0,021

İnterstisyel fibrozis, n (%)					
Yok	9 (% 60)	11 (% 68,75)	0,557	4 (% 28,6)	0,219
Hafif	5 (% 33,3)	5 (% 31,25)		9 (% 64,2)	
Orta	1 (% 6,6)	0		1 (% 7,1)	
Ağır	0	0		0	
Tubuler atrofi, n (%)					
Yok	9 (% 60)	11 (% 68,75)	0,557	5 (% 35,7)	0,406
Hafif	5 (% 33,3)	5 (% 31,25)		8 (% 57,1)	
Orta	1 (% 6,6)	0		1 (% 7,1)	
Ağır	0	0		0	
Aktivite skoru (ort.±SS)	5,73±4,33	6,79±5,49	0,606	-	-
Kroniklik skoru (medyan, IQR)	1 (0-2)	1 (0-1)	0,930	-	-
SELENA-SLEDAI					
SELENA-SLEDAI skoru (medyan, IQR)	12 (10-16)	0 (0-2)	<0,001	-	-
Renal SELENA-SLEDAI skoru (medyan, IQR)	8 (4-12)	0	-	-	-
Hematüri, n (%)	9 (% 60)	0	<0,001	14 (% 100)	0,008
Proteinüri, n (%)	15 (% 100)	0	<0,001	14 (% 100)	-
Pyüri, n (%)	6 (% 40)	0	0,005	-	-
BVAS					
BVAS skoru (ort.±SS)	-	-	-	16,3±4,5	-
Renal BVAS skoru (ort.±SS)	-	-	-	11,8±0,5	-
Laboratuvar					
Serum kreatinin (mg/dl) (medyan, IQR)	0,7 (0,6-1,63)	0,64 (0,53-0,78)	0,575	4,15 (1,88-5,55)	<0,001
eGFR (ml/dk/1,73 m ²) (medyan, IQR)	117,2 (38,9-123,1)	120,8 (113,1-133,6)	0,937	13,6 (7,9-32,4)	<0,001
Serum albumin (g/dl) (ort.±SS)	3,11±0,77	4,57±0,44	<0,001	3,36±0,61	0,374
Proteinüri (g/gün) (medyan, IQR)	1,89 (0,74-4,63)	0,12 (0,02-0,24)	<0,001	2,83 (1,57-4,39)	0,162
Serum C3 (mg/dl) (ort.±SS)	66,26±31,7	98,45±24,41	0,008	126,18±24,18	<0,001
Serum C4 (mg/dl) (medyan, IQR)	8 (4,75-17,75)	18 (7-24,5)	0,117	42 (28,75-48,5)	<0,001
CRP (mg/l) (medyan, IQR)	3,5 (0,6-11,2)	0,8 (0,4-2,3)	0,144	30 (7,4-67,8)	0,067
ESH (mm/st) (medyan, IQR)	49,5 (29,8-80)	10 (5,3-18,3)	0,004	85,5 (49-111,3)	0,080

C. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyeleri

Serum TWEAK düzeyleri aktif SLE grubunda [1542,2 (1160,55-1805,9) ng/ml] inaktif SLE grubuna [1194,4 (886,4-1482,4) ng/ml; $p=0,005$] ve sağlıklı kontrollere kıyasla [186,26 (134,61-520,78) ng/ml; $p<0,001$] belirgin olarak daha yüksekti. Aynı zamanda aktif LN hastalarında [1756,4 (1584,4-2066,4) ng/ml], hem non-renal aktif SLE [1200 (954,4-1500) ng/ml] hem de inaktif LN hastalarına [1288,4 (948,9-1525,9) ng/ml] göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,001$). Aktif LN ile renal aktif AAV [1091,4 (151,25-2523,4) ng/ml] grupları arasında ise önemli bir fark görülmedi ($p=0,138$) (Şekil 1a-c).

Serum MCP-1 düzeyleri aktif SLE grubunda [314,19 (142,25-542,25) ng/l] inaktif SLE grubuyla [252,63 (119,5-358,25) ng/l] benzer seviyelerde izlendi ($p=0,189$); ancak sağlıklı kontrollere [61,25 (25,31-90) ng/l] kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Aktif LN [426,38 (304,5-492) ng/l] ve non-renal aktif SLE [152 (51,38-570) ng/l] hastalarında benzer düzeylerde olduğu görüldü ($p=0,141$); ancak aktif LN grubunda inaktif LN grubuna [286,69 (122,47-376,53) ng/l] kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da daha yüksek seviyeler izlendi ($p=0,063$). Aktif LN ile renal aktif AAV [219,5 (110,75-540,25) ng/l] grupları arasında ise önemli bir fark tespit edilmedi ($p=0,162$) (Şekil 2a-c).

Serum NGAL düzeyleri aktif SLE grubunda [635,86 (514,61-718,13) ng/ml] inaktif SLE grubuyla [386,77 (331,32-447,22) ng/ml; $p<0,001$] ve sağlıklı kontrollerle [152,18 (106,03-427,32) ng/ml; $p<0,001$] kıyaslandığında belirgin olarak daha yüksek bulundu. Aktif LN [629,5 (574,5-704,5) ng/ml] ve non-renal aktif SLE [642,23 (374-765) ng/ml] hastalarında benzer seviyelerde olduğu görüldü ($p=0,419$); ancak aktif LN grubunda inaktif LN grubuna [404,73 (366,09-519,95) ng/ml] göre daha yüksek düzeydeydi ($p<0,001$). Aktif LN ile renal aktif AAV [534,05 (442,8-820,5) ng/ml] grupları arasında ise anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,116$) (Şekil 3a-c).

D. İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyeleri

İdrar TWEAK (ng/ml) düzeyleri aktif SLE grubunda [1500,83 (1142,08-1789,17) ng/ml] inaktif SLE grubuna [1172,5 (905,83-1592,5) ng/ml; $p=0,026$] ve sağlıklı kontrollere [912,5 (671,25-1049,99) ng/ml; $p<0,001$] göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Aktif LN [1649,17 (1105,83-1854,17) ng/ml] ve non-renal aktif SLE [1250,83 (1154,17-1652,5) ng/ml] hastalarında benzer seviyelerde olduğu görüldü ($p=0,237$); ancak aktif LN grubunda inaktif LN grubuna [1194,17 (912,5-1632,08) ng/ml] kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyine

ulaşmasa da daha yüksek düzeyler izlendi ($p=0,082$). Aktif LN ile renal aktif AAV [1711,67 (1534,17-1908,33) ng/ml] hastaları arasında ise fark görülmedi ($p=0,541$) (Şekil 4a-c).

İdrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeyleri aktif SLE grubunda [2180,26 (1181,95-4207,96) ng/mg kreatinin] inaktif SLE grubuna [1578,13 (846,21-2597,37) ng/mg kreatinin] kıyasla daha yüksek seviyelerde izlense de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,089$). Ancak aktif SLE’de sağlıklı kontrollere [739,33 (468,27-1548,6) ng/mg kreatinin] göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Aktif LN [2200,2 (1519,81-4711,65) ng/mg kreatinin] ve non-renal aktif SLE [2160,33 (812,23-4062,5) ng/mg kreatinin] hastalarında benzer seviyelerde izlendi ($p=0,468$); aktif LN, inaktif LN grubuyla [2200,93 (866,6-3510,49) ng/mg kreatinin] kıyaslandığında da sonuç benzerdi ($p=0,252$). Aktif LN ile renal aktif AAV [2563,12 (1518,92-4036,39) ng/mg kreatinin] hastaları arasında da fark izlenmedi ($p=0,896$) (Şekil 5a-c).

İdrar MCP-1 (ng/l) düzeyleri aktif SLE grubunda [588,43 (451,76-640,69) ng/l] inaktif SLE grubuyla [455,33 (359,14-639,14) ng/l] benzer seviyelerde izlendi ($p=0,106$); ancak sağlıklı kontrollere [121,05 (31,17-437,83) ng/l] kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Aktif LN [607,24 (500,57-717,71) ng/l] ve non-renal aktif SLE [585,33 (368,19-623,43) ng/l] hastalarında benzer seviyelerde olduğu görüldü ($p=0,206$); aktif LN, inaktif LN grubuyla [526,05 (357,71-642) ng/l] kıyaslandığında da anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,114$). Ayrıca aktif LN ile renal aktif AAV [656,71 (579,38-724,62) ng/l] hastaları arasında da önemli bir fark tespit edilmedi ($p=0,190$) (Şekil 6a-c).

Tablo 9. Aktif SLE (aktif LN ve non-renal aktif SLE), inaktif SLE ve sağlıklı kontrol gruplarının serum ve idrar biyobelirteç düzeyleri.

Biyobelirteç	Aktif LN (n=15)	Non-renal aktif SLE (n=15)	P	Aktif SLE (n=30)	İnaktif SLE (n=31)	P	Sağlıklı Kontrol (n=20)	P (Aktif SLE - sağlıklı)
sMCP-1 (ng/l) (medyan, IQR)	426,38 (304,5- 492)	152 (51,38- 570)	0,141	314,19 (142,25- 542,25)	252,63 (119,5- 358,25)	0,189	61,25 (25,31- 90)	<0,001
uMCP-1 (ng/l) (medyan, IQR)	607,24 (500,57- 717,71)	585,33 (368,19- 623,43)	0,206	588,43 (451,76- 640,69)	455,33 (359,14- 639,14)	0,106	121,05 (31,17- 437,83)	<0,001
uMCP-1 (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	0,970 (0,531- 1,496)	0,626 (0,324- 1,603)	0,373	0,894 (0,445- 1,523)	0,689 (0,393- 1,115)	0,306	0,117 (0,052- 0,666)	<0,001

sNGAL (ng/ml) (medyan, IQR)	629,5 (574,5- 704,5)	642,23 (374- 765)	0,419	635,86 (514,61- 718,13)	386,77 (331,32- 447,22)	<0,001	152,18 (106,03- 427,32)	<0,001
uNGAL (ng/ml) (medyan, IQR)	1039,1 (862,1- 1167,1)	904,1 (746,1- 1217,1)	0,443	988,6 (831,1- 1170,35)	786,1 (628,1- 1020,1)	0,002	223,6 (115,6- 361,35)	<0,001
uNGAL (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	1480,8 (947,59- 2535,59)	2022,93 (653,58- 3519,33)	0,983	1736,25 (779,83- 2988,07)	1072,03 (579,38- 1686)	0,024	231,98 (103,08- 612,28)	<0,001
sTWEAK (ng/ml) (medyan, IQR)	1756,4 (1584,4- 2066,4)	1200 (954,4- 1500)	0,006	1542,2 (1160,55- 1805,9)	1194,4 (886,4- 1482,4)	0,005	186,26 (134,61- 520,78)	<0,001
uTWEAK (ng/ml) (medyan, IQR)	1649,17 (1105,83- 1854,17)	1250,83 (1154,17- 1652,5)	0,237	1500,83 (1142,08- 1789,17)	1172,5 (905,83- 1592,5)	0,026	912,5 (671,25- 1049,99)	<0,001
uTWEAK (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	2200,2 (1519,81- 4711,65)	2160,33 (812,23- 4062,5)	0,468	2180,26 (1181,95- 4207,96)	1578,13 (846,21- 2597,37)	0,089	739,33 (468,27- 1548,6)	<0,001

İdrar MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeyleri aktif SLE grubunda [0,894 (0,445-1,523) ng/mg kreatinin] inaktif SLE grubuyla [0,689 (0,393-1,115) ng/mg kreatinin] benzer seviyelerde izlendi (p=0,306); ancak sağlıklı kontrollere kıyasla [0,117 (0,052-0,666) ng/mg kreatinin] belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Aktif LN hastaları [0,970 (0,531-1,496) ng/mg kreatinin], non-renal aktif SLE [0,626 (0,324-1,603) ng/mg kreatinin; p=0,373], inaktif LN [1,1 (0,433-1,484) ng/mg kreatinin; p=0,874] ve renal aktif AAV [0,930 (0,661-1,648) ng/mg kreatinin; p=0,793] hastalarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 7a-c).

Tablo 10. Aktif LN, inaktif LN, renal aktif AAV ve sağlıklı kontrol gruplarının serum ve idrar biyobelirteç düzeyleri.

Biyobelirteç	Aktif LN (n=15)	İnaktif LN (n=16)	P	Renal Aktif AAV (n=14)	P (Aktif LN - AAV)	Sağlıklı Kontrol (n=20)	P (Aktif LN - sağlıklı)
sMCP-1 (ng/l) (medyan, IQR)	426,38 (304,5- 492)	286,69 (122,47- 376,53)	0,063	219,5 (110,75- 540,25)	0,162	61,25 (25,31- 90)	<0,001
uMCP-1 (ng/l) (medyan, IQR)	607,24 (500,57- 717,71)	526,05 (357,71- 642)	0,114	656,71 (579,38- 724,62)	0,190	121,05 (31,17- 437,83)	<0,001
uMCP-1 (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	0,970 (0,531- 1,496)	1,1 (0,433- 1,484)	0,874	0,930 (0,661- 1,648)	0,793	0,117 (0,052- 0,666)	0,001

sNGAL (ng/ml) (medyan, IQR)	629,5 (574,5- 704,5)	404,73 (366,09- 519,95)	<0,001	534,05 (442,8- 820,5)	0,116	152,18 (106,03- 427,32)	<0,001
uNGAL (ng/ml) (medyan, IQR)	1039,1 (862,1- 1167,1)	806,1 (612,35- 1087,35)	0,030	934,6 (712,6- 1088,1)	0,222	223,6 (115,6- 361,35)	<0,001
uNGAL (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	1480,8 (947,59- 2535,59)	1400,35 (638,48- 1943,86)	0,252	1105,69 (928,62- 1836,23)	0,458	231,98 (103,08- 612,28)	<0,001
sTWEAK (ng/ml) (medyan, IQR)	1756,4 (1584,4- 2066,4)	1288,4 (948,9- 1525,9)	0,001	1091,4 (151,25- 2523,4)	0,138	186,26 (134,61- 520,78)	<0,001
uTWEAK (ng/ml) (medyan, IQR)	1649,17 (1105,83- 1854,17)	1194,17 (912,5- 1632,08)	0,082	1711,67 (1534,17- 1908,33)	0,541	912,5 (671,25- 1049,99)	<0,001
uTWEAK (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	2200,2 (1519,81- 4711,65)	2200,93 (866,6- 3510,49)	0,252	2563,12 (1518,92- 4036,39)	0,896	739,33 (468,27- 1548,6)	<0,001

İdrar NGAL (ng/ml) düzeyleri aktif SLE grubunda [988,6 (831,1-1170,35) ng/ml] inaktif SLE grubuna [786,1 (628,1-1020,1) ng/ml; p=0,002] ve sağlıklı kontrollere [223,6 (115,6-361,35) ng/ml; p<0,001] göre belirgin olarak daha yüksekti. Aktif LN hastalarında [1039,1 (862,1-1167,1) ng/ml] inaktif LN hastalarına [806,1 (612,35-1087,35) ng/ml] kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu görüldü (p=0,030). Aktif LN grubu, non-renal aktif SLE [904,1 (746,1-1217,1) ng/ml; p=0,443] ve renal aktif AAV [934,6 (712,6-1088,1) ng/ml; p=0,222] gruplarıyla ayrı ayrı kıyaslandığında ise anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil 8a-c).

İdrar NGAL (ng/mg kreatinin) düzeyleri aktif SLE grubunda [1736,25 (779,83-2988,07) ng/mg kreatinin] inaktif SLE grubuna [1072,03 (579,38-1686) ng/mg kreatinin; p=0,024] ve sağlıklı kontrollere [231,98 (103,08-612,28) ng/mg kreatinin; p<0,001] kıyasla daha yüksek bulundu. Aktif LN hastaları [1480,8 (947,59-2535,59) ng/mg kreatinin], non-renal aktif SLE [2022,93 (653,58-3519,33) ng/mg kreatinin; p=0,983], inaktif LN [1400,35 (638,48-1943,86) ng/mg kreatinin; p=0,252] ve renal aktif AAV [1105,69 (928,62-1836,23) ng/mg kreatinin; p=0,458] hastalarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Şekil 9a-c).

Tablo 9'da sol sütunlarda aktif LN ile non-renal aktif SLE gruplarının, sağ sütunlarda aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol gruplarının serum ve idrar biyobelirteç seviyeleri karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir. Tablo 10'da ise aktif LN hastalarının serum ve idrar biyobelirteç düzeyleri inaktif LN, renal aktif AAV hastaları ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanarak gösterilmiştir.

E. Biyobelirteçlerin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

Serum TWEAK düzeylerinin SLEDAI ($r=0,400$, $p=0,001$) ve renal SLEDAI ($r=0,488$, $p<0,001$) ile önemli oranda korelasyon gösterdiği izlendi (Şekil 10a-b). Ayrıca proteinüri ($r=0,451$, $p=0,011$) ile pozitif; yaş ($r=-0,361$, $p=0,004$), hastalık süresi ($r=-0,265$, $p=0,039$) ve serum C3 düzeyleri ($r=-0,294$, $p=0,040$) ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü.

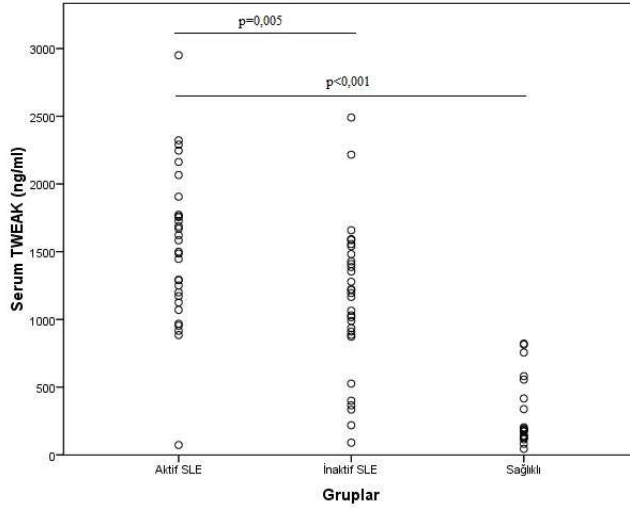
Serum MCP-1 düzeylerinin SLEDAI ($r=0,254$, $p=0,049$) ve renal SLEDAI ($r=0,309$, $p=0,015$) ile korelasyon gösterdiği izlendi (Şekil 11a-b). Serum NGAL düzeylerinin de SLEDAI ($r=0,579$, $p<0,001$) ve renal SLEDAI ($r=0,431$, $p=0,001$) ile önemli oranda korele olduğu tespit edildi (Şekil 12a-b). Yine serum NGAL düzeylerinin proteinüri ($r=0,566$, $p=0,001$) ile pozitif; yaş ($r=-0,418$, $p=0,001$), hastalık süresi ($r=-0,272$, $p=0,034$), serum albumin ($r=-0,532$, $p=0,016$), serum C3 ($r=-0,461$, $p=0,001$) ve serum C4 ($r=-0,291$, $p=0,041$) düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü.

İdrar TWEAK (ng/ml) düzeylerinin SLEDAI ($r=0,346$, $p=0,006$) ve renal SLEDAI ($r=0,339$, $p=0,007$) ile önemli oranda korelasyon gösterdiği izlendi (Şekil 13a-b). Ayrıca eGFR ($r=-0,262$, $p=0,041$) ile negatif, ESH ($r=0,300$, $p=0,022$) ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. İdrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeylerinin ise SLEDAI ($r=0,292$, $p=0,022$) ile korele olduğu, ancak renal SLEDAI ile korelasyonunun ($r=0,224$, $p=0,083$) anlamlı seviyelere ulaşmadığı görüldü (Şekil 14a-b).

İdrar MCP-1 (ng/l) düzeylerinin SLEDAI ($r=0,315$, $p=0,014$) ve renal SLEDAI ($r=0,282$, $p=0,028$) ile korelasyon gösterdiği izlendi (Şekil 15a-b). MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeylerinin ise SLEDAI ($r=0,202$, $p=0,119$) ve renal SLEDAI ($r=0,173$, $p=0,183$) ile korelasyonu anlamlı bulunmadı (Şekil 16a-b).

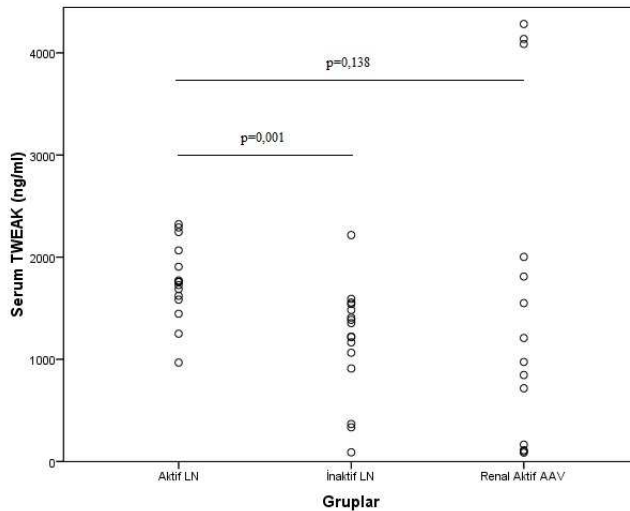
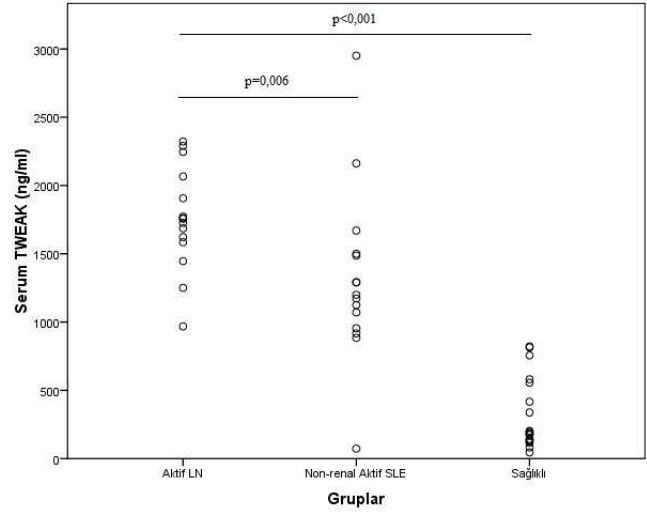
İdrar NGAL (ng/ml) düzeylerinin SLEDAI ($r=0,388$, $p=0,002$) ve renal SLEDAI ($r=0,313$, $p=0,014$) ile korelasyon gösterdiği izlendi (Şekil 17a-b); ayrıca proteinüri ($r=0,409$, $p=0,022$) ve ESH ($r=0,370$, $p=0,004$) ile korele olduğu tespit edildi. NGAL (ng/mg kreatinin) düzeylerinin ise SLEDAI ($r=0,276$, $p=0,031$) ile korelasyon gösterdiği görülse de renal SLEDAI ($r=0,160$, $p=0,218$) ile anlamlı bir korelasyonunun olmadığı sonucuna varıldı (Şekil 18a-b).

Lupuslu hastalarda biyobelirteçlerin serum ve idrar düzeylerinin klinik parametrelerle korelasyonu Tablo 11’de özetlenmiştir.



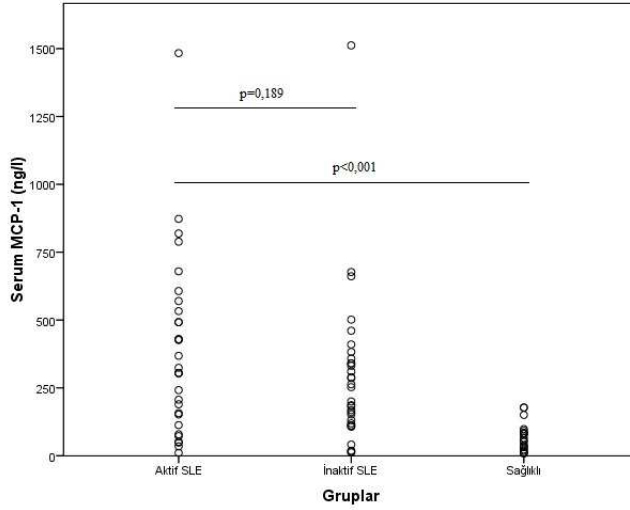
(a) Aktif SLE grubunda sTWEAK düzeyleri inaktif SLE grubuna ($p=0,005$) ve sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.

(b) Aktif LN grubunda sTWEAK düzeyleri non-renal aktif SLE grubuna ($p=0,006$) ve sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.



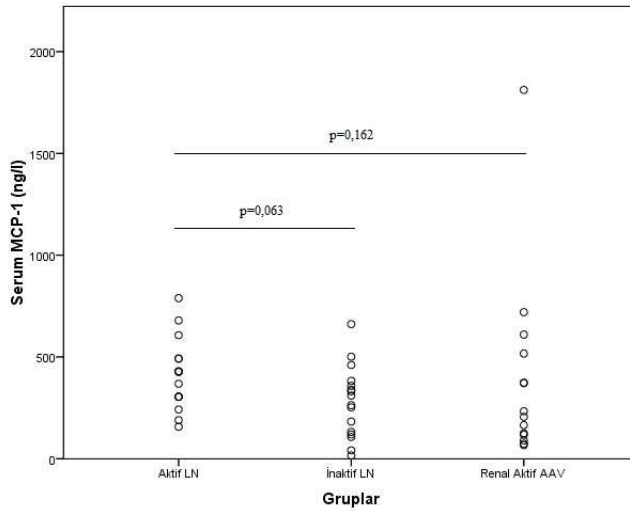
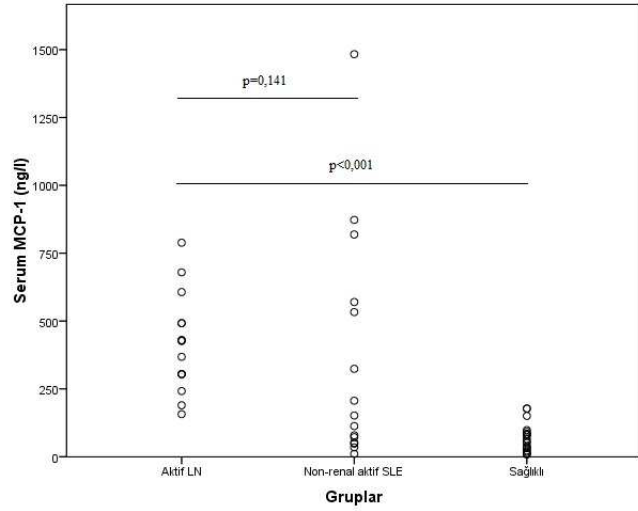
(c) Aktif LN grubunda sTWEAK düzeyleri inaktif LN grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p=0,001$); ancak renal aktif AAV grubuyla benzer seviyedeydi ($p=0,138$).

Şekil 1. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki serum TWEAK düzeyleri.



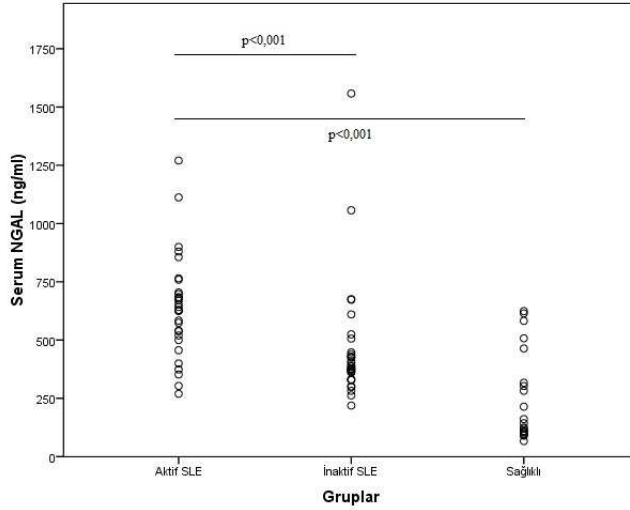
(a) Aktif SLE grubunda sMCP-1 düzeyleri inaktif SLE grubuyla ($p=0,189$) benzerdi; ancak sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.

(b) Aktif LN grubunda sMCP-1 düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla ($p=0,141$) benzerdi; ancak sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.



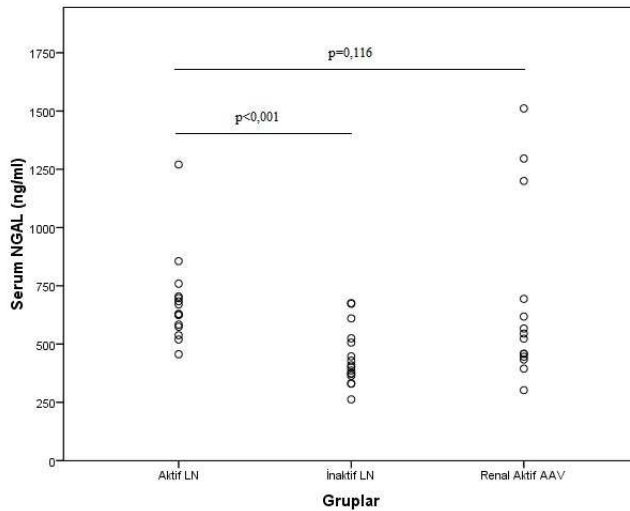
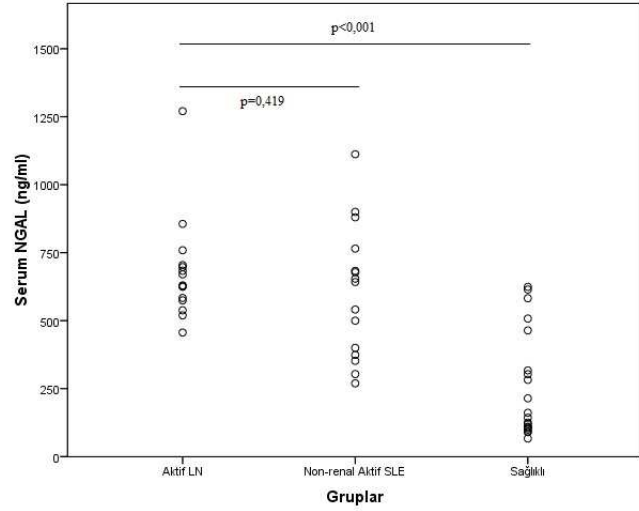
(c) Aktif LN grubunda sMCP-1 düzeyleri inaktif LN grubuna kıyasla daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,063$); renal aktif AAV grubuyla ise benzer seviyedeydi ($p=0,162$).

Şekil 2. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki serum MCP-1 düzeyleri.



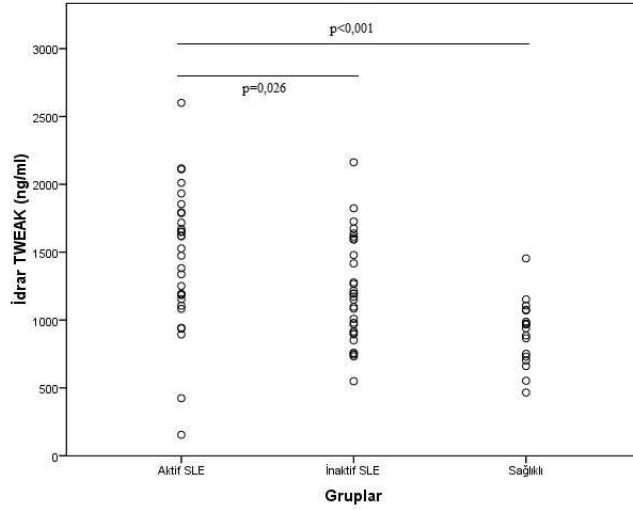
(a) Aktif SLE grubunda sNGAL düzeyleri inaktif SLE grubuna ($p<0,001$) ve sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.

(b) Aktif LN grubunda sNGAL düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla ($p=0,419$) benzerdi; ancak sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.



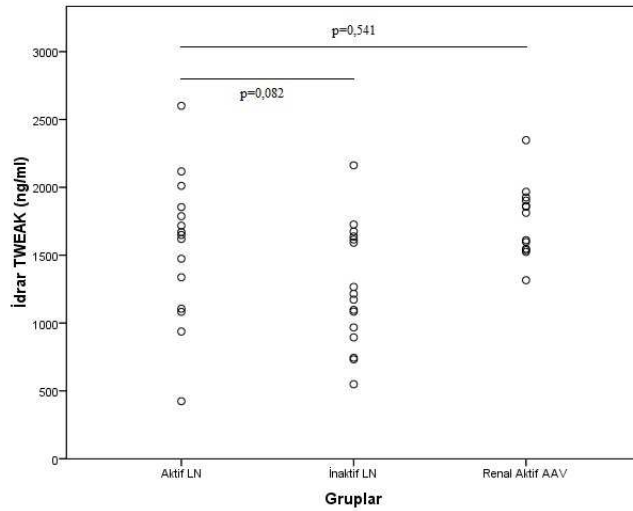
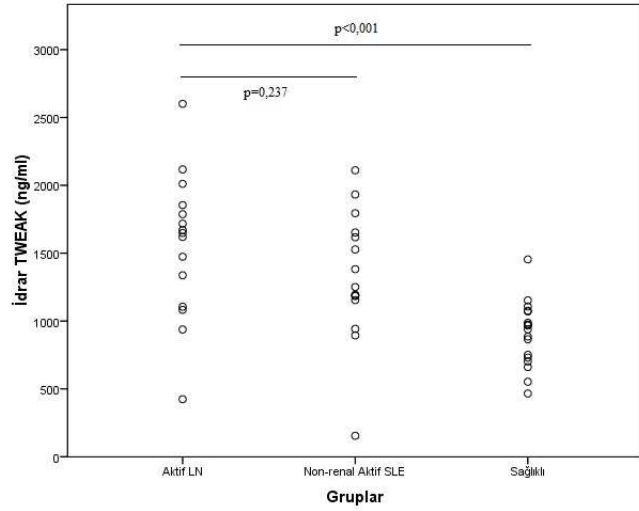
(c) Aktif LN grubunda sNGAL düzeyleri inaktif LN grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$); ancak renal aktif AAV grubuyla benzer seviyedeydi ($p=0,116$).

Şekil 3. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki serum NGAL düzeyleri.



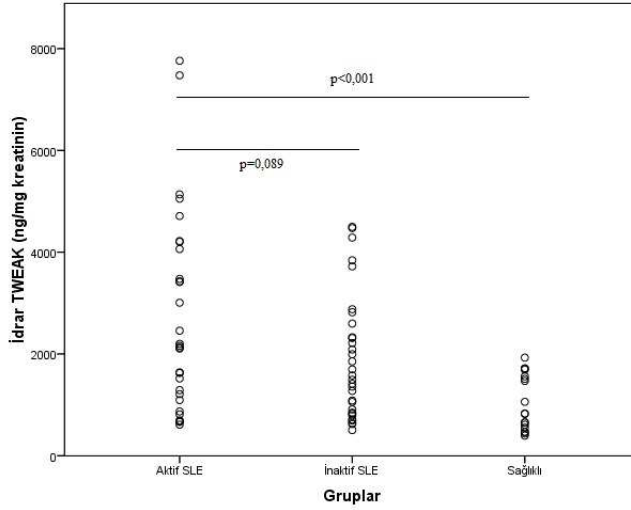
(a) Aktif SLE grubunda uTWEAK (ng/ml) düzeyleri inaktif SLE grubuna ($p=0,026$) ve sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla daha yüksekti.

(b) Aktif LN grubunda uTWEAK (ng/ml) düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla ($p=0,237$) benzerdi; ancak sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.



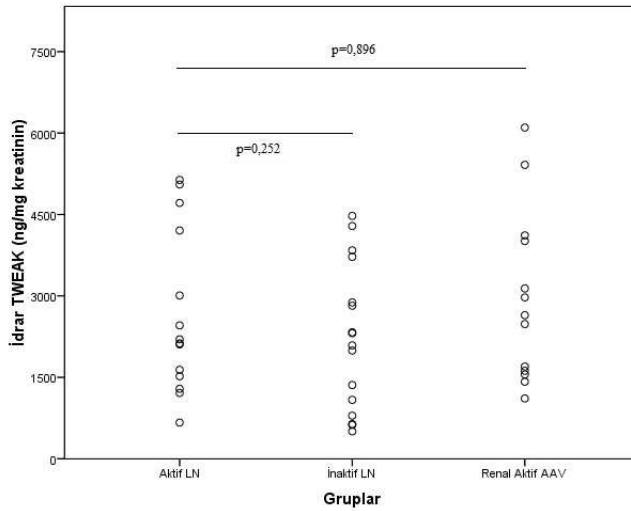
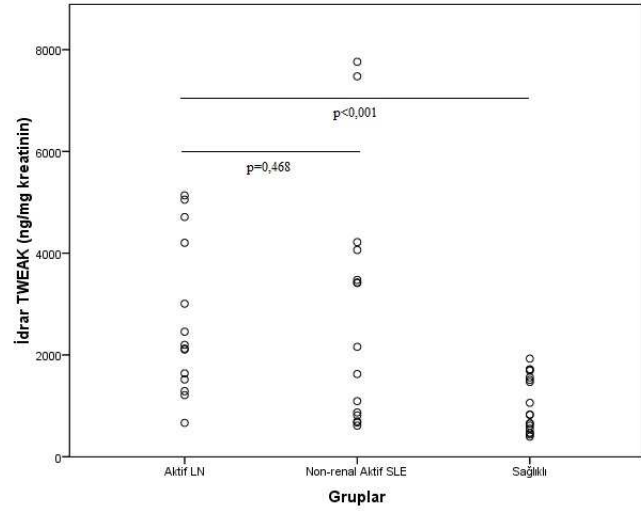
(c) Aktif LN grubunda uTWEAK (ng/ml) düzeyleri inaktif LN grubuna kıyasla daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,082$); renal aktif AAV grubuyla ise benzer seviyedeydi ($p=0,541$).

Şekil 4. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar TWEAK (ng/ml) düzeyleri.



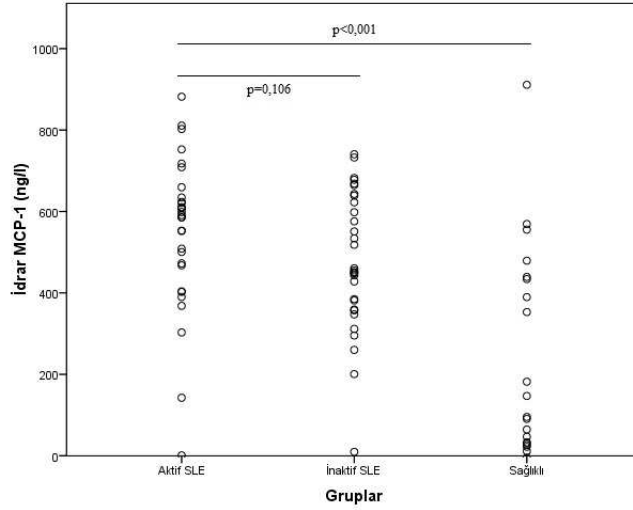
(a) Aktif SLE grubunda uTWEAK (ng/mg kre.) düzeyleri sağlıklı kontrollere ($p < 0,001$) kıyasla daha yüksekti; inaktif SLE grubuna göre daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p = 0,089$).

(b) Aktif LN grubunda uTWEAK (ng/mg kre.) düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla ($p = 0,468$) benzerdi; ancak sağlıklı kontrollere ($p < 0,001$) kıyasla belirgin olarak daha yüksekti.



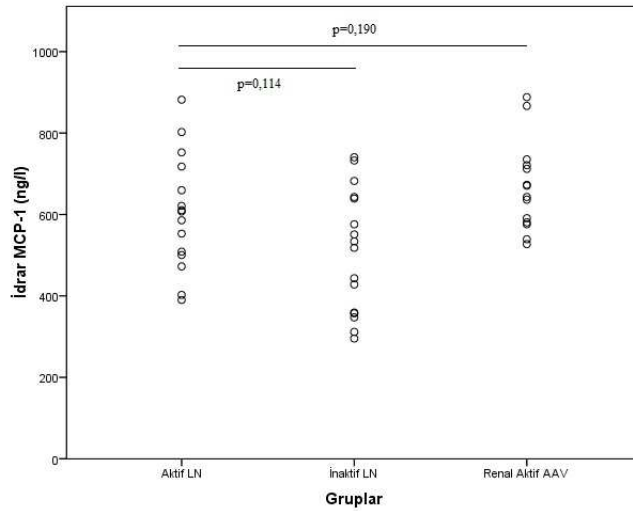
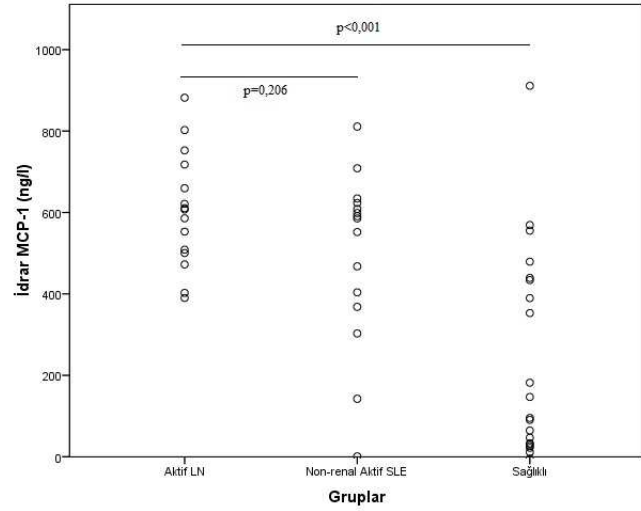
(c) Aktif LN grubunda uTWEAK (ng/mg kre.) düzeyleri inaktif LN ($p = 0,252$) ve renal aktif AAV gruplarıyla ($p = 0,896$) benzerdi.

Şekil 5. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeyleri.



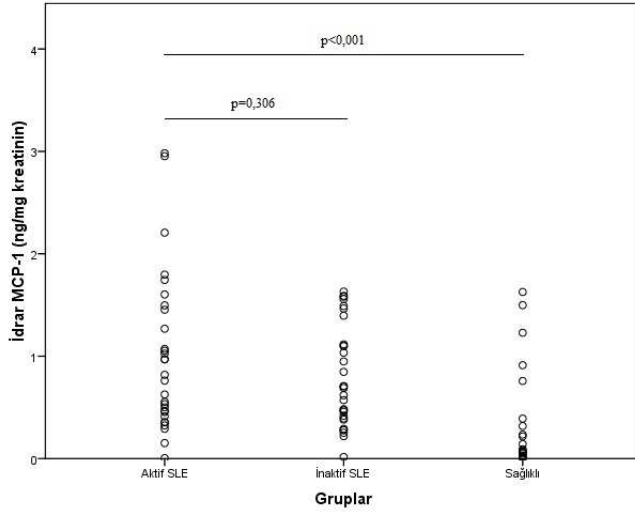
(a) Aktif SLE grubunda uMCP-1 (ng/l) düzeyleri inaktif SLE grubuyla benzerdi ($p=0,106$); ancak sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

(b) Aktif LN grubunda uMCP-1 (ng/l) düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla benzerdi ($p=0,206$); ancak sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$).



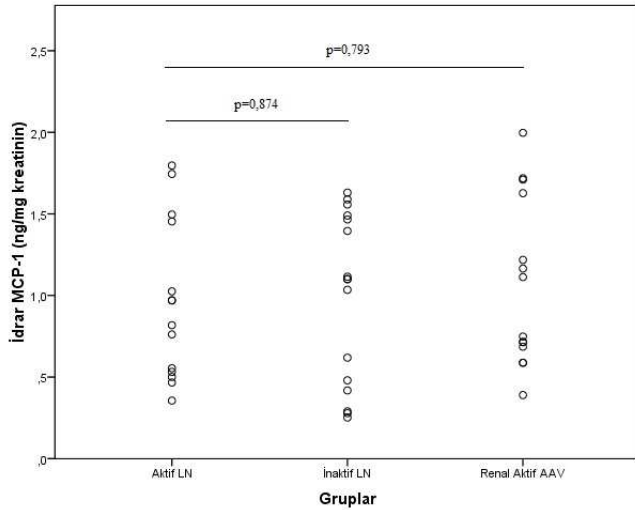
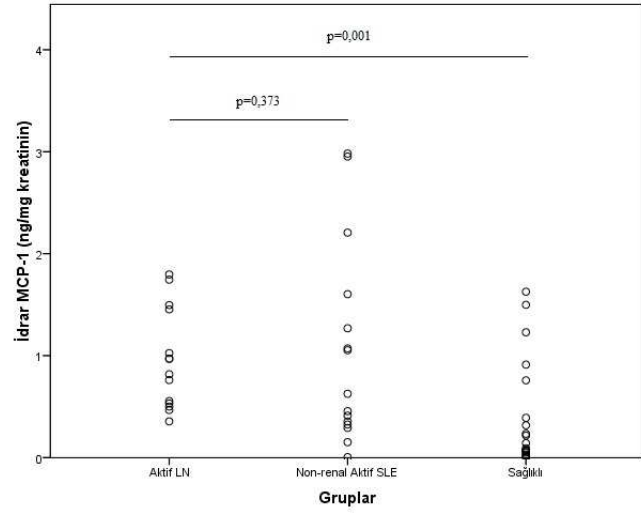
(c) Aktif LN grubunda uMCP-1 (ng/l) düzeyleri inaktif LN ($p=0,114$) ve renal aktif AAV gruplarıyla ($p=0,190$) benzerdi.

Şekil 6. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar MCP-1 (ng/l) düzeyleri.



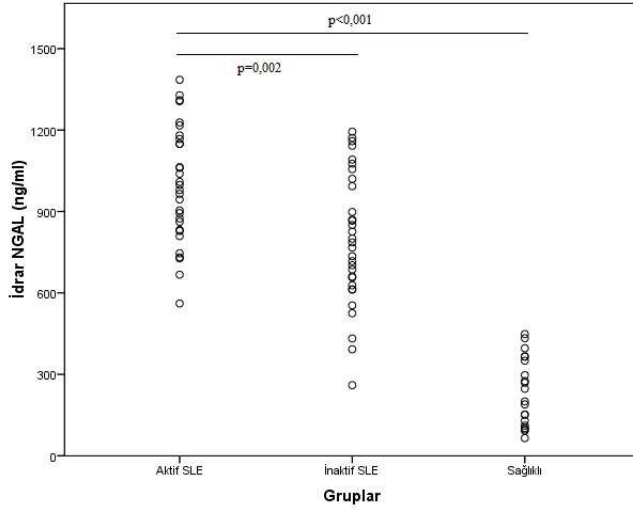
(a) Aktif SLE grubunda uMCP-1 (ng/mg kre.) düzeyleri inaktif SLE grubuyla benzerdi ($p=0,306$); ancak sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

(b) Aktif LN grubunda uMCP-1 (ng/mg kre.) düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla benzerdi ($p=0,373$); ancak sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p=0,001$).



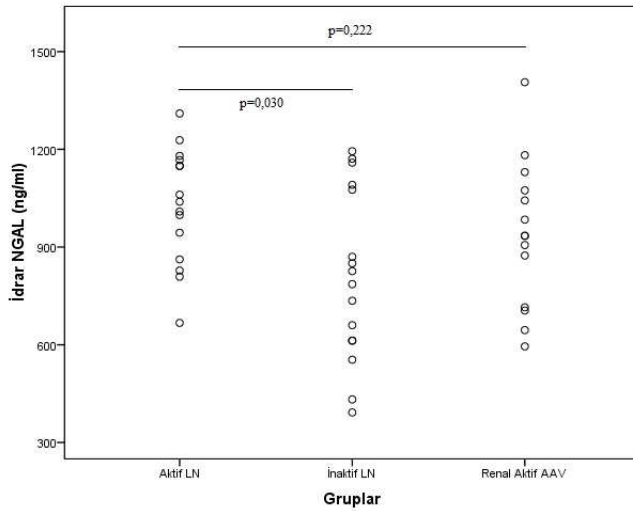
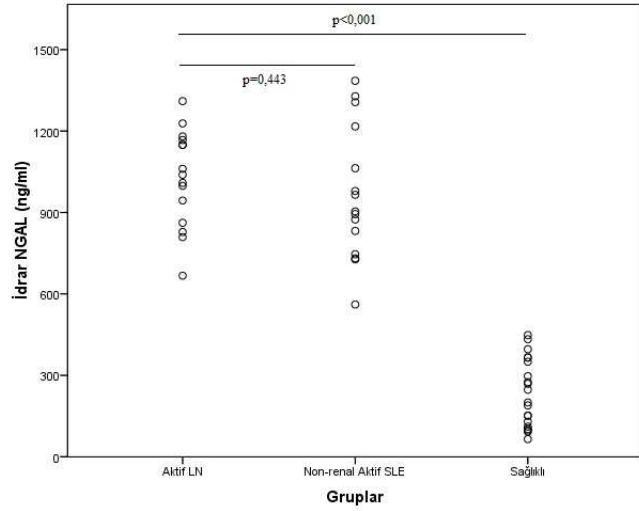
(c) Aktif LN grubunda uMCP-1 (ng/mg kre.) düzeyleri inaktif LN ($p=0,874$) ve renal aktif AAV gruplarıyla ($p=0,793$) benzerdi.

Şekil 7. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeyleri.



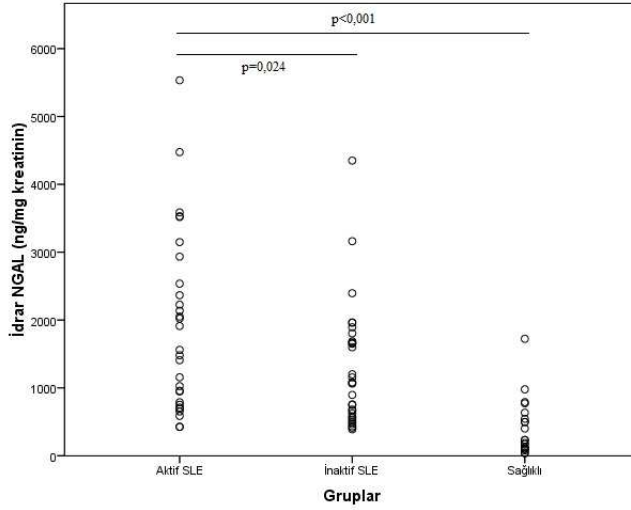
(a) Aktif SLE grubunda uNGAL (ng/ml) düzeyleri inaktif SLE grubuna ($p=0,002$) ve sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) göre belirgin olarak daha yüksekti.

(b) Aktif LN grubunda uNGAL (ng/ml) düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla benzerdi ($p=0,443$); ancak sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$).



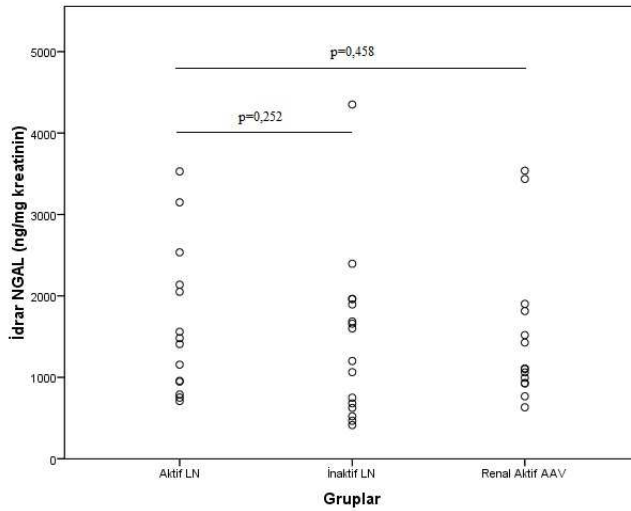
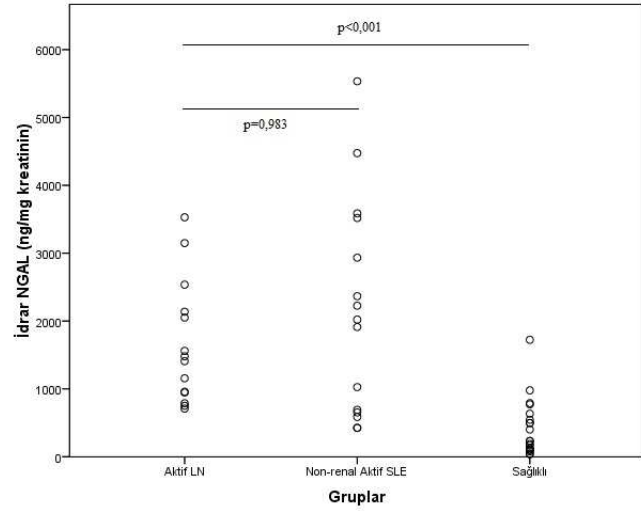
(c) Aktif LN grubunda uNGAL (ng/ml) düzeyleri inaktif LN grubuna kıyasla daha yüksekti ($p=0,030$); ancak renal aktif AAV grubuyla benzerdi ($p=0,222$).

Şekil 8. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar NGAL (ng/ml) düzeyleri.



(a) Aktif SLE grubunda uNGAL (ng/mg kre.) düzeyleri inaktif SLE grubuna ($p=0,024$) ve sağlıklı kontrollere ($p<0,001$) göre belirgin olarak daha yüksekti.

(b) Aktif LN grubunda uNGAL (ng/mg kre.) düzeyleri non-renal aktif SLE grubuyla benzerdi ($p=0,983$); ancak sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

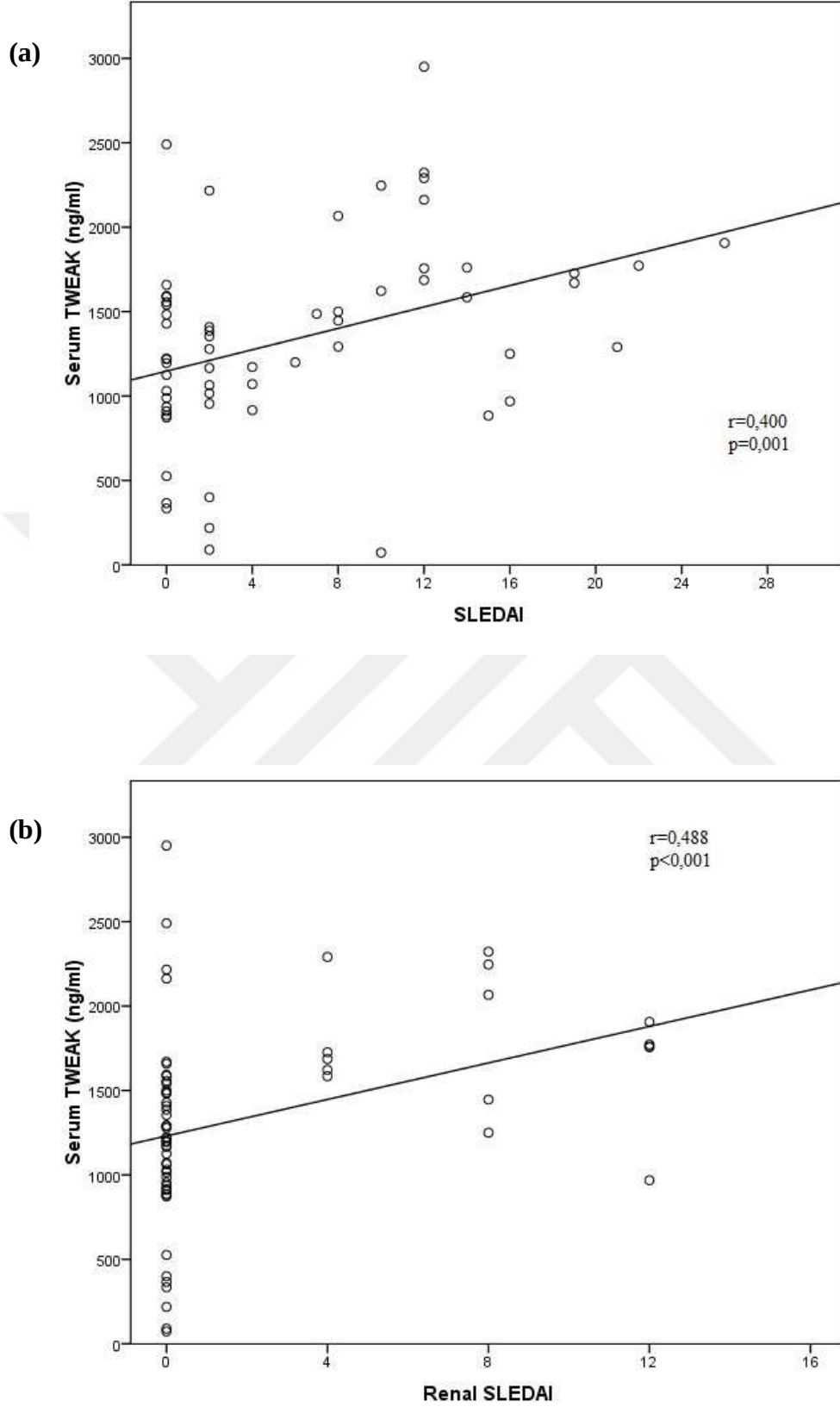


(c) Aktif LN grubunda uNGAL (ng/mg kre.) düzeyleri inaktif LN ($p=0,252$) ve renal aktif AAV ($p=0,458$) gruplarıyla benzerdi.

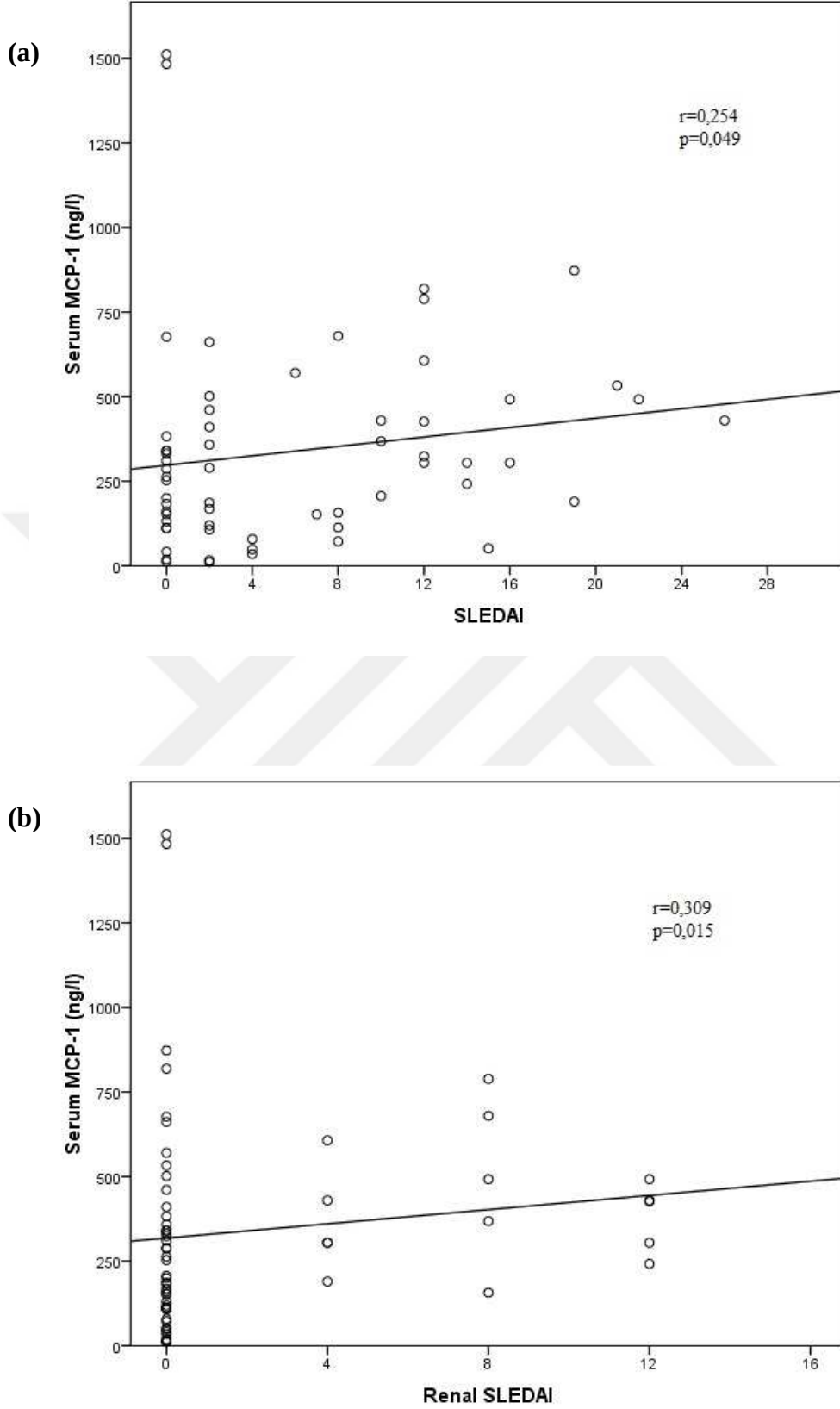
Şekil 9. (a) Aktif SLE, inaktif SLE ve sağlıklı kontrol, (b) aktif LN, non-renal aktif SLE ve sağlıklı kontrol, (c) aktif LN, inaktif LN ve renal aktif AAV gruplarındaki idrar NGAL (ng/mg kreatinin) düzeyleri.

Tablo 11. SLE hastalarında biyobelirteçlerin klinik parametrelerle korelasyonu.

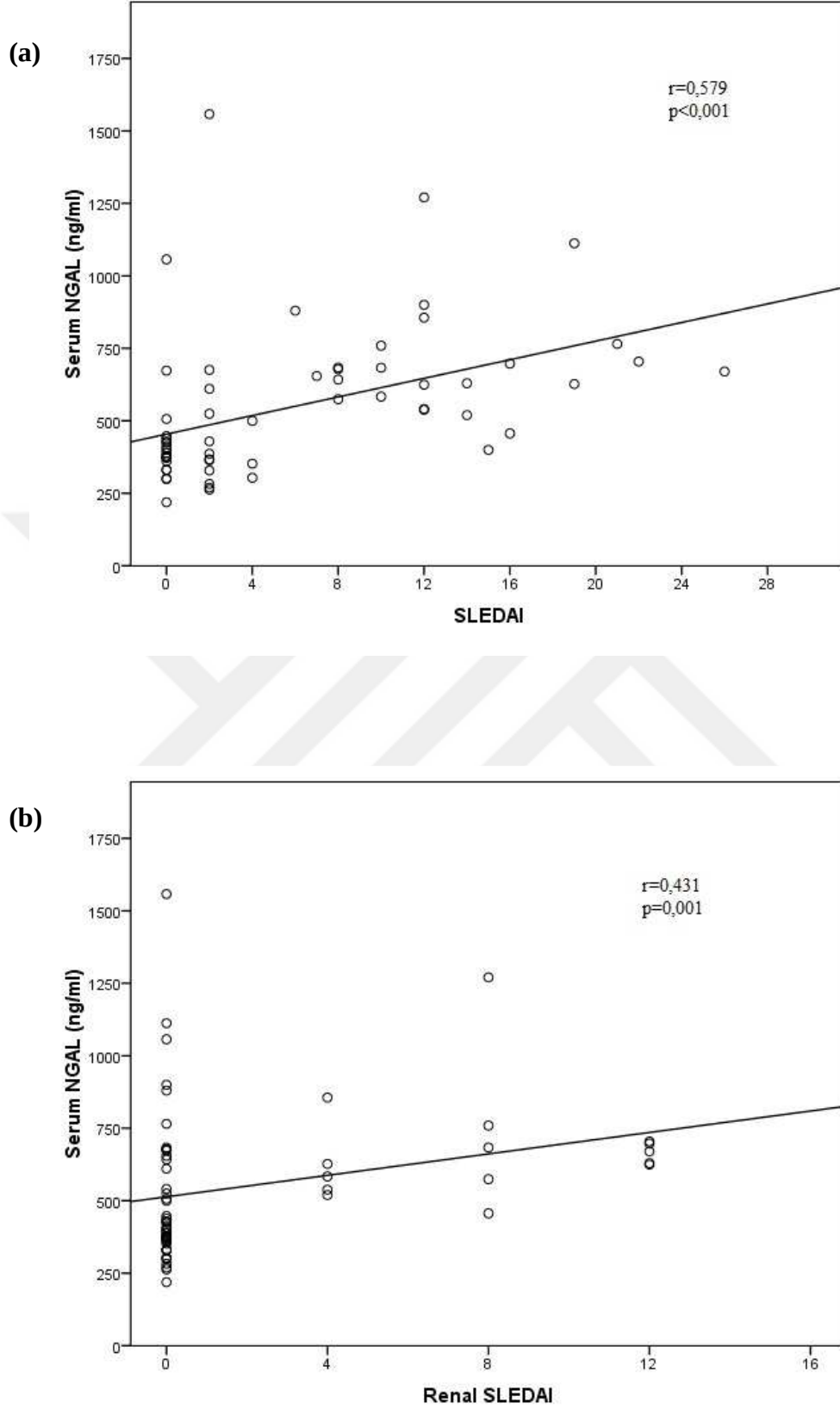
Özellik	sMCP-1	uMCP-1 (ng/l)	uMCP-1 (ng/mg kre.)	sNGAL	uNGAL (ng/ml)	uNGAL (ng/mg kre.)	sTWEAK	uTWEAK (ng/ml)	uTWEAK (ng/mg kre.)
Yaş	r=-0,049 p=0,710	r=-0,206 p=0,112	r=-0,147 p=0,257	r=-0,418 p=0,001	r=0,022 p=0,866	r=-0,005 p=0,969	r=-0,361 p=0,004	r=0,065 p=0,618	r=-0,076 p=0,562
Hastalık süresi	r=0,029 p=0,822	r=0,086 p=0,512	r=0,051 p=0,698	r=-0,272 p=0,034	r=-0,107 p=0,413	r=-0,029 p=0,826	r=-0,265 p=0,039	r=0,025 p=0,850	r=0,042 p=0,745
SLEDAI	r=0,254 p=0,049	r=0,315 p=0,014	r=0,202 p=0,119	r=0,579 p<0,001	r=0,388 p=0,002	r=0,276 p=0,031	r=0,400 p=0,001	r=0,346 p=0,006	r=0,292 p=0,022
Renal SLEDAI	r=0,309 p=0,015	r=0,282 p=0,028	r=0,173 p=0,183	r=0,431 p=0,001	r=0,313 p=0,014	r=0,160 p=0,218	r=0,488 p<0,001	r=0,339 p=0,007	r=0,224 p=0,083
eGFR	r=-0,034 p=0,797	r=-0,019 p=0,882	r=0,053 p=0,685	r=0,194 p=0,133	r=-0,206 p=0,112	r=-0,058 p=0,656	r=0,228 p=0,077	r=-0,262 p=0,041	r=0,001 p=0,996
Proteinüri	r=0,285 p=0,121	r=0,296 p=0,106	r=0,219 p=0,237	r=0,566 p=0,001	r=0,409 p=0,022	r=0,312 p=0,088	r=0,451 p=0,011	r=0,290 p=0,114	r=0,316 p=0,083
Serum albumin	r=-0,082 p=0,731	r=-0,083 p=0,729	r=0,020 p=0,932	r=-0,532 p=0,016	r=-0,377 p=0,101	r=-0,176 p=0,458	r=-0,286 p=0,222	r=-0,368 p=0,110	r=-0,089 p=0,710
Serum C3	r=-0,228 p=0,115	r=-0,248 p=0,086	r=-0,107 p=0,465	r=-0,461 p=0,001	r=-0,279 p=0,052	r=-0,200 p=0,168	r=-0,294 p=0,040	r=-0,192 p=0,186	r=-0,215 p=0,139
Serum C4	r=-0,233 p=0,103	r=-0,135 p=0,351	r=-0,166 p=0,249	r=-0,291 p=0,041	r=-0,172 p=0,233	r=-0,237 p=0,098	r=-0,074 p=0,611	r=-0,106 p=0,466	r=-0,214 p=0,136
CRP	r=-0,022 p=0,868	r=0,044 p=0,734	r=-0,083 p=0,525	r=-0,068 p=0,603	r=0,047 p=0,719	r=-0,131 p=0,315	r=-0,163 p=0,209	r=0,211 p=0,102	r=0,023 p=0,857
ESH	r=0,041 p=0,762	r=0,126 p=0,348	r=0,120 p=0,369	r=0,226 p=0,088	r=0,370 p=0,004	r=0,249 p=0,060	r=0,104 p=0,435	r=0,300 p=0,022	r=0,239 p=0,071



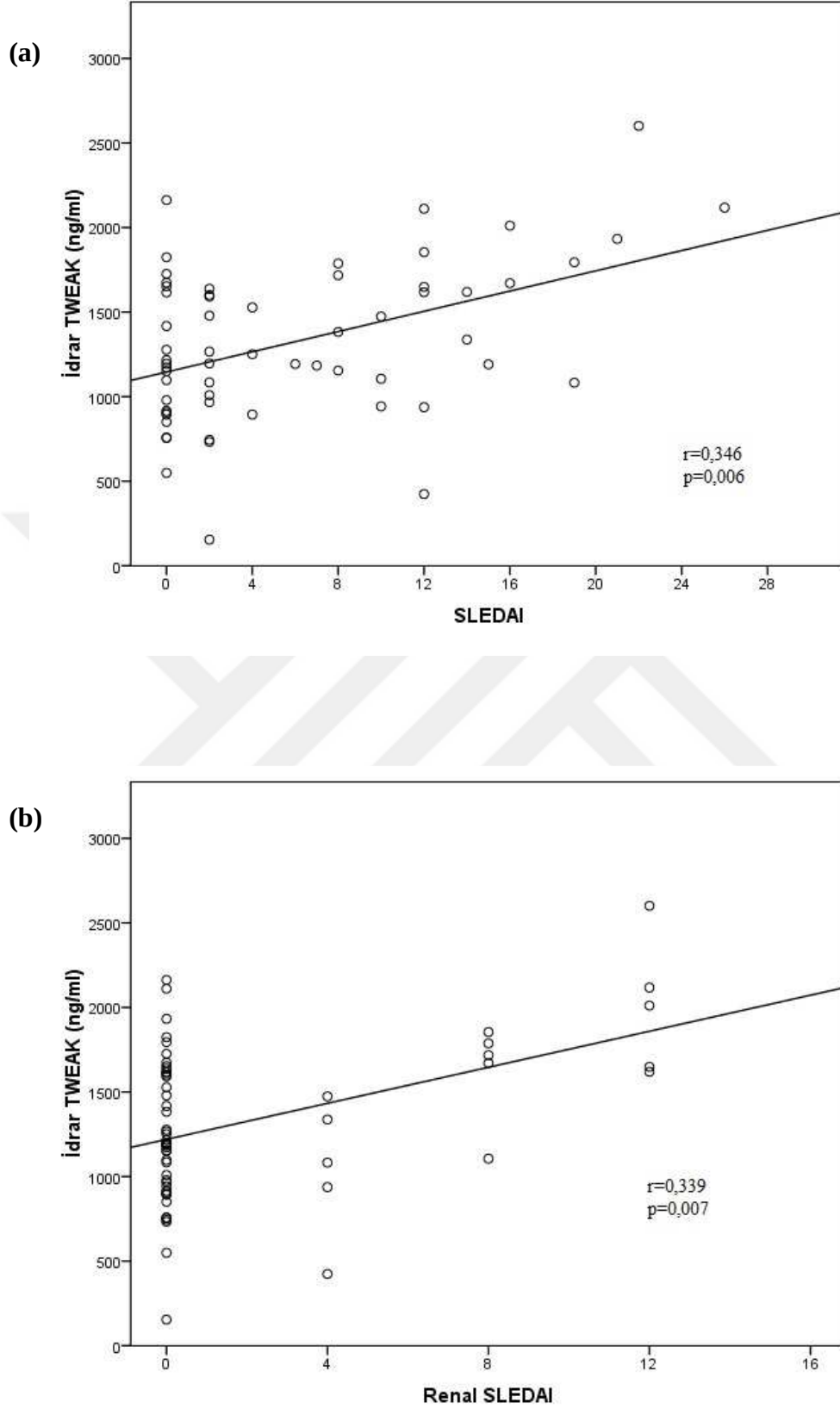
Şekil 10. SLE hastalarında serum TWEAK düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



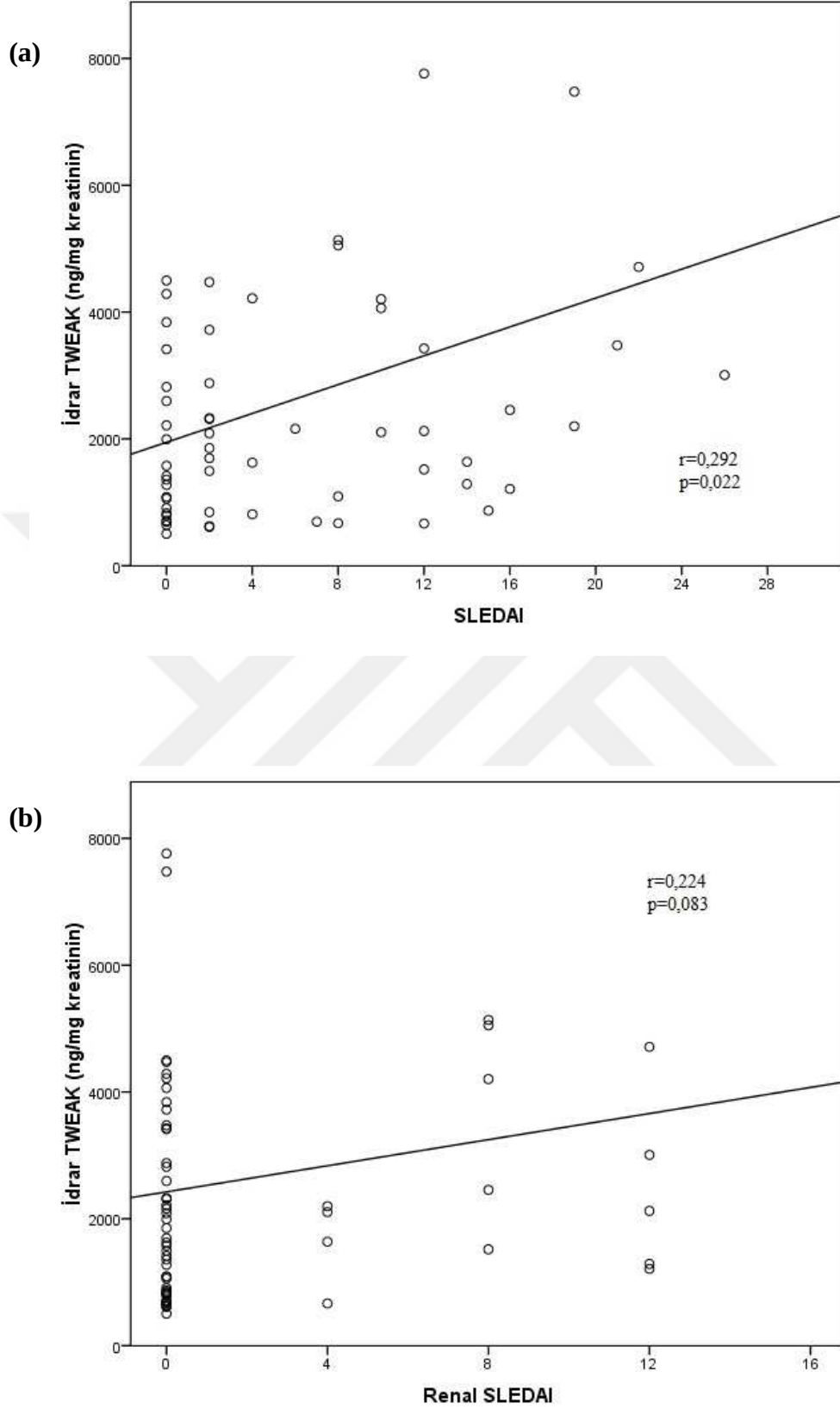
Şekil 11. SLE hastalarında serum MCP-1 düzeylerinin **(a)** SLEDAI ve **(b)** renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



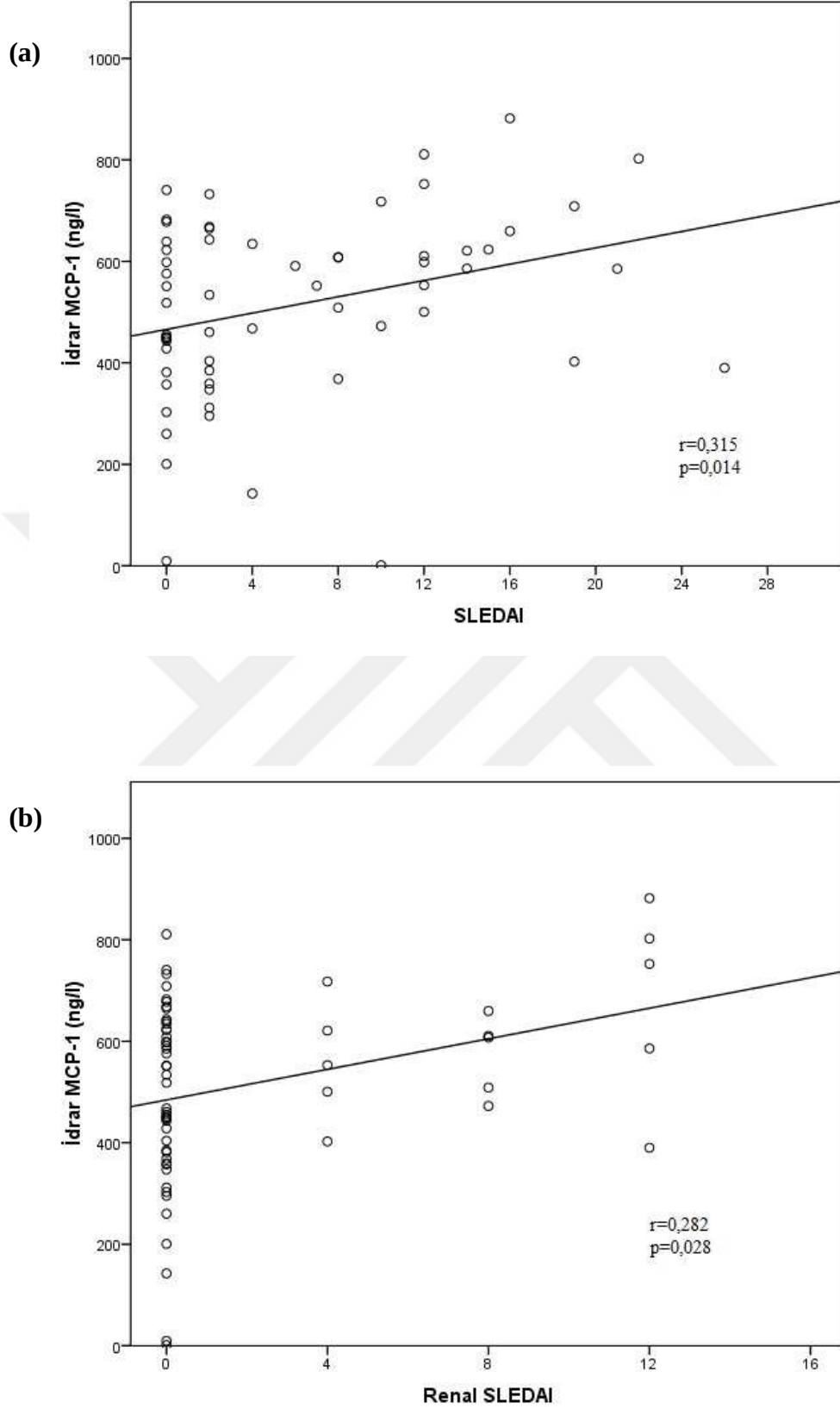
Şekil 12. SLE hastalarında serum NGAL düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



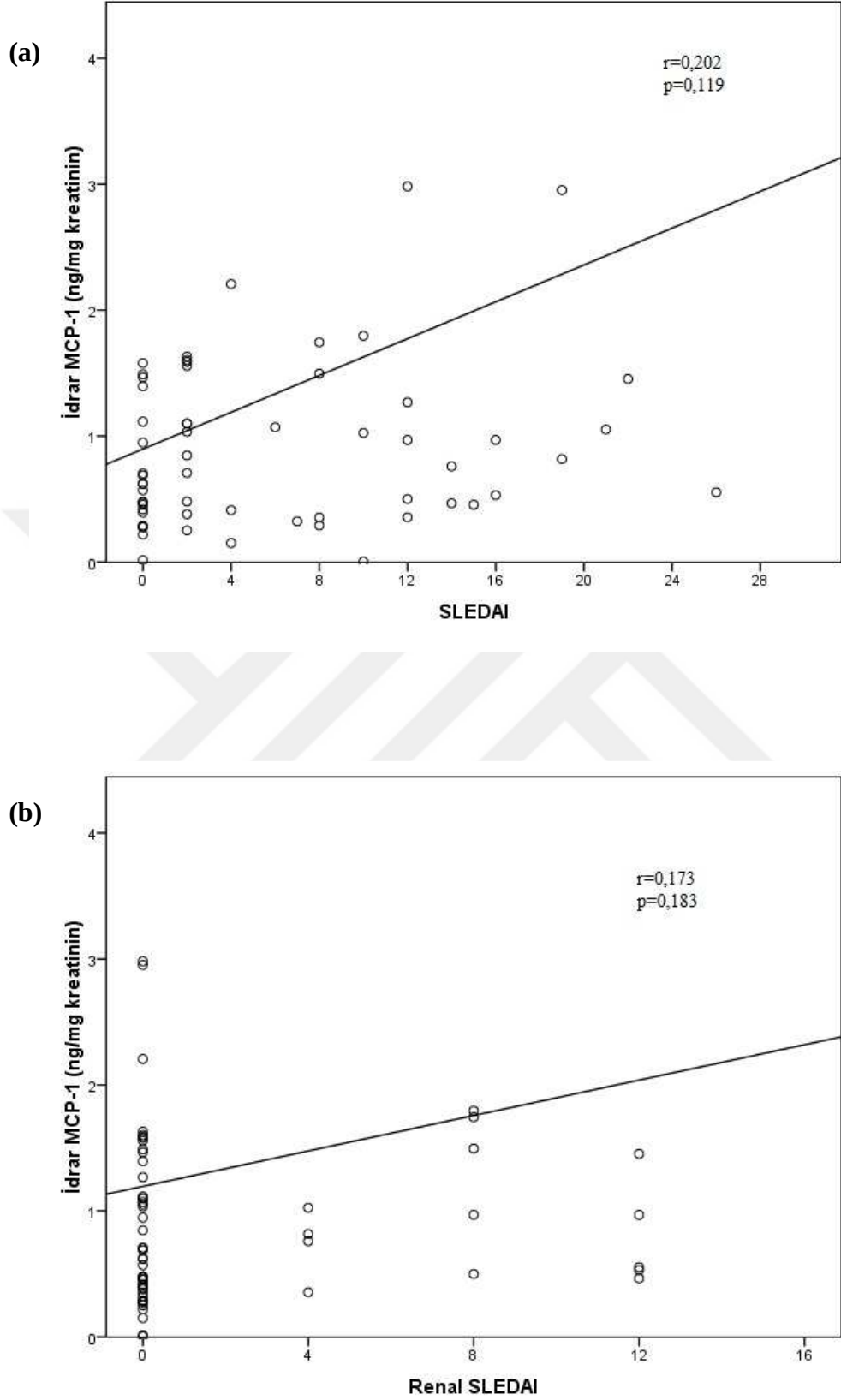
Şekil 13. SLE hastalarında idrar TWEAK (ng/ml) düzeylerinin **(a)** SLEDAI ve **(b)** renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



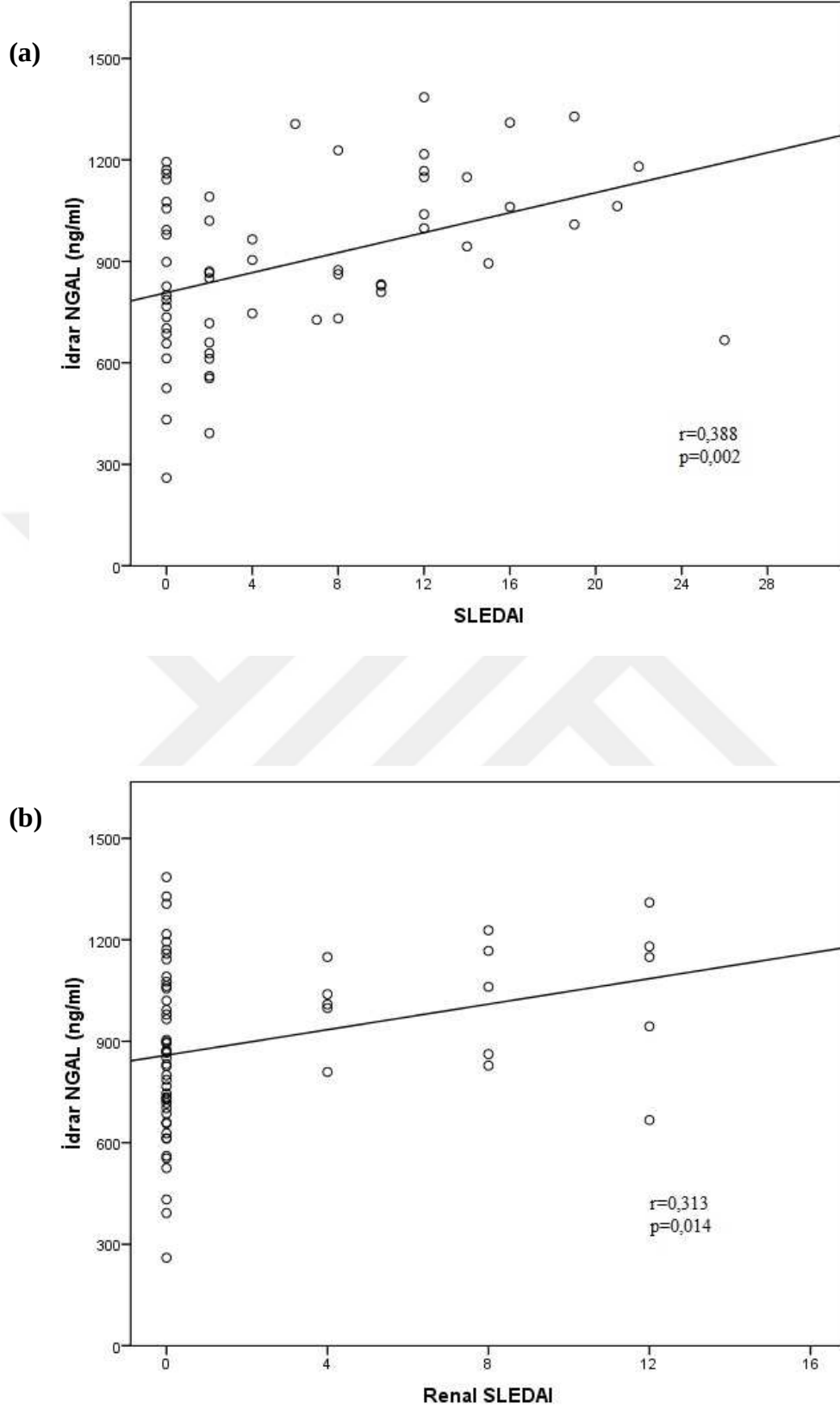
Şekil 14. SLE hastalarında idrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeylerinin **(a)** SLEDAI ve **(b)** renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



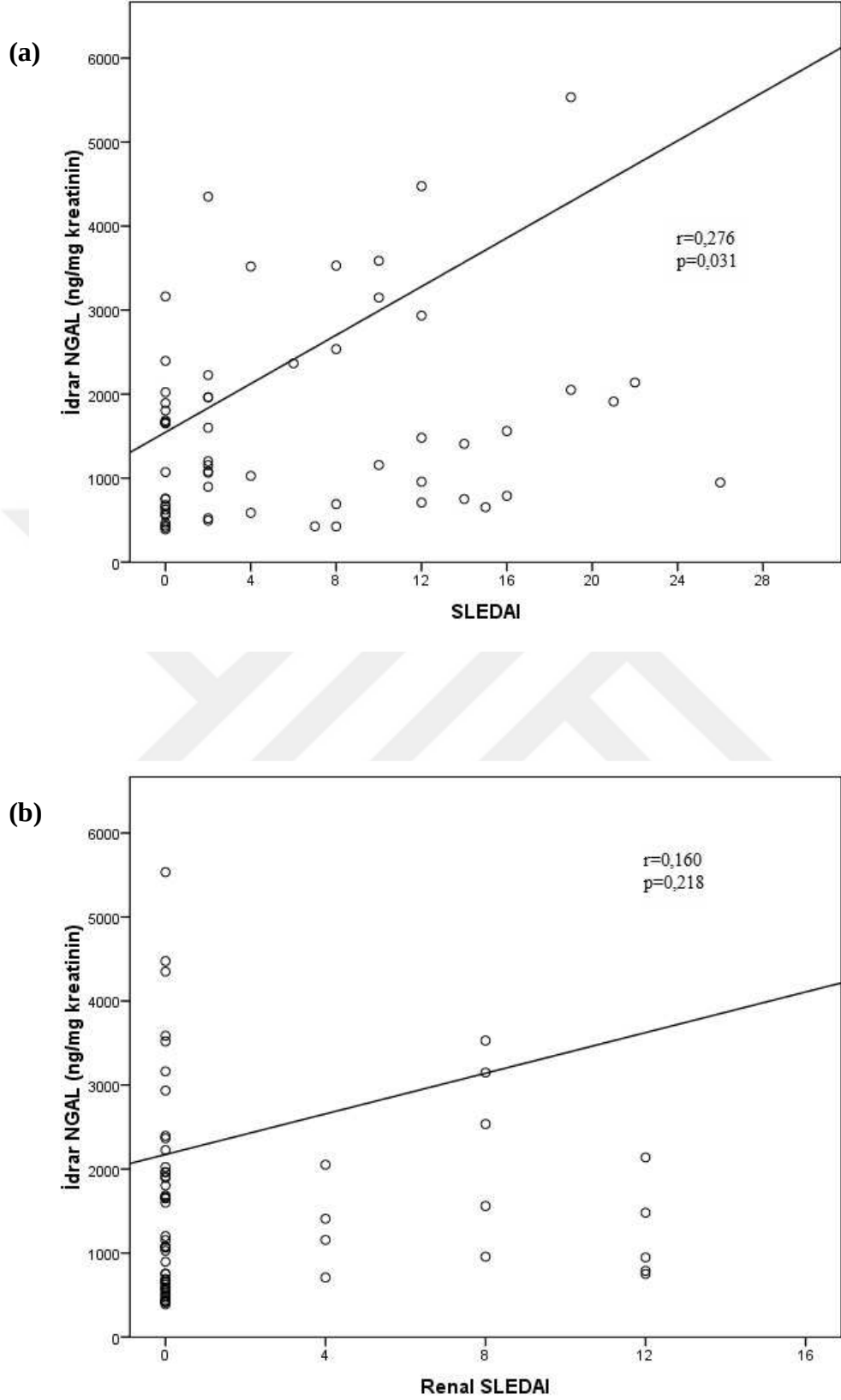
Şekil 15. SLE hastalarında idrar MCP-1 (ng/l) düzeylerinin **(a)** SLEDAI ve **(b)** renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



Şekil 16. SLE hastalarında idrar MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeylerinin **(a)** SLEDAI ve **(b)** renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



Şekil 17. SLE hastalarında idrar NGAL (ng/ml) düzeylerinin **(a)** SLEDAI ve **(b)** renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.



Şekil 18. SLE hastalarında idrar NGAL (ng/mg kreatinin) düzeylerinin (a) SLEDAI ve (b) renal SLEDAI skorlarıyla korelasyonu.

F. Biyobelirteç Seviyelerinin SLEDAI Skorlarına Göre Dağılımı

SLE hastalarında (n=61) biyobelirteç düzeyleri SLEDAI skorlarına göre üç farklı grup halinde de irdelendi: 1. SLEDAI <4 (n=33), 2. SLEDAI 4-8 (n=9), 3. SLEDAI >8 (n=19). Medyan serum TWEAK düzeyleri SLEDAI >8 grubunda [1726,4 (1290-2162,4) ng/ml] SLEDAI <4 [1166,4 (898,4-1455,4) ng/ml] ve SLEDAI 4-8 [1292,4 (1121,4-1493,2) ng/ml] gruplarına kıyasla daha yüksekti (p=0,002) (Şekil 19a).

Medyan serum MCP-1 düzeyleri bu üç grupta sırasıyla 252,63 (115,44-370,44) ng/l, 113 (60,13-363,5) ng/l ve 426,38 (304,5-533) ng/l olarak bulundu (p=0,010), en düşük değer SLEDAI: 4-8 grubundaydı (Şekil 19b). Medyan NGAL düzeyleri incelendiğinde ise en yüksek değer SLEDAI >8 grubunda [669,95 (540,86-765) ng/ml] olduğu görüldü (p<0,001) (Şekil 19c).

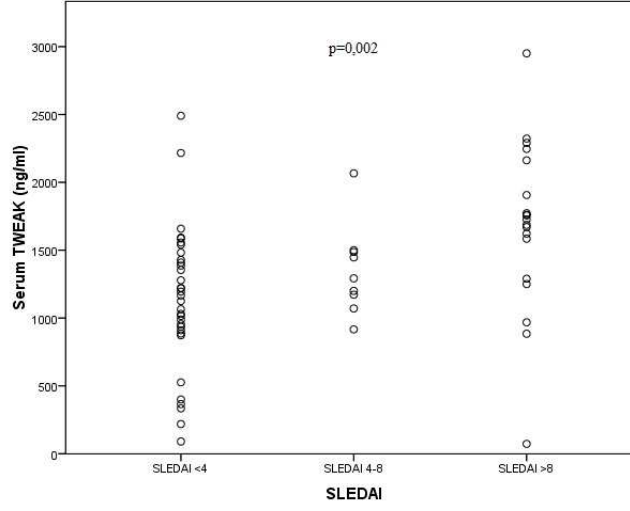
Medyan idrar TWEAK (ng/ml) düzeylerinin SLEDAI >8 grubunda [1619,17 (1105,83-1932,5) ng/ml] SLEDAI <4 [1172,5 (900-1596,67) ng/ml] ve SLEDAI 4-8 [1250,83 (1169,17-1622,5) ng/ml] gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,033). İdrar TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeyleri incelendiğinde en yüksek değer SLEDAI >8 grubunda [2457,1 (1519,81-4204,69) ng/mg kreatinin] olduğu izlense de, istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü (p=0,082) (Şekil 20a-b).

Medyan idrar MCP-1 (ng/l) düzeylerinin SLEDAI >8 grubunda [610,57 (500,57-717,71) ng/l] SLEDAI <4 [451,05 (358,19-630,81) ng/l] ve SLEDAI 4-8 [552 (417,95-607,95) ng/l] gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu görüldü (p=0,034). İdrar MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeyleri irdelendiğinde ise üç grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,477) (Şekil 21a-b).

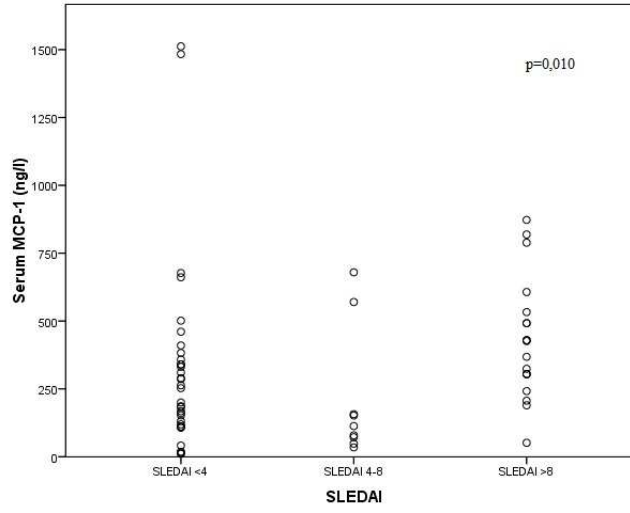
Medyan idrar NGAL (ng/ml) düzeyleri SLEDAI >8 grubunda [1061,1 (894,1-1180,1) ng/ml] SLEDAI <4 [786,1 (620,6-1006,6) ng/ml] ve SLEDAI 4-8 [874,1 (738,6-1096,6) ng/ml] gruplarına göre daha yüksekti (p=0,002). İdrar NGAL (ng/mg kreatinin) düzeyleri ise SLEDAI >8 grubunda hafifçe daha yüksek seyretse de [1560,44 (947,59-3148,67) ng/mg kreatinin] genel olarak benzerdi (p=0,104) (Şekil 22a-b).

Tablo 12’de biyobelirteçlerin serum ve idrar seviyelerinin SLEDAI skorlarına göre dağılımı gösterilmiştir.

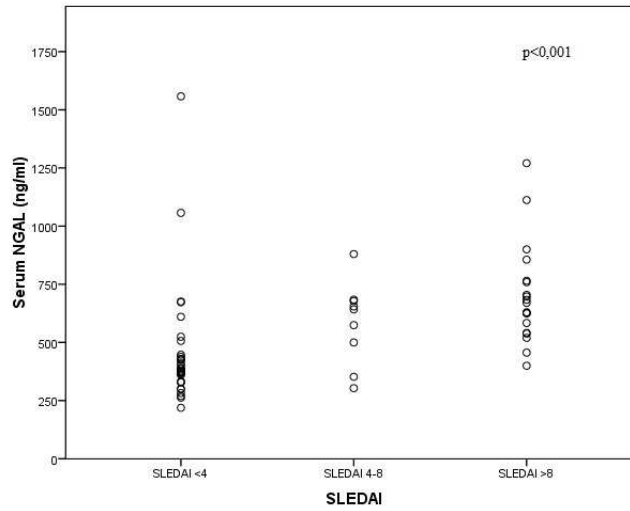
(a)



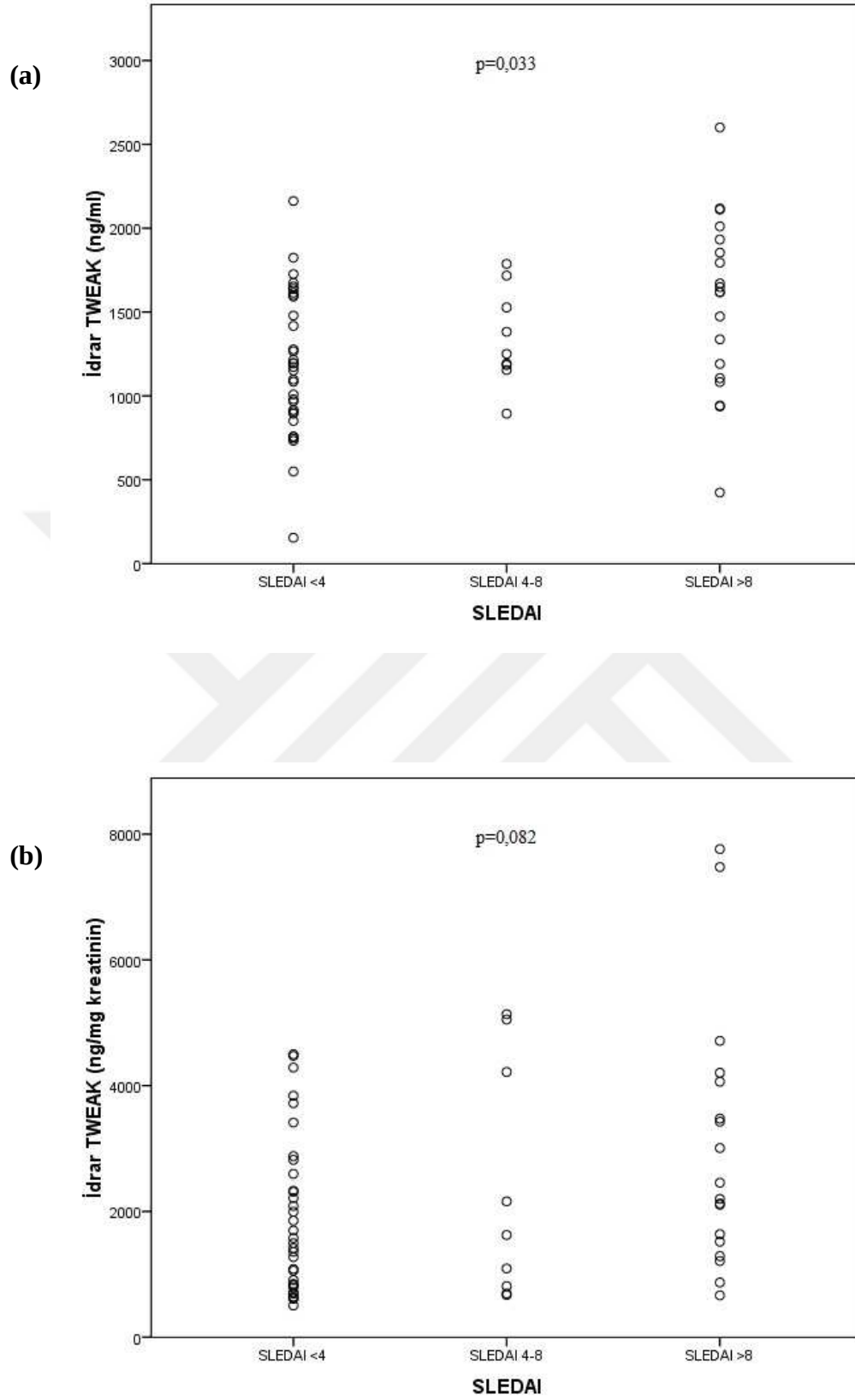
(b)



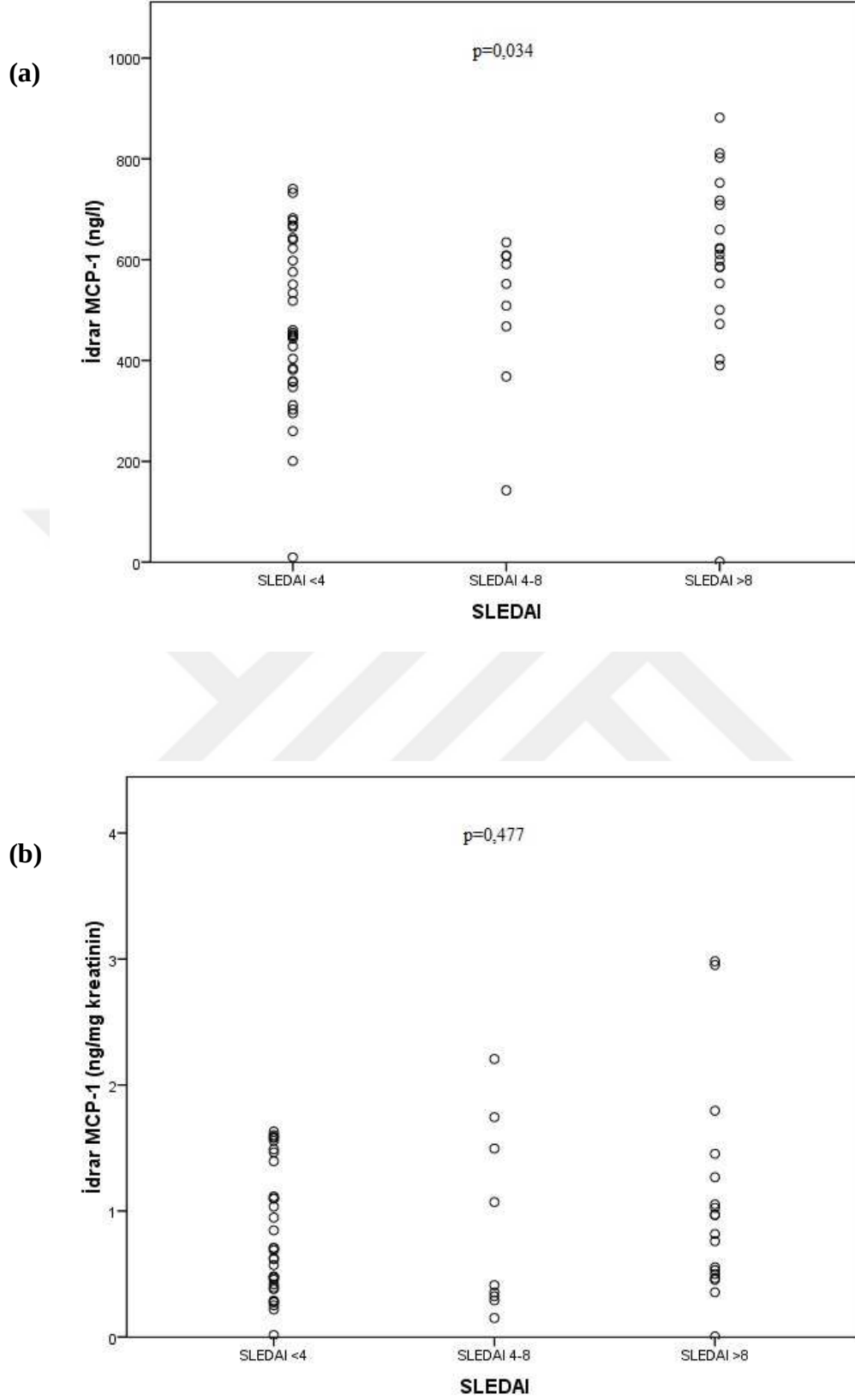
(c)



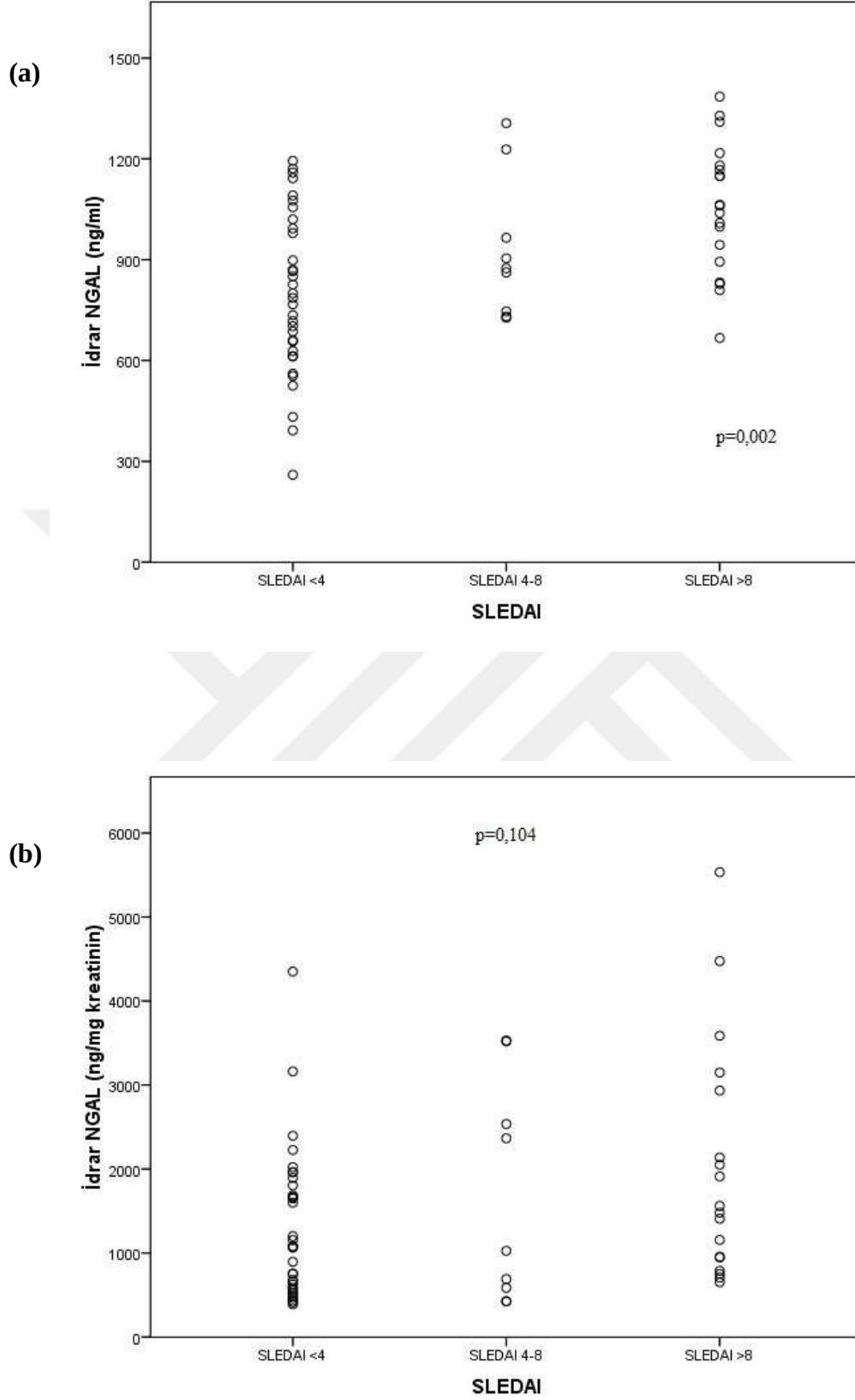
Şekil 19. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında serum (a) TWEAK, (b) MCP-1 ve (c) NGAL düzeyleri.



Şekil 20. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında idrar **(a)** TWEAK (ng/ml) ve **(b)** TWEAK (ng/mg kreatinin) düzeyleri.



Şekil 21. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında idrar **(a)** MCP-1 (ng/l) ve **(b)** MCP-1 (ng/mg kreatinin) düzeyleri.



Şekil 22. SLEDAI <4, SLEDAI 4-8 ve SLEDAI >8 gruplarında idrar **(a)** NGAL (ng/ml) ve **(b)** NGAL (ng/mg kreatinin) düzeyleri.

Tablo 12. SLE hastalarında biyobelirteç düzeylerinin SLEDAI skorlarına göre dağılımı.

Biyobelirteç	SLEDAI <4 (n=33)	SLEDAI 4-8 (n=9)	SLEDAI >8 (n=19)	P
sMCP-1 (ng/l) (medyan, IQR)	252,63 (115,44-370,44)	113 (60,13-363,5)	426,38 (304,5-533)	0,010
uMCP-1 (ng/l) (medyan, IQR)	451,05 (358,19-630,81)	552 (417,95-607,95)	610,57 (500,57-717,71)	0,034
uMCP-1 (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	0,689 (0,406-1,255)	0,412 (0,308-1,621)	0,970 (0,5-1,454)	0,477
sNGAL (ng/ml) (medyan, IQR)	378,59 (330,64-442,61)	642,22 (426,09-680,8)	669,95 (540,86-765)	<0,001
uNGAL (ng/ml) (medyan, IQR)	786,1 (620,6-1006,6)	874,1 (738,6-1096,6)	1061,1 (894,1-1180,1)	0,002
uNGAL (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	1080,61 (601,9-1849,21)	1026,7 (506,89-3027,46)	1560,44 (947,59-3148,67)	0,104
sTWEAK (ng/ml) (medyan, IQR)	1166,4 (898,4-1455,4)	1292,4 (1121,4-1493,2)	1726,4 (1290-2162,4)	0,002
uTWEAK (ng/ml) (medyan, IQR)	1172,5 (900-1596,67)	1250,83 (1169,17-1622,5)	1619,17 (1105,83-1932,5)	0,033
uTWEAK (ng/mg kre.) (medyan, IQR)	1578,13 (836,6-2708,68)	1625 (753,58-4634,62)	2457,1 (1519,81-4204,69)	0,082

G. Biyobelirteçlerin Hastalık Aktivitesini Öngörmeye Tanısal Değerleri

SLE hastalarında (n=61) biyobelirteç düzeylerinin hastalık aktivitesini öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrileri kullanılarak irdelendi. Bu kapsamda biyobelirteçlerin serum ve idrar seviyelerinin üç ayrı aktiviteyi ayırt edip edemeyeceği sorgulandı: 1. Aktif ile inaktif SLE'nin ayrımı, 2. Aktif LN ile non-renal aktif SLE'nin ayrımı, 3. Aktif LN ile inaktif LN'nin ayrımı.

1. Aktif SLE ile İnaktif SLE'nin Ayrımı

AUC değeri serum TWEAK için 0,708 [% 95 güven aralığı (G.A.): 0,576-0,839; $p=0,005$], serum MCP-1 için 0,598 (% 95 G.A.: 0,453-0,743; $p=0,189$) ve serum NGAL için 0,788 (% 95 G.A.: 0,666-0,911; $p<0,001$) olarak tespit edildi (Şekil 23). Pozitiflik sınır değeri serum TWEAK için % 46,7 duyarlılık ve % 90,3 özgüllükle 1607,4 ng/ml, serum MCP-1 için % 43,3 duyarlılık ve % 83,9 özgüllükle 418,19 ng/l ve serum NGAL için % 83,3 duyarlılık ve % 77,4 özgüllükle 451,77 ng/ml bulundu. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerin aktif SLE hastalarını inaktif hastalardan ayırt etmede başarılı olduğunu gösterdi (sTWEAK için $p=0,001$; sMCP-1 için $p=0,020$ ve sNGAL için $p<0,001$).

AUC idrar TWEAK (ng/ml) için 0,666 (% 95 G.A.: 0,529-0,803; $p=0,026$), idrar MCP-1 (ng/l) için 0,620 (% 95 G.A.: 0,477-0,764; $p=0,106$) ve idrar NGAL (ng/ml) için 0,729 (% 95 G.A.: 0,603-0,855; $p=0,002$) olarak sonuçlandı (Şekil 24a). Pozitiflik sınır değeri idrar TWEAK (ng/ml) için % 46,7 duyarlılık ve % 83,9 özgüllükle 1616,67 ng/ml, idrar MCP-1 (ng/ml) için % 76,7 duyarlılık ve % 54,8 özgüllükle 464,14 ng/l ve idrar NGAL (ng/ml) için % 83,3 duyarlılık ve % 54,8 özgüllükle 804,6 ng/ml bulundu. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerin aktif SLE hastalarını inaktif hastalardan ayırmada başarılı olduğunu gösterdi [uTWEAK (ng/ml) için $p=0,010$; uMCP-1 (ng/l) için $p=0,012$ ve uNGAL (ng/ml) için $p=0,002$].

AUC idrar TWEAK (ng/mg kre.) için 0,627 (% 95 G.A.: 0,486-0,768; $p=0,089$), idrar MCP-1 (ng/mg kre.) için 0,576 (% 95 G.A.: 0,431-0,721; $p=0,306$) ve idrar NGAL (ng/mg kre.) için 0,668 (% 95 G.A.: 0,531-0,805; $p=0,024$) bulundu (Şekil 24b). Pozitiflik sınır değeri idrar TWEAK (ng/mg kre.) için % 43,3 duyarlılık ve % 83,9 özgüllükle 2943,64 ng/mg kreatinin, idrar MCP-1 (ng/mg kre.) için % 23,3 duyarlılık ve % 96,8 özgüllükle 1,596 ng/mg kreatinin ve idrar NGAL (ng/mg kre.) için % 46,7 duyarlılık ve % 90,3 özgüllükle 1993,76 ng/mg kreatinin olarak tespit edildi. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerin aktif SLE hastalarının inaktif hastalardan ayırımında başarılı olduğunu gösterdi [uTWEAK (ng/mg kre.) ve uMCP-1 (ng/mg kre.) için $p=0,020$; uNGAL (ng/mg kre.) için $p=0,001$].

Tablo 13'te biyobelirteç düzeylerinin aktif ve inaktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerleri özetlenmiştir.

2. Aktif LN ile Non-renal Aktif SLE'nin Ayrımı

AUC değeri serum TWEAK için 0,796 (% 95 G.A.: 0,622-0,969; $p=0,006$), serum MCP-1 için 0,658 (%95 G.A.: 0,437-0,878; $p=0,141$) ve serum NGAL için 0,587 (% 95 G.A.:

0,372-0,802; $p=0,419$) bulundu (Şekil 25). Pozitiflik sınır değeri serum TWEAK için % 80 duyarlılık ve % 80 özgüllükle 1542,2 ng/ml, serum MCP-1 için % 100 duyarlılık ve % 46,7 özgüllükle 154,5 ng/l ve serum NGAL için % 93,3 duyarlılık ve % 40 özgüllükle 509,73 ng/ml olarak tespit edildi. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerin aktif LN hastalarını non-renal aktif SLE hastalarından ayırt etmede başarılı olduğunu gösterdi (sTWEAK için $p=0,001$; sMCP-1 için $p=0,001$ ve sNGAL için $p=0,031$).

AUC idrar TWEAK (ng/ml) için 0,627 (% 95 G.A.: 0,421-0,832; $p=0,237$), idrar MCP-1 (ng/l) için 0,636 (% 95 G.A.: 0,435-0,836; $p=0,206$) ve idrar NGAL (ng/ml) için 0,582 (% 95 G.A.: 0,368-0,797; $p=0,443$) bulundu (Şekil 26a). İdrar TWEAK (ng/mg kre.) için ise 0,578 (% 95 G.A.: 0,365-0,790; $p=0,468$), idrar MCP-1 (ng/mg kre.) için 0,596 (% 95 G.A.: 0,379-0,812; $p=0,373$) ve idrar NGAL (ng/mg kre.) için 0,502 (% 95 G.A.: 0,281-0,723; $p=0,983$) olarak sonuçlandı (Şekil 26b).

Tablo 14'te biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerleri özetlenmiştir.

3. Aktif LN ile İnaktif LN'nin Ayırımı

AUC değeri serum TWEAK için 0,854 (% 95 G.A.: 0,712-0,996; $p=0,001$), serum MCP-1 için 0,696 (% 95 G.A.: 0,510-0,882; $p=0,063$) ve serum NGAL için 0,892 (% 95 G.A.: 0,767-1,000; $p<0,001$) bulundu (Şekil 27). Pozitiflik sınır değeri serum TWEAK için % 80 duyarlılık ve % 87,5 özgüllükle 1570,4 ng/ml, serum MCP-1 için % 60 duyarlılık ve % 75 özgüllükle 363,25 ng/l ve serum NGAL için % 100 duyarlılık ve % 68,8 özgüllükle 451,77 ng/ml olarak tespit edildi. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerinin aktif LN hastalarını inaktif LN hastalarından ayırt etmede başarılı olduğunu gösterdi (sTWEAK için $p<0,001$; sMCP-1 için $p=0,048$ ve sNGAL için $p<0,001$).

AUC idrar TWEAK (ng/ml) için 0,683 (% 95 G.A.: 0,490-0,876; $p=0,082$), idrar MCP-1 (ng/l) için 0,667 (% 95 G.A.: 0,474-0,859; $p=0,114$) ve idrar NGAL (ng/ml) için 0,729 (% 95 G.A.: 0,548-0,911; $p=0,030$) bulundu (Şekil 28a). Pozitiflik sınır değeri idrar TWEAK (ng/ml) için % 73,3 duyarlılık ve % 62,5 özgüllükle 1301,67 ng/ml, idrar MCP-1 (ng/l) için % 100 duyarlılık ve % 31,3 özgüllükle 374,62 ng/l ve idrar NGAL (ng/ml) için % 93,3 duyarlılık ve % 50 özgüllükle 797,6 ng/ml olarak tespit edildi. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerinin aktif LN hastalarını inaktif LN hastalarından ayırmada başarılı olduğunu gösterdi [uTWEAK (ng/ml) için $p=0,045$; uMCP-1 (ng/l) için $p=0,018$ ve uNGAL (ng/ml) için $p=0,008$].

AUC idrar TWEAK (ng/mg kre.) için 0,621 (% 95 G.A.: 0,421-0,821; p=0,252), idrar MCP-1 (ng/mg kre.) için 0,517 (% 95 G.A.: 0,302-0,732; p=0,874) ve idrar NGAL (ng/mg kre.) için 0,621 (% 95 G.A.: 0,418-0,824; p=0,252) bulundu (Şekil 28b).

Tablo 15'te biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımıdaki tanısal değerleri özetlenmiştir.

Tablo 13. Biyobelirteç düzeylerinin aktif SLE ile inaktif SLE hastalarının ayırımıdaki tanısal değerleri.

Biyobelirteç	AUC	% 95 Güven Aralığı	P	Pozitiflik Sınır Değeri		
				Değer	Duyarlılık	Özgüllük
sMCP-1 (ng/l)	0,598	0,453-0,743	0,189	418,19	% 43,3	% 83,9
sNGAL (ng/ml)	0,788	0,666-0,911	<0,001	451,77	% 83,3	% 77,4
sTWEAK (ng/ml)	0,708	0,576-0,839	0,005	1607,4	% 46,7	% 90,3
uMCP-1 (ng/l)	0,620	0,477-0,764	0,106	464,14	% 76,7	% 54,8
uNGAL (ng/ml)	0,729	0,603-0,855	0,002	804,6	% 83,3	% 54,8
uTWEAK (ng/ml)	0,666	0,529-0,803	0,026	1616,67	% 46,7	% 83,9
uMCP-1 (ng/mg kre.)	0,576	0,431-0,721	0,306	1,596	% 23,3	% 96,8
uNGAL (ng/mg kre.)	0,668	0,531-0,805	0,024	1993,76	% 46,7	% 90,3
uTWEAK (ng/mg kre.)	0,627	0,486-0,768	0,089	2943,64	% 43,3	% 83,9

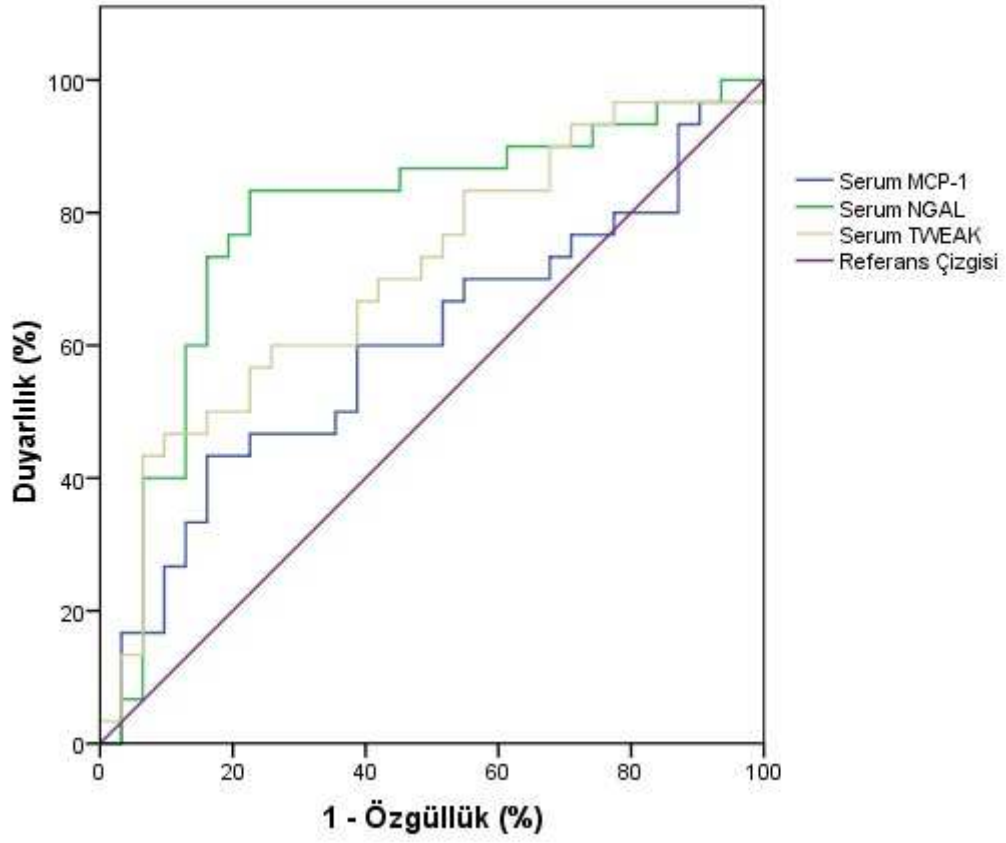
Tablo 14. Biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımıdaki tanısal değerleri.

Biyobelirteç	AUC	% 95 Güven Aralığı	P	Pozitiflik Sınır Değeri		
				Değer	Duyarlılık	Özgüllük
sMCP-1 (ng/l)	0,658	0,437-0,878	0,141	154,5	% 100	% 46,7
sNGAL (ng/ml)	0,587	0,372-0,802	0,419	509,73	% 93,3	% 40
sTWEAK (ng/ml)	0,796	0,622-0,969	0,006	1542,2	% 80	% 80

uMCP-1 (ng/l)	0,636	0,435-0,836	0,206	470,1	% 86,7	% 40
uNGAL (ng/ml)	0,582	0,368-0,797	0,443	988,6	% 66,7	% 66,7
uTWEAK (ng/ml)	0,627	0,421-0,832	0,237	1618,33	% 60	% 73,3
uMCP-1 (ng/mg kre.)	0,596	0,379-0,812	0,373	0,461	% 93,3	% 46,7
uNGAL (ng/mg kre.)	0,502	0,281-0,723	0,983	700,21	% 100	% 33,3
uTWEAK (ng/mg kre.)	0,578	0,365-0,790	0,468	1152,55	% 93,3	% 40

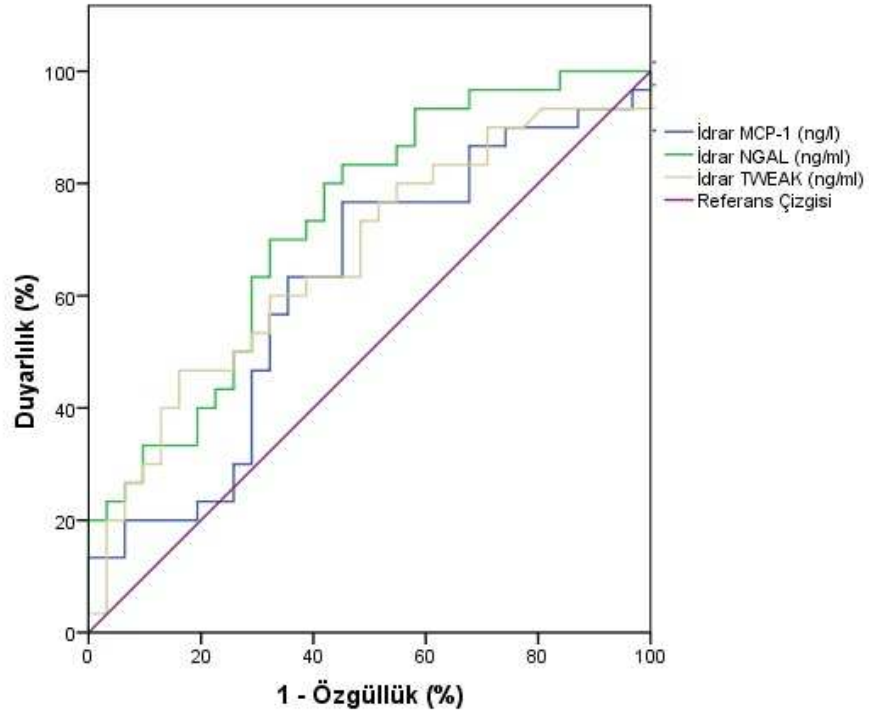
Tablo 15. Biyobelirteç düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımındaki tanısal değerleri.

Biyobelirteç	AUC	% 95 Güven Aralığı	P	Pozitiflik Sınır Değeri		
				Değer	Duyarlılık	Özgüllük
sMCP-1 (ng/l)	0,696	0,510-0,882	0,063	363,25	% 60	% 75
sNGAL (ng/ml)	0,892	0,767-1,000	<0,001	451,77	% 100	% 68,8
sTWEAK (ng/ml)	0,854	0,712-0,996	0,001	1570,4	% 80	% 87,5
uMCP-1 (ng/l)	0,667	0,474-0,859	0,114	374,62	% 100	% 31,3
uNGAL (ng/ml)	0,729	0,548-0,911	0,030	797,6	% 93,3	% 50
uTWEAK (ng/ml)	0,683	0,490-0,876	0,082	1301,67	% 73,3	% 62,5
uMCP-1 (ng/mg kre.)	0,517	0,302-0,732	0,874	1,688	% 20	% 100
uNGAL (ng/mg kre.)	0,621	0,418-0,824	0,252	694,76	% 100	% 31,3
uTWEAK (ng/mg kre.)	0,621	0,421-0,821	0,252	4592,48	% 26,7	% 100

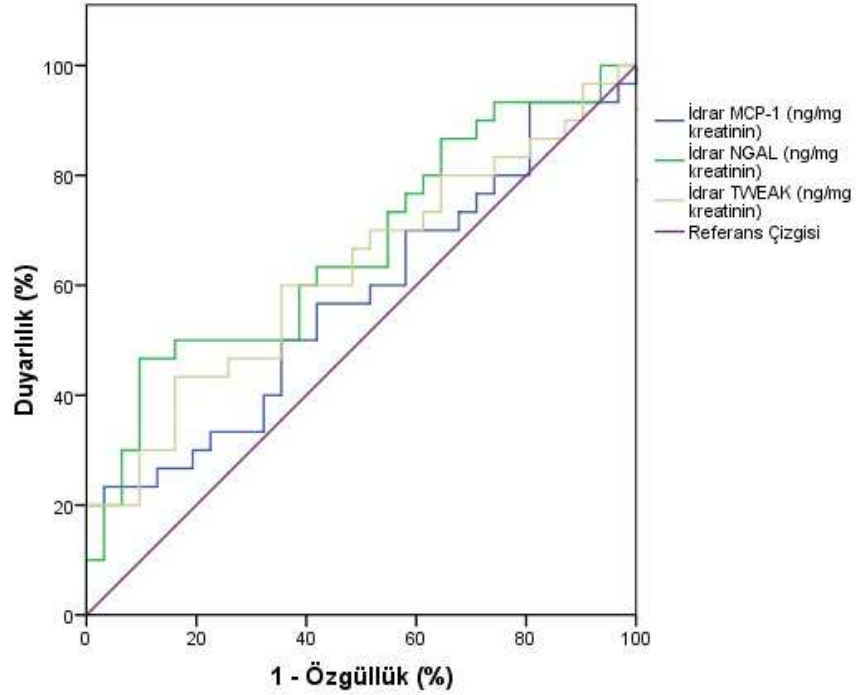


Şekil 23. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin aktif SLE ile inaktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.

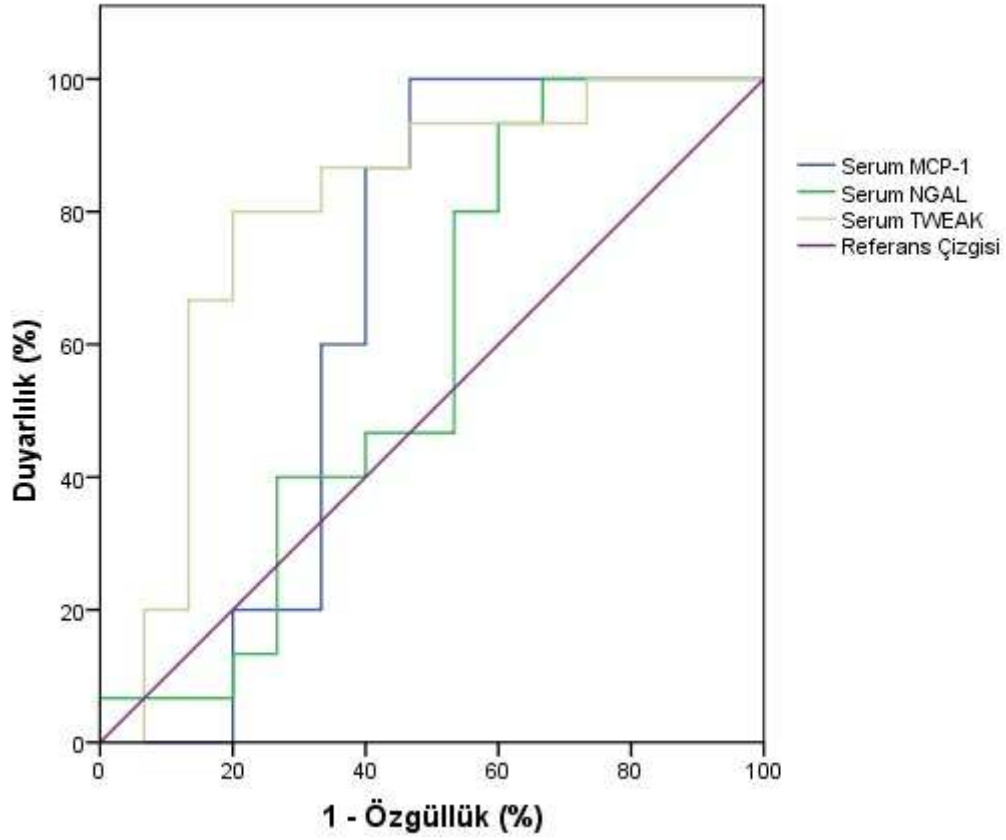
(a)



(b)

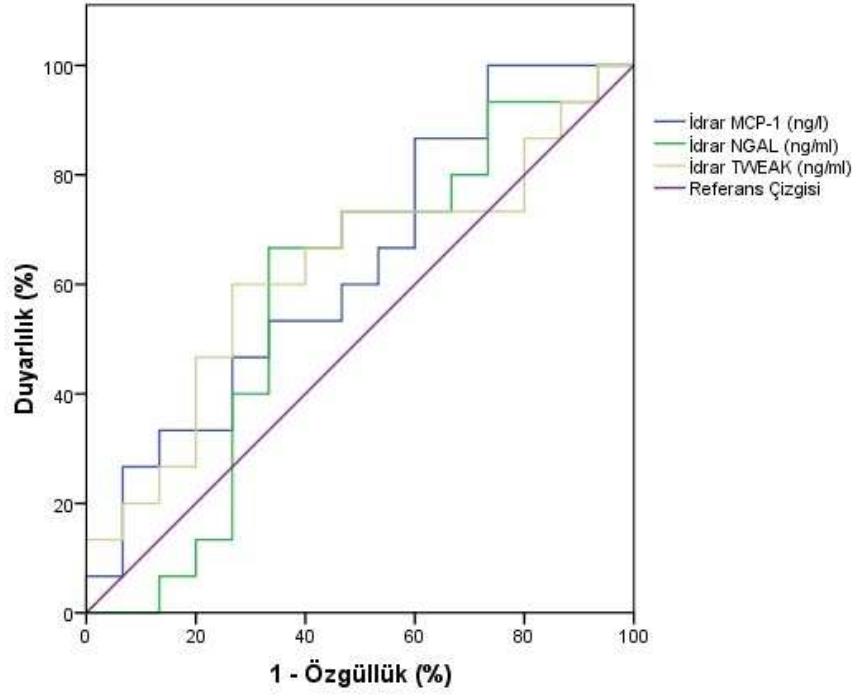


Şekil 24. (a) İdrar TWEAK (ng/ml), MCP-1 (ng/l), NGAL (ng/ml), **(b)** TWEAK (ng/mg kre.), MCP-1 (ng/mg kre.) ve NGAL (ng/mg kre.) düzeylerinin aktif SLE ile inaktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.

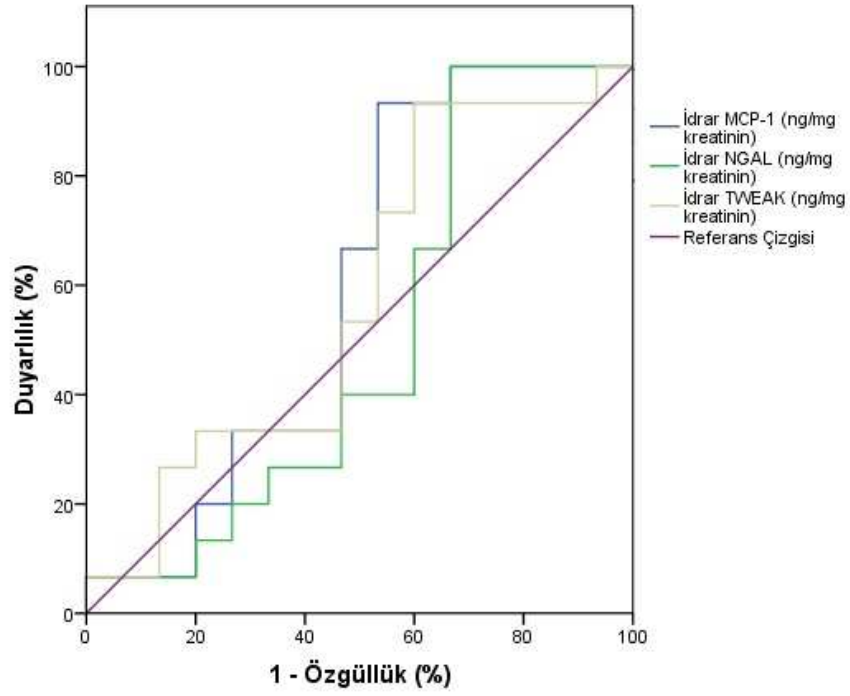


Şekil 25. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.

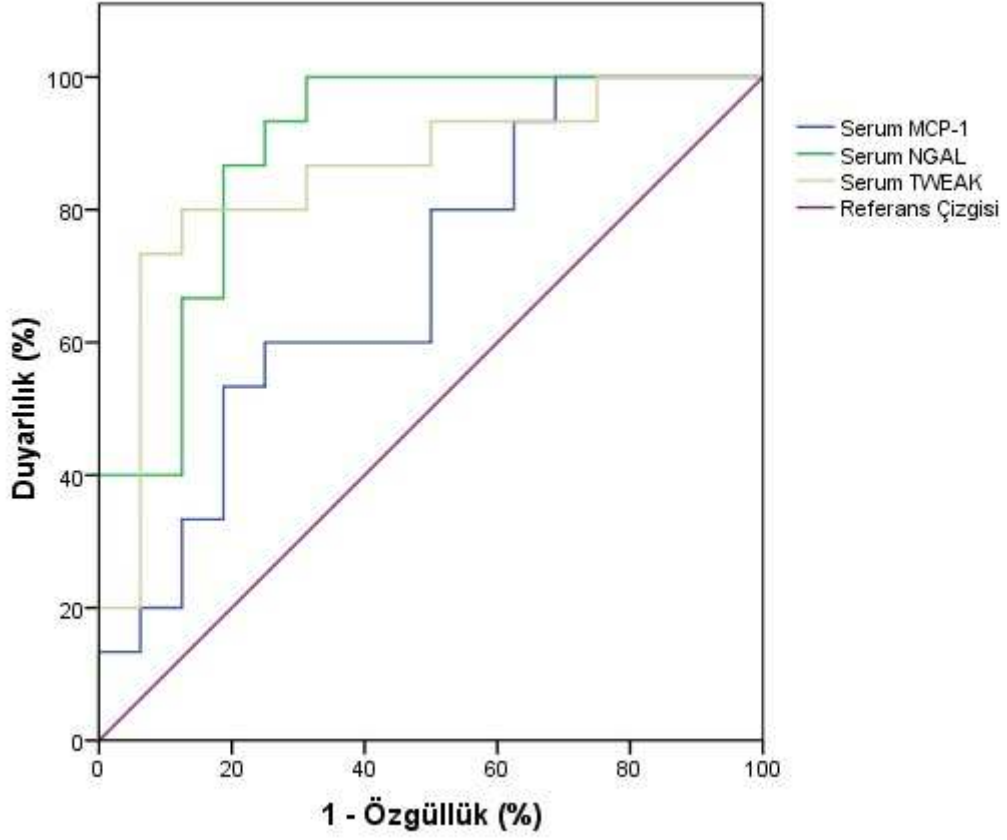
(a)



(b)

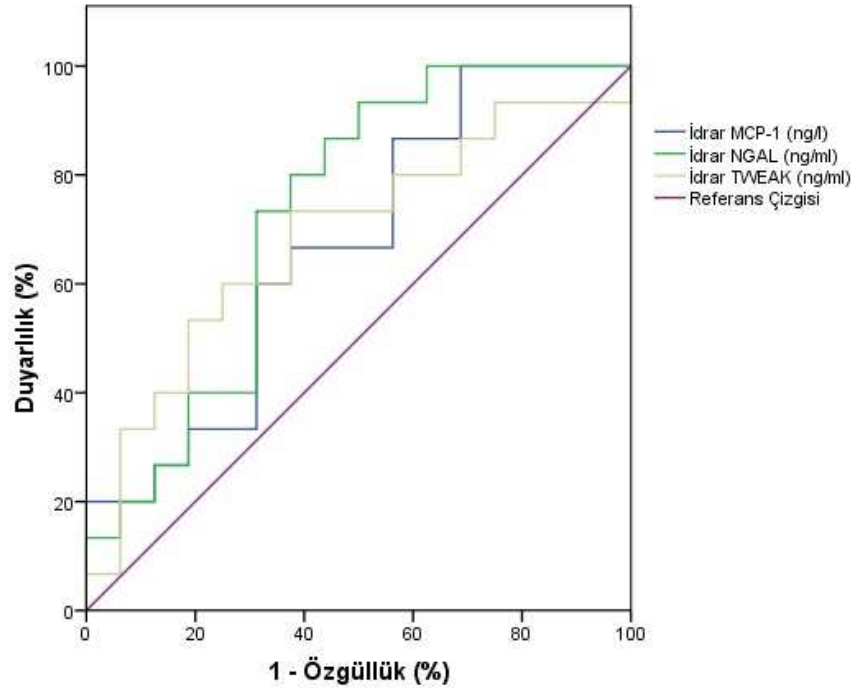


Şekil 26. (a) İdrar TWEAK (ng/ml), MCP-1 (ng/l), NGAL (ng/ml), **(b)** TWEAK (ng/mg kre.), MCP-1 (ng/mg kre.) ve NGAL (ng/mg kre.) düzeylerinin aktif LN ile non-renal aktif SLE hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.

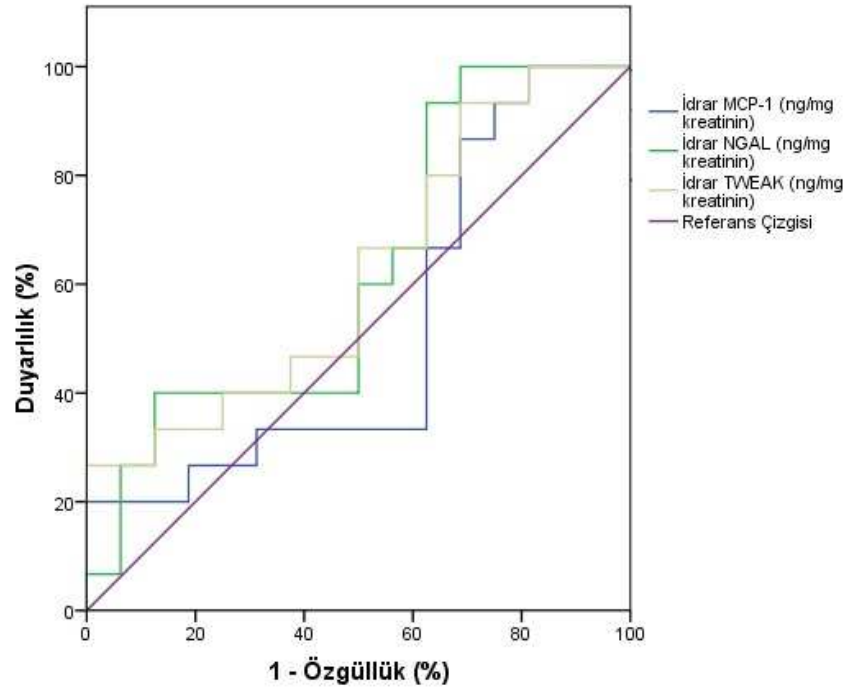


Şekil 27. Serum TWEAK, MCP-1 ve NGAL düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.

(a)



(b)



Şekil 28. (a) İdrar TWEAK (ng/ml), MCP-1 (ng/l), NGAL (ng/ml), **(b)** TWEAK (ng/mg kre.), MCP-1 (ng/mg kre.) ve NGAL (ng/mg kre.) düzeylerinin aktif LN ile inaktif LN hastalarının ayırımındaki tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi.

VI. TARTIŞMA

SLE immün komplekslerin, kompleman sisteminin, otoreaktif T ve B hücrelerinin aktivasyonu ve sitokin ile kemokinlerin aşırı ekspresyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (7). Hastalığın prognostik açıdan en önemli tutulumu olan nefritin aktivitesinin değerlendirilmesinde proteinürinin, aktif idrar sedimentinin ve serum kreatinin düzeyinin yeterliliği sorgulanmaktadır (77). Ayrıca, kompleman seviyeleri, anti-dsDNA antikoru gibi immünolojik belirteçlerin aktif LN'yi tanımadaki duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (78, 79). SLE ve özellikle LN için spesifik biyobelirteçlerin eksikliği yeni arayışları tetiklemiştir (78). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesinde ve spesifik organ tutulumlarında sitokinlerin ve kemokinlerin rollerine odaklanılmıştır (107). SLE ile ilişkilendirilen moleküller içinde ise TWEAK, MCP-1 ve NGAL, SLE ve özellikle LN aktivitesinin belirlenebilmesi için yeni biyobelirteç adayları olarak ön plana çıkmaktadır (9, 27, 34). Biz de bu çalışmamızda TWEAK ve NGAL'in serum ve idrar seviyelerinin aktif SLE hastalarını inaktif hastalardan, aktif LN alt grubunu ise inaktif LN alt grubundan ayırt etmede başarılı oldukları; ancak MCP-1'in her iki ayırmada da başarılı olmadığı sonucuna ulaştık. Serum TWEAK haricinde bu biyobelirteçler aktif LN hastalarının non-renal aktiviteye sahip SLE ya da renal aktif AAV hastalarından ayırt edilmesinde faydalı değildi; ancak serum TWEAK aktif LN alt grubunun non-renal aktif SLE alt grubundan ayırmada başarılıydı. Tüm biyobelirteç düzeyleri aktif hastalarda sağlıklı gönüllülere göre belirgin olarak daha yüksek bulundu.

SLE hastalarında TWEAK, MCP-1 ve NGAL ile ilgili son 10 yılda yapılan çalışmaların en önemlileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Schwartz ve ark. 2009'da yayınladıkları çalışmada idrar TWEAK düzeylerinin aktif LN'yi ayırmada başarılı olduğunu göstermiş (27), 2011'de El-Shehaby ve ark. idrar TWEAK ve MCP-1 için benzer sonuçlara ulaşmıştır (28). 2016'da Choe ve ark. ise daha farklı sonuçlar elde etmiştir: MCP-1'in serum ve idrar seviyeleri LN için ayırt ettirici bulunmamış, TWEAK'in serum seviyelerinin önem arz ettiği görülmüştür (7). Fare ve insan böbrek hücreleriyle yapılan çalışmalarda, bu hücrelerin Fn14 ekspresyonu gösterdikleri ve TWEAK ile uyarılmaya LN'de önemli rol oynayan sitokin ve kemokinlerin seviyesinde artışla cevap verdikleri gösterilmiştir (24, 25). Bu moleküllerden biri de MCP-1'dir (24). Çalışmamızda TWEAK'in hem aktif SLE hastalarının inaktif SLE hastalarından hem de aktif LN alt grubunun inaktif LN alt grubundan ayırt edilmesinde başarılı olmasına karşın MCP-1'in iki hususta da başarılı olmaması, TWEAK'in inflamatuvar yolakta hiyerarşik olarak daha üstte yer almasına rağmen 'downstream'de bulunan MCP-1'in yüksek

saptanmaması ELISA dışı farklı yöntemlerle doğrulanması gereken bir bulgudur. Ayrıca bu çalışmada TWEAK'ın serum seviyelerinin diğer biyobelirteçlerden farklı olarak aktif LN hastalarının non-renal aktiviteye sahip SLE hastalarından ayırt edilmesinde kullanılabileceği bulgusuna ulaştık. Bu sonuç da TWEAK'ın renal inflamatuvar süreçteki düzenleyiciliğiyle ilişkili olarak değerlendirilebilir.

Demir transportunda görev alan bir glikoprotein olan NGAL, TWEAK ile MCP-1'den daha farklı yollar üzerinden SLE ve LN patogenezinde yer almaktadır (6, 97); özellikle renal patolojiler halinde artabileceği bildirilmiştir (15, 16, 98-100). Torres-Salido ve ark. 2014'te yayınladıkları çalışmada idrar NGAL düzeylerinin aktif LN'de arttığını göstermiş (38), El Shahawy ve ark. da yakın dönemdeki çalışmalarında idrar NGAL düzeylerinin bu özelliğinin yanı sıra tüm SLE hastalarında serum NGAL düzeylerinde artış olduğunu ortaya koymuştur (34). Kiani ve ark. ise idrar NGAL düzeylerinin aktivite ayırımında fayda sağlamadığı yönünde bulgulara ulaşmıştır (40). Çalışmamızda serum ve idrar NGAL düzeylerinin aktif SLE hastalarını inaktif hastalardan, aktif LN alt grubunu ise inaktif LN alt grubundan ayırt etmede başarılı olduğu sonucunu elde ettik. Bulgularımız, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla bu yönden genel olarak uyum göstermektedir.

Bulgularımıza göre serum TWEAK düzeyleri dışında idrar TWEAK ile serum ve idrar NGAL düzeyleri aktif LN'yi non-renal aktiviteye sahip SLE hastalarından ayırmada başarılı değildir. Bu sonuçlara göre ilgili biyobelirteçlerin lupus aktivitesinin belirlenmesinde değerli oldukları, ancak renal aktiviteye özgü olmadıkları ve genel hastalık aktivitesini yansıttıkları sonucuna varılabilir. Korelasyon analizleri de bu hipotezi desteklemektedir: TWEAK ve NGAL düzeylerinin SLEDAI ile korelasyonları renal SLEDAI ile korelasyonlarına oranla genel olarak daha güçlü bulunmuştur (SLEDAI için sTWEAK: $r=0,400$ ve $p=0,001$; uTWEAK: $r=0,346$ ve $p=0,006$; sNGAL: $r=0,579$ ve $p<0,001$; uNGAL: $r=0,388$ ve $p=0,002$) (Renal SLEDAI için sTWEAK: $r=0,488$ ve $p<0,001$; uTWEAK: $r=0,339$ ve $p=0,007$; sNGAL: $r=0,431$ ve $p=0,001$; uNGAL: $r=0,313$ ve $p=0,014$).

Bu çalışmayı literatürdeki benzerlerinden ayıran en önemli noktalardan biri renal aktif AAV hastalarının kontrol grubu olarak seçilmesi yoluyla biyobelirteçlerin SLE için özgüllüğünün sınanmasıdır. Literatür incelendiğinde yalnızca Gomez-Puerta ve arkadaşlarının 2018'de yayınladıkları çalışmalarında primer glomerülonefritlerden oluşan bir kontrol grubuna sahip olduğu izlenmektedir (6), ancak AAV gibi ciddi bir inflamasyon seviyesine sahip kontrol grubunun bugüne kadar kullanıldığı görülmemiştir. AAV hastalarının ortalama BVAS skorunun $16,3\pm4,5$, renal BVAS skorunun ise $11,8\pm0,5$ olması bu grubun hastalık aktivitesinin ağırlığını yansıtmaktadır. Tüm biyobelirteçlerin serum ve idrar düzeyleri aktif

LN ile renal aktif AAV grupları arasında anlamlı bir fark göstermemektedir. Ulaştığımız bu bulgu, bu biyobelirteçlerin SLE ve LN için özgül olmadığı hipotezini güçlendirmektedir. Buradaki sınırlama, AAV hastalarında medyan kreatinin düzeylerinin 4,15 (1,88-5,55) mg/dl, medyan eGFR'nin ise 13,6 (7,9-32,4) ml/dk/1,73 m² olmasıdır ($p<0,001$). Aktif LN ile kıyaslandığında bu düzeyler hayli yüksek olsa da, AAV hastalarında nefritin genel olarak ciddi akut böbrek hasarı ile ortaya çıkması beklenen bir özelliktir. Renal fonksiyonların görece iyi olduğu olgularla karşılaşmak hayli zordur (108).

TWEAK ve NGAL'in idrar seviyeleri ng/ml olarak değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlara ulaşılmış, ancak idrar kreatinin düzeyleri kullanılarak normalizasyon yapıldığında (ng/mg kreatinin) bu anlamlılığın ortadan kaybolduğu görülmüştür. İdrar kreatinin değerlerine oranlanan biyobelirteç düzeylerinin SLEDAI ve renal SLEDAI ile korelasyonları, orijinal değerlere (ng/ml) göre daha düşük bulunmuştur (SLEDAI için uTWEAK (ng/ml): $r=0,346$ ve $p=0,006$; uTWEAK (ng/mg kre.): $r=0,292$ ve $p=0,022$; uNGAL (ng/ml): $r=0,388$ ve $p=0,002$; uNGAL (ng/mg kre.): $r=0,276$ ve $p=0,031$) (Renal SLEDAI için uTWEAK (ng/ml): $r=0,339$ ve $p=0,007$; uTWEAK (ng/mg kre.): $r=0,224$ ve $p=0,083$; uNGAL (ng/ml): $r=0,313$ ve $p=0,014$; uNGAL (ng/mg kre.): $r=0,160$ ve $p=0,218$). Benzer sonuçlara Satirapoj ve ark. gibi farklı ekipler de ulaşmıştır (14). Çalışmalarda idrar kreatinini ile normalizasyon, idrar kreatinin ekskresyonunun bireyler arasında sabit olduğu varsayımına dayanılarak yapılmaktadır. İdrar kreatinin ekskresyonu, glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyondan etkilenen dinamik bir süreçtir (14, 109, 110). Bu nedenle, özellikle çeşitli düzeylerde renal hasar gelişmiş olan hastalar başta olmak üzere farklı bireylerde idrar kreatinin ile normalizasyon uygun bir değerlendirme biçimi olmayabilir.

Serum TWEAK ve özellikle NGAL düzeylerinin proteinüri ile korele olduğu izlenmektedir (sTWEAK: $r=0,451$ ve $p=0,011$; sNGAL: $r=0,566$ ve $p=0,001$). İdrar TWEAK düzeyi anlamlı bir korelasyon sergilemezken ($r=0,290$ ve $p=0,114$) NGAL düzeyinin pozitif bir korelasyona sahip olduğu görülmektedir ($r=0,409$ ve $p=0,022$). Özellikle serum düzeylerinin proteinüri ile korelasyonlarının hastalık aktivitesini yansıtma ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Biyobelirteçlerin eGFR ile ilişkileri incelendiğinde ise, serum ve idrar NGAL düzeylerinin anlamlı bir korelasyon göstermediği (sNGAL: $r=0,194$ ve $p=0,133$; uNGAL: $r=-0,206$ ve $p=0,112$), yalnızca idrar TWEAK düzeyinin düşük bir korelasyona sahip olduğu (sTWEAK: $r=0,228$ ve $p=0,077$; uTWEAK: $r=-0,262$ ve $p=0,041$) izlenmektedir. Bu bulgu biyobelirteç düzeylerinin ön planda böbrek yetersizliğinden ziyade hastalık aktivitesini yansıttığı düşündürmektedir ve farklı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur (27, 28, 33, 79). ROC eğrileri incelendiğinde de, serum ve idrar TWEAK ve

NGAL düzeylerinin aktif SLE hastalarının inaktiflerden ve aktif LN alt grubunun inaktif LN alt grubundan ayırt edilmesinde tanısal değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. AUC değerleri ağırlıklı olarak $>0,7$ seviyesinde izlenmektedir, yine son çalışmalarda yer alan tanısal değerleri doğrular niteliktedir (6, 7, 27, 28, 34).

Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar bulunmaktadır. İlk olarak, bu çalışma tek merkezde gerçekleştirilmiş ve kesitsel olarak tasarlanmıştır. Longitudinal bir tasarıma sahip olmaması, takip süresi içermemesi nedeniyle bu biyobelirteçlerin remisyonu öngörüp öngöremeyeceği tayin edilememiştir. Çok merkezli, uzun takip süreleri içeren çalışmalara gereksinim mevcuttur. İkinci olarak, biyobelirteç düzeyleri ELISA ile çalışılmıştır. Farklı analiz yöntemleri kullanılarak da bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

İyi seçilmiş kontrol gruplarının varlığı çalışmamızın en güçlü yönünü oluşturmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, çalışmamız renal aktif AAV hastalarından oluşan bir kontrol grubunu içeren bu alandaki ilk çalışmadır. Seçkin bir SLE kohortundan köken alması ve yeterli sayıda aktif hasta ($n=30$) içermesi de öne çıkan diğer güçlü noktalaradır.

VII. SONUÇLAR

Serum ve idrar TWEAK ve NGAL düzeyleri, SLE’de renal ve non-renal hastalık aktivitesini inaktif hastalıktan ayırabilen önemli biyobelirteçlerdir. Ancak bu biyobelirteçlerin SLE için spesifik olmadıkları, renal aktiviteye sahip AAV hastalarında da yükseldikleri belirlenmiştir. İdrar TWEAK, serum ve idrar NGAL düzeyleri aktif LN hastalarını böbrek dışı aktiviteye sahip SLE hastalarından ayırmada başarılı bulunmamıştır, ancak serum TWEAK düzeyi renal aktiviteyi non-renal aktiviteden ayırt edebilmektedir. MCP-1 aktif-inaktif ve renal-renal dışı aktif hasta ayırımı konusunda yol gösterici değildir. Sonuç olarak TWEAK ve NGAL genel olarak SLE hastalık aktivitesini iyi yansıtmakta, özellikle serum TWEAK düzeyleri renal aktivite ile pozitif bir ilişki sergilemektedir. Ancak bulgularımızın ELISA dışı yöntemler de kullanılarak longitudinal örneklemelerin de dahil edildiği daha çok sayıda hastada doğrulanması gerekmektedir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39.
2. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:638413.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
4. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i32-i45.
5. Pineiro GJ, Arrizabalaga P, Sole M, Abellana RM, Espinosa G, Cervera R. Repeated renal biopsy - a predictive tool to assess the probability of renal flare in lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 2016;44(6):439-46.
6. Gomez-Puerta JA, Ortiz-Reyes B, Urrego T, Vanegas-Garcia AL, Munoz CH, Gonzalez LA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and monocyte chemoattractant protein 1 as biomarkers for lupus nephritis in Colombian SLE patients. *Lupus*. 2018;27(4):637-46.
7. Choe JY, Kim SK. Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res*. 2016;65(6):479-88.
8. 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.
9. Abujam B, Cheekatla C, Aggarwal A. Urinary CXCL-10/IP-10 and MCP-1 as markers to assess activity of lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(6):614-23.
10. Zoja C, Liu XH, Donadelli R, Abbate M, Testa D, Corna D, et al. Renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus autoimmune mice. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):720-9.
11. Tesch GH, Maifert S, Schwarting A, Rollins BJ, Kelley VR. Monocyte chemoattractant protein 1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Exp Med*. 1999;190(12):1813-24.

12. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):129-69.
13. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23.
14. Satirapoj B, Kitiyakara C, Leelahavanichkul A, Avihingsanon Y, Supasynhdh O. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict renal response after induction therapy in active lupus nephritis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):263.
15. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.
16. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24(3):307-15.
17. Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, An WS, Han JY. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease. *Diabetes Metab J*. 2012;36(4):307-13.
18. Sirisopha A, Vanavanan S, Chittamma A, Phakdeekitcharoen B, Thakkinstian A, Lertrit A, et al. Effects of therapy on urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in nondiabetic glomerular diseases with proteinuria. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4904502.
19. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2577-84.
20. Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(3-4):241-9.
21. Ortiz A, Sanz AB, Munoz Garcia B, Moreno JA, Sanchez Nino MD, Martin-Ventura JL, et al. Considering TWEAK as a target for therapy in renal and vascular injury. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(3):251-8.
22. Reyes-Martinez F, Perez-Navarro M, Rodriguez-Matias A, Soto-Abraham V, Gutierrez-Reyes G, Medina-Avila Z, et al. Assessment of urinary TWEAK levels

- in Mexican patients with untreated lupus nephritis: An exploratory study. *Nefrologia*. 2018;38(2):152-60.
23. Schwartz N, Michaelson JS, Putterman C. Lipocalin-2, TWEAK, and other cytokines as urinary biomarkers for lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:265-74.
 24. Campbell S, Burkly LC, Gao HX, Berman JW, Su L, Browning B, et al. Proinflammatory effects of TWEAK/Fn14 interactions in glomerular mesangial cells. *J Immunol*. 2006;176(3):1889-98.
 25. Gao HX, Campbell SR, Burkly LC, Jakubowski A, Jarchum I, Banas B, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. *Cytokine*. 2009;46(1):24-35.
 26. Kaplan MJ, Lewis EE, Shelden EA, Somers E, Pavlic R, McCune WJ, et al. The apoptotic ligands TRAIL, TWEAK, and Fas ligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. *J Immunol*. 2002;169(10):6020-9.
 27. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R143.
 28. El-Shehaby A, Darweesh H, El-Khatib M, Momtaz M, Marzouk S, El-Shaarawy N, et al. Correlations of urinary biomarkers, TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), osteoprotegerin (OPG), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 with lupus nephritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):848-56.
 29. Xuejing Z, Jiazhen T, Jun L, Xiangqing X, Shuguang Y, Fuyou L. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:359647.
 30. Gupta R, Yadav A, Aggarwal A. Longitudinal assessment of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis as a biomarker of disease activity. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2707-14.
 31. Zivkovic V, Cvetkovic T, Mitic B, Stamenkovic B, Stojanovic S, Radovanovic-Dinic B, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of systemic lupus erythematosus: an observational study. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):1003-8.
 32. Sun F, Teng J, Yu P, Li W, Chang J, Xu H. Involvement of TWEAK and the NF-kappaB signaling pathway in lupus nephritis. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2611-9.

33. Salem MN, Taha HA, Abd El-Fattah El-Feqi M, Eesa NN, Mohamed RA. Urinary TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) as a biomarker of lupus nephritis. *Z Rheumatol*. 2018;77(1):71-7.
34. El Shahawy MS, Hemida MH, Abdel-Hafez HA, El-Baz TZ, Lotfy AM, Emran TM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for disease activity in lupus nephritis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018:1-5.
35. Dong X, Zheng Z, Luo X, Ding J, Li Y, Li Z, et al. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0343.
36. Landolt-Marticorena C, Prokopec SD, Morrison S, Noamani B, Bonilla D, Reich H, et al. A discrete cluster of urinary biomarkers discriminates between active systemic lupus erythematosus patients with and without glomerulonephritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):218.
37. Susianti H, Iriane VM, Dharmanata S, Handono K, Widijanti A, Gunawan A, et al. Analysis of urinary TGF-beta1, MCP-1, NGAL, and IL-17 as biomarkers for lupus nephritis. *Pathophysiology*. 2015;22(1):65-71.
38. Torres-Salido MT, Cortes-Hernandez J, Vidal X, Pedrosa A, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1740-9.
39. Singh RG, Usha, Rathore SS, Behura SK, Singh NK. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare. *Lupus*. 2012;21(11):1214-8.
40. Kiani AN, Wu T, Fang H, Zhou XJ, Ahn CW, Magder LS, et al. Urinary vascular cell adhesion molecule, but not neutrophil gelatinase-associated lipocalin, is associated with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1231-7.
41. Barbado J, Martin D, Vega L, Almansa R, Goncalves L, Nocito M, et al. MCP-1 in urine as biomarker of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*. 2012;60(2):583-6.
42. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):960-71.

43. Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. History of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:1-6.
44. Rhodes B, Gordon C. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:45-62.
45. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2015:2124-34.
46. Gordon C, Lim SS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:23-43.
47. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:321359.
48. Lloyd P, Doaty S, Hahn BH. Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:7-22.
49. Deng Y, Tsao BP. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5):482-92.
50. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Diseases of the immune system. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2015:185-264.
51. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:419029.
52. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-21.
53. Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2014;154(1):1-12.
54. Sang A, Zheng YY, Morel L. Contributions of B cells to lupus pathogenesis. *Mol Immunol*. 2014;62(2):329-38.
55. Pisetsky DS. Standardization of anti-DNA antibody assays. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):420-4.
56. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(3):171-84.

57. Aringer M, Gunther C, Lee-Kirsch MA. Innate immune processes in lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;147(3):216-22.
58. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012;189(6):2689-95.
59. Sahu R, Bethunaickan R, Singh S, Davidson A. Structure and function of renal macrophages and dendritic cells from lupus-prone mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1596-607.
60. Dooley MA. Lupus nephritis. In: Schur PH, Massarotti EM, eds. *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment*. New York, USA: Springer; 2012:141-52.
61. 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.
62. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
63. Simard JF, Costenbader KH. SLE epidemiology: epidemiologic subtypes and risk factors for development. In: Schur PH, Massarotti EM, eds. *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment*. New York, USA: Springer; 2012:1-12.
64. Petri M, Orbai AM, Alarcon 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.
65. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
66. Kalman RS, Wolf JL. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Schur PH, Massarotti EM, eds. *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment*. New York, USA: Springer; 2012:153-68.
67. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.
68. Massarotti EM, Schur PH. Diagnosing and monitoring lupus. In: Schur PH, Massarotti EM, eds. *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment*. New York, USA: Springer; 2012:27-39.

69. Isaacs A, Isenberg D. Laboratory tests and investigations. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:63-77.
70. Massarotti EM, Schur PH. The treatment of lupus: general principles. In: Schur PH, Massarotti EM, eds. *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment*. New York, USA: Springer; 2012:53-66.
71. 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.
72. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40.
73. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
74. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(suppl):2550-8.
75. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(2):377-9.
76. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809-13.
77. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):702-7.
78. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2048-65.
79. Schwartz N, Su L, Burkly LC, Mackay M, Aranow C, Kollaros M, et al. Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimmun*. 2006;27(4):242-50.

80. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):138-50.
81. Meighan-Mantha RL, Hsu DK, Guo Y, Brown SA, Feng SL, Peifley KA, et al. The mitogen-inducible Fn14 gene encodes a type I transmembrane protein that modulates fibroblast adhesion and migration. *J Biol Chem*. 1999;274(46):33166-76.
82. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, Lawrence D, LeBlanc H, Lee W, et al. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. *Cell*. 2005;123(5):931-44.
83. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity*. 2001;15(5):837-46.
84. Feng SL, Guo Y, Factor VM, Thorgeirsson SS, Bell DW, Testa JR, et al. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1253-61.
85. Campbell S, Michaelson J, Burkly L, Putterman C. The role of TWEAK/Fn14 in the pathogenesis of inflammation and systemic autoimmunity. *Front Biosci*. 2004;9:2273-84.
86. Molano A, Lakhani P, Aran A, Burkly LC, Michaelson JS, Putterman C. TWEAK stimulation of kidney resident cells in the pathogenesis of graft versus host induced lupus nephritis. *Immunol Lett*. 2009;125(2):119-28.
87. Morris SC, Cohen PL, Eisenberg RA. Experimental induction of systemic lupus erythematosus by recognition of foreign Ia. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;57(2):263-73.
88. Reap EA, Sobel ES, Jennette JC, Cohen PL, Eisenberg RA. Conventional B cells, not B1 cells, are the source of autoantibodies in chronic graft-versus-host disease. *J Immunol*. 1993;151(12):7316-23.
89. Zhao Z, Burkly LC, Campbell S, Schwartz N, Molano A, Choudhury A, et al. TWEAK/Fn14 interactions are instrumental in the pathogenesis of nephritis in the chronic graft-versus-host model of systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;179(11):7949-58.

90. Kaplan MJ, Ray D, Mo RR, Yung RL, Richardson BC. TRAIL (Apo2 ligand) and TWEAK (Apo3 ligand) mediate CD4⁺ T cell killing of antigen-presenting macrophages. *J Immunol.* 2000;164(6):2897-904.
91. Watson L, Beresford MW. Urine biomarkers in juvenile-onset SLE nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):363-74.
92. Chan RW, Lai FM, Li EK, Tam LS, Chow KM, Lai KB, et al. Intrarenal cytokine gene expression in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):886-92.
93. Matoba K, Kawanami D, Ishizawa S, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;402(4):725-30.
94. Tarabra E, Giunti S, Barutta F, Salvidio G, Burt D, Deferrari G, et al. Effect of the monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine receptor 2 system on nephrin expression in streptozotocin-treated mice and human cultured podocytes. *Diabetes.* 2009;58(9):2109-18.
95. Marks SD, Williams SJ, Tullus K, Sebire NJ. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 is predictive of poor renal prognosis in pediatric lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3521-6.
96. Dai C, Liu Z, Zhou H, Li L. Monocyte chemoattractant protein-1 expression in renal tissue is associated with monocyte recruitment and tubulo-interstitial lesions in patients with lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2001;114(8):864-8.
97. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell.* 2002;10(5):1045-56.
98. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3073-82.
99. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(4):419-28.
100. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(6):856-63.

101. Pitashny M, Schwartz N, Qing X, Hojaili B, Aranow C, Mackay M, et al. Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1894-903.
102. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):902-6.
103. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
104. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32.
105. 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.
106. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA.* 1997;277(11):925-6.
107. Davis LS, Hutcheson J, Mohan C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):781-9.
108. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupperecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004;19(6):1403-11.
109. Tang KW, Toh QC, Teo BW. Normalisation of urinary biomarkers to creatinine for clinical practice and research--when and why. *Singapore Med J.* 2015;56(1):7-10.
110. Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2010;78(5):486-94.

FİNANSAL DESTEK

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2017-24738) ve Türkiye Romatoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.



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

**Lupus Nefritinde Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL
Seviyelerinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın.....

“Lupus Nefritinde Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin Hastalık Aktivitesiyle 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 ve idrar örnekleri toplanacak, varsa kayıtlı böbrek biyopsisi sonuçları yeniden değerlendirilecektir. Tek merkezden (İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi) kontrol grubu da dahil olmak üzere toplam 120 hasta çalışmaya alınacaktır.

Araştırmada hastaların serum ve idrar 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

Doç. Dr. Bahar Artım Esen

İmza

Dr. Şafak Mirioğlu

İmza

Doç. Dr. Halil Yazıcı

İmza

Doç. 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

ÖZ GEÇMİŞ

Dr. Şafak Mirioğlu

smirioglu@gmail.com | Çapa - Fatih, İstanbul

EĞİTİM

2014 – ...	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi, İç Hastalıkları
2007 – 2013	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Doktorluğu (3.88/4.00 ortalama, dönem üçüncülüğü ile mezuniyet)
2003 – 2007	Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi (İstanbul) (98.54/100 ortalama, dönem ikinciliği ile mezuniyet)
2000 – 2003	Kartal Kutlu Aktaş İlköğretim Okulu (İstanbul) (4.99/5 ortalama ile mezuniyet)
1996 – 2000	Kartal Hacı İsmail Gündoğdu İlköğretim Okulu (İstanbul)

İŞ DENEYİMİ

2014 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

ÖDÜLLER

2017 3-6 Haziran 2017 tarihlerinde İspanya, Madrid’de düzenlenen 54. ERA-EDTA Kongresi için seyahat bursu ve ücretsiz katılım hakkı. Ödül genç araştırmacılar (<40 yaş) tarafından sunulan en iyi 90 çalışmanın sahiplerine verildi. “*C3 deposition may implicate disease progression in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis*” başlıklı çalışma ile bu ödüle ulaşıldı.

2007 Üniversiteye giriş sınavında (ÖSS) üç puan türünde Türkiye birinciliği.

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

2017 – 2018 Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi
Lupus Nefritinde Serum ve İdrar TWEAK, MCP-1 ve NGAL Seviyelerinin Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı – Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar Artım Esen

Destek: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2017-24738) ve Türkiye Romatoloji Derneği.

2017

Araştırma Görevlisi

Primer fokal segmental glomerüloskleroza olan hastalarda hastalık progresyonunun öngörücüleri (ClinicalTrials.gov, NCT03126201)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı – Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Yaşar Çalışkan

2017

Araştırma Görevlisi

Proton pompa inhibitörlerinin böbrek nakli alıcıları üzerindeki etkileri (ClinicalTrials.gov, NCT03123796)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı – Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Yaşar Çalışkan

2016

Araştırma Görevlisi

Böbrek naklinden sonra nüks eden primer glomerüloonefritler: Allograft ve hasta üzerindeki etkiler (ClinicalTrials.gov, NCT02700516)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı – Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Yaşar Çalışkan

2016

Araştırma Görevlisi

Böbrek naklinden sonra nüks eden AA amiloidoz: Allograft sürvisi üzerindeki etkiler (ClinicalTrials.gov, NCT02704065)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı – Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Yaşar Çalışkan

YAYINLAR

Mirioglu S, Caliskan Y, Goksoy Y, Gulcicek S, Ozluk Y, Sarihan I, Seyahi N, Kilicaslan I, Turkmen A, Sever MS. Recurrent and *de novo* glomerulonephritis following renal transplantation: Higher rates of rejection and lower graft survival. *Int Urol Nephrol* 2017; 49(12): 2265-72. doi: 10.1007/s11255-017-1719-3. Epub 2017 Oct 16.

Mirioglu S, Cavus B, Iliaz R, Besisik F. Diffuse cavernous hemangioma of the colon. *Acta Gastroenterol Belg* 2016; 79(3): 393-4.

ULUSLARARASI KONGRELERDE YER ALAN SÖZLÜ VE POSTER BİLDİRİLER

Mirioglu S, Dirim AB, Istemihan Z, Akyildiz A, Ucar AR, Ozluk Y, Turkmen A, Caliskan Y. “C3 deposition may implicate disease progression in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii140-1 (*Seyahat bursu: Genç yazarlar tarafından sunulan en iyi çalışmalar*) (*Tartışmalı poster*).

Mirioglu S, Istemihan Z, Ucar AR, Dirim AB, Akgul S, Caliskan Y. “Genotyping for personalized medicine in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii507 (*Poster*).

Uludag O, Mirioglu S, Dirim AB, Akardere OF, Akyildiz A, Sever MS, Caliskan Y. “Effects of proton pump inhibitors on kidney transplant recipients”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii144-5 (Poster).

Torun ES, Sarihan I, Mirioglu S, Akgul S, Temurhan S, Yildiz A, Turkmen A, Caliskan Y. “Genetic predictors of renal survival in alternative complement pathway associated glomerulopathies”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii501 (Poster).

Torun ES, Tiryaki TO, Ucar AR, Mirioglu S, Akgul S, Temurhan S, Sever MS, Caliskan Y. “Complement gene variants determine the risk of progression to kidney failure in C3 glomerulopathy”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii146 (Poster).

Ucar AR, Yegit O, Cebeci E, Yildiz A, Mirioglu S, Demir E, Ozturk S, Turkmen A, Caliskan Y. “Predictors of renal survival in patients with idiopathic membranous nephropathy”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii148-9. (Poster).

Uludag O, Tiryaki TO, Akgul S, Temurhan S, Torun ES, Mirioglu S, Artan AS, Sever MS, Caliskan YK. “The role of HLA loci in the pathogenesis of IgA nephropathy”, 54th ERA-EDTA Congress, Madrid/Spain, June 3-6, 2017. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii730 (Poster).

Caliskan Y, Gulcicek S, Goksoy Y, Mirioglu S, Sarihan I, Demir E, Seyahi N, Altiparmak MR, Sever MS. “Recurrent glomerular diseases and allograft rejection”, 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna/Austria, May 21-24, 2016. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (suppl 1): i570-1 (Poster).

Sarihan I, Senates B, Mirioglu S, Seyahi N, Basturk T, Yildiz A, Altiparmak MR, Caliskan Y, Sever MS. “Recurrent AA amyloidosis after renal transplantation: Effects on allograft survival”, 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna/Austria, May 21-24, 2016. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (suppl 1): i326 (Poster).

ULUSAL KONGRELERDE YER ALAN SÖZLÜ VE POSTER BİLDİRİLER

Mirioğlu Ş, İstemihan Z, Şahin E, Aksoy E, Demir E, Usta Akgül S, Kaymakoğlu S, Yazıcı H, Türkmen A, Sever MŞ. “Böbrek nakli alıcılarında direkt etkili antivirallerle HCV tedavisi”, 34. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Antalya/Türkiye, 18-22 Ekim 2017. *Turk Neph Dial Transplant* 2017; 26(3) (suppl 1): 35 (Sözlü bildiri).

Uludağ Ö, Akyıldız A, Saçlı Alimoğlu FS, Uçar AR, Mirioğlu Ş, Çalışkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Sever MŞ. “Dirençli idiyopatik membranöz nefropatide rituksimab kullanımı”, 34. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Antalya/Türkiye, 18-22 Ekim 2017 *Turk Neph Dial Transplant* 2017; 26(3) (suppl 1): 7 (Sözlü bildiri).

Çakmak R, Hacışahinoğulları H, Mirioğlu Ş, Gül N, Kubat Üzümlü A, Aral F, Tanakol R. “Osteoporoz ayırıcı tanısında alkale fosfatazın önemi”, 39. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, Antalya/Türkiye, 3-7 Mayıs 2017 (Poster).

Dirim AB, Mirioğlu Ş, Çavuş B, İliaz R, Yılmazbayhan D, Akyüz F, Kaymakoğlu S. “Olgu sunumu: İmmünokompetan hastada dissemine tüberküloz lenfadenopatisi”, 32. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Antalya/Türkiye, 25-29 Kasım 2015. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26 (suppl 1): 94 (Poster).

DİĞER

2015 – 2016

Cytokine Signalling Forum’da çevirmenlik (cytokinesignalling.com)

Romatoloji ve immünoloji alanlarındaki son yayınları özetleyen PowerPoint sunularının İngilizce’den Türkçe’ye tercümesi.

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Tarihi: 26 Aralık 1989.

