

Sistemik Lupus Eritematozus Ve Romatoid Artrit'li Hastalarda Antinükleer Antikor Ve Kompleman Düzeyleri

Dürdal ERSOZ
Şemsettin USTAÇELEBİ
Ekrem GÜLMEZOĞLU

THE LEVELS OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES
AND COMPLEMENT IN SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID
ARTHRITIS PATIENTS

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi: 20 Ağustos 1985

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi etiyolojileri ve patogenezleri tam olarak bilinmeyen otoimmün hastalıkların tanısında laboratuvar bulgularının önemi büyüktür. Bunlar arasında, antinükleer antikorların (ANA) ve serumda bulunan immün komplekslerin gösterilmesi ve kompleman düzeyinin düşüklüğünün saptanması yer almaktadır. Bu nedenle, sunulan çalışmada, H. ü. hastahanelerinde SLE ve RA tanısı konulmuş 200 hasta ve 106 kontrolden sağlanan serum örneklerinde ANA ve total hemolitik kompleman düzeyleri saptanmıştır. Sonuçlar, ANA pozitifliği ile düşük kompleman düzeyi arasındaki ilişkiyi SLE'lu hastalarda açıkça ortaya koymuştur. Ancak, RA'li hastalarda bu ilişki daha az belirgin bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, Romatoid artrit, Antinükleer antikor, Kompleman,

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.4, S. 1-2, 1986, 86-90

Genel olarak immünolojik toleransın bozulması ve konağın kendi antijenlerine karşı antikorların oluşması otoimmün hastalıkları ortaya çıkarmaktadır (4, 9). Otoantikor adı verilen bu antikorların özellikle nükleer antijenlere karşı oluşması, otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynamakla beraber, tanıda da yardımcı olmaktadır (2, 10). SLE ve RA henüz etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmeyen otoimmün hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıklarda otoantikorların oluşturduğu immün komp-

SUMMARY

The aetiology and pathogenesis of autoimmune diseases are presently not clearly understood however data are accumulating on basal features of these diseases in recent years. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA) are most common autoimmune diseases and laboratory findings are important for their diagnosis. In addition to the presence of antinuclear antibodies (ANA) in these patients, demonstration of immune complexes and decreased complement level are suggestive diagnostic laboratory findings. We have tested sera of 200 patients clinically diagnosed as SLE or RA in Hacettepe Hospital clinics and 106 control individuals for ANA and complement levels. The results indicate a correlation between presence of ANA and decreased total serum complement in SLE patients. However this correlation was less striking in RA patients in comparison to SLE patients.

Key words: Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Antinuclear antibodies, Complement,

T J Research Med Sci V.4, N. 1-2, 1986, 86-90

leksler komplemanı bağlayarak serumdaki düzeyinin azalmasına neden olmaktadır (3,5). Bu nedenle, ANA'ların gösterilmesi ve kompleman düzeyi düşüklüğünün belirlenmesi SLE ve RA tanısındaki önemli kriterler arasında yer almaktadır (5, 9,11, 14, 15).

Sunulan çalışmada, H.Ü. Hastahanelerinde SLE ve RA tanısı konmuş 200 hasta ve 106 kontrolden sağlanan serumlarda kompleman düzeyleri hemolitik aktivite ölçümü ile belirlenmiş ve ANA düzeyleri floresan antikor testi ile incelenmiştir. Kıyasla-

malı olarak sonuçlar hastalığın patogenezi yönünden yorumlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya alınan serumlar H.Ü. Hastahanelerine başvuran ve dahiliye, nefroloji, hematoloji ve dermatoloji kliniklerinde SLE, fizik tedavi ve ortopedi kliniklerinde RA tanısı konulan hastalardan toplandı. Kontrol serumları, normal sağlıklı kişilerden sağlandı. Tüm serumlar deneyde kullanılıncaya kadar -25°C 'de saklandı.

Hasta ve kontrol serumlarında nükleer antijenlere karşı ANA'ların saptanması amacıyla indirekt floresan antikor testi uygulandı. Çalışmada beyaz sıçanların karaciğer, böbrek ve mide dokularını içeren kesitler alınarak, test serumlarının 1/10 ve 1/40 sulandırılmaları ile muamele edildi ve standart yöntemlere göre floresan boyama yapılarak test edildi (1). 1/40 sulandırımında pozitif sonuç veren serum örneklerinin daha ileri sulandırılmaları hazırlanarak çalışıldı.

Hasta ve kontrol serumlarının total kompleman düzeyi, total hemolitik aktivitenin ölçülmesi ile standart yöntemlere göre saptandı (8). Bu amaçla serumlar hastadan alındıktan hemen sonra kompleman yönünden test edildi. Mikroteknik yöntemi ile yapılan hasta serumu seri sulandırılmalarına hemolitik sistem ilave edilerek, eritrositlerde % 50 hemoliz ve % 50 çökmeye neden olan en yüksek serum sulandırımı, o serumun total hemolitik aktivitesi olarak değerlendirildi (8).

Çalışmaya, yaşları 8-67 arasında değişen SLE'lu 115 hasta (93 kadın, 22 erkek) ve yaşları 4-64 arasında değişen RA'li 85 hasta (57 kadın, 28 erkek) olmak üzere toplam 200 hasta dahil edildi. Kontrol

olarak ise, yaşları 2-57 arasında değişen 106 normal birey (59 kadın, 47 erkek) çalışmaya alındı. Hasta ve kontroller arasında yaş ortalaması yönünden uygunluk göz önünde tutuldu. SLE ve RA tanısı H.Ü. kliniklerinde daha önce bildirilen hastalık kriterlerinden en az ikisinin varlığına dayanılarak konulmuştu (6).

BULGULAR

SLE, RA'li hasta ve kontrol serumlarında bulunan ANA titreleri:

Hasta ve kontrol serumlarında saptanan ANA düzeyleri Tablo-I'de gösterilmiştir. SLE'lu hastaların yaklaşık % 54'ünde ve RA'li hastaların yaklaşık % 12'sinde ANA pozitifliği saptanırken, kontrol serumların hiçbirisinde ANA pozitif bulunmamıştır. ANA negatif olgu oranının SLE'da % 46 ve RA'de % 88 olarak saptanması, ANA'ların SLE yönünden daha büyük değere sahip olduğunu, fakat RA için bu derece özgül olmadığını göstermektedir.

SLE, RA'li hasta ve kontrol serumlarında total hemolitik kompleman titreleri:

Hasta ve kontrol serumlarında hemolitik aktivite testi ile saptanan serum total kompleman düzeyleri Tablo-II'de gösterilmiştir. Kompleman titrelerinin değerlendirilmesinde, 1/4 ve daha düşük titreler eksik, 1/8 ve daha yüksek titreler normal kabul edilmiştir. Tablo-II'de görüldüğü gibi, SLE'lu hastaların % 51.3'ünde ve RA'li hastaların % 31.7'sinde kompleman düzeyi düşük olarak saptanırken, kontrol bireylerin yalnızca % 4.71'inde düşük kompleman düzeyi bulunmuştur. Bu değerler karşılaştırıldığında, SLE ve RA'li hastalarla kontroller arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo - I

SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarının ANA Titreleri ve Sıklığı

	ANA Titreleri		1/10	1/40	1/80	1/160	1/320	Toplara serum
	Negatif	Pozitif						
	toplam							
SLE	53 (46.0)*	62 (53.9)	16 (13.9)	37 (32.3)	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)	115
RA	75 (88.2)	10 (11.8)	4 (4.7)	4 (4.7)	2 (2.4)	0	0	85
Kontrol	106 (100)	0	0	0	0	0	0	106

* Parantez içindeki sayılar yüzde oranlarını göstermektedir.

SLE, RA'li hasta ve kontrol bireylerde ANA ve kornpleman düzeylerinin karşılaştırılması:

Bireysel serumlardaki ANA ve kornpleman düzeylerinin birlikte verildiği sonuçlar, Tablo-II'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, SLE'lu hastalarda ANA pozitif ve kornpleman düzeyi 1/4 ve altında olan olgu oranı yaklaşık % 68 ve RA'li hastalarda % 50'dir. Bu bulgular, özellikle SLE'lu hastalarda, ANA pozitifliği ile düşük kornpleman düzeyi arasında doğru orantılı bir uyum olduğunu göstermektedir ve serumda total hemolitik kornpleman düzeyindeki depresyon, ANA pozitif olan hastalarda daha yüksek oranlarda saptanmaktadır.

TARTIŞMA

Otoimmün hastalıklar sırasında ortaya çıkan immünolojik anomaliler tanı için yardımcı olan bazı testlerin uygulanmasına imkân vermektedir. SLE ve RA tanısında serumda otoantikorların ve kornpleman düzeyinin belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır (5, 6, 14). Bilindiği gibi, gerek SLE'da, gerek RA'de konağın kendi antijenlerine karşı antikorlar oluşmakta ve bunlar arasında özellikle nükleer antijenlere karşı olan antikorlar (ANA) pratiğe yansımış tanı kriterleri arasında yer almaktadır. SLE'lu hastaların yaklaşık % 90'ında, RA'li hastaların ise % 20-60'ında ANA pozitifliği çeşitli fitrelerde bulunmaktadır (6).

Tablo - II

SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarının Kornpleman Titreleleri ve Sıklığı

	Kornpleman Titreleleri						Toplam serum
	1/2 >	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	
SU-	39	11 (51.3)*	9	31	24 (48.7)	1	115
RA	12	6 (31.8)	9	23	31 (68.2)	4	85
Kontrol	0	0 (4.71)	5	39	58 (95.3)	4	106

* Parantez içindeki sayılar yüzde oranlarını göstermektedir.

Tablo - III

SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarının ANA ve Kornpleman Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kornpleman düzeyi	SLE		RA		Kontrol	
	ANA (+)	ANA (-)	ANA (+)	ANA (-)	ANA (+)	ANA (-)
1/4 ve daha düşük	42 (67.7)	17 (32.0)	5 (50.0)	22 (29.3)	0	4/1
1/8 ve daha yüksek	20 (32.3)	36 (68.0)	5 (50.0)	53 (70.7)	0	101 (95.3)
Toplam	62	53	10	75	0	106

* Parantez içindeki sayılar toplama göre yüzde oranlarını göstermektedir.

Diğer yazarlar ise % 5-10 oranında ANA'm bulunmadığını bildirmişlerdir (7).

Daha önceki bu bilgilerden hareket edilerek, bu çalışmada, SLE ve RA'li hasta serumlarında ANA ve total kompleman düzeyinin saptanması planlanmış ve bulguların uyumluluğu kıyaslanmıştır. Floresan antikor yöntemi ile yapılan ANA tayinlerinde, SLE'lu hastaların % 54'ünde ve RA'li hastaların % 12'sinde ANA pozitifliği bulunmuş, kontrollerde ise ANA saptanamamıştır (Tablo-I). SLE'lu hastalarda, 1/80 ve daha yüksek titrelerdeki ANA pozitiflik oranı % 7.8 iken, RA'li hastalarda bu oran % 2.35'dir. Bu sonuçlar, daha önce bu hastalıklarda bildirilen ANA bulgularına uyumluluk göstermektedir (6). Deneysel serumlarımız özellikle SLE'lu hastalarda, hastalığın tam koyulan aktif dönemlerinde alınması nedeniyle % 46 oranında negatiflik göstermiştir. Bu sonuç aktif dönemde oluşan antikorların doku antijenlerine bağlanması veya konağın dokuları tarafından tutulması nedenine bağlı olabilir (13).

Çalışmada ayrıca ANA pozitifliğinin SLE ve RA'li hastalarda cinsiyete göre farklılık göstermediği de saptanmıştır. ANA pozitiflik oranı, SLE'da kadınlarda % 53.8, erkeklerde % 54.5, RA'de kadınlarda % 12.3, erkeklerde % 10.7 olarak bulunmuştur.

SLE'un aktif dönemlerinde serum kompleman düzeyinin belirgin olarak azalması, hastalığın otoimmün esasını ve serumda immün komplekslerin varlığını yansıtmaktadır (15). Lloyd ve Schur, SLE'un klinik atağı sırasında kompleman düşüş oranını % 30-60 olarak bulmuşlardır (12). Bizim bulgularımıza göre, SLE'lu hastaların % 51.3'ünde kompleman fitreleri 1/4 ve daha düşüktür ve kontrollerde saptan-

nan düşük kompleman türleri oranı (% 4.71) ile karşılaştırıldığında fark oldukça önemli olmaktadır (Tablo-II). Bulgularımız, kompleman düzeyinin klinik seyir sırasında değişiklik gösterdiğini ifade eden Lloyd ve Schur (12) ile uygunluk göstermektedir.

RA'li hastaların ise % 31.76'sında düşük kompleman düzeyleri saptanmış ve kontrollere göre (% 4.71) önemli bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo-II). Fakat, RA'li hastalarda belirlenen hipokomplementemi, SLE'da olduğu kadar yüksek oranda değildir. RA'li hastalarımızın % 68.2'sinde normal kompleman düzeyinin saptanması da bildirilen diğer sonuçlara paralellik göstermektedir (5,11).

Çalışmamızda, SLE ve RA'li hastaların ANA ve kompleman düzeyleri birlikte değerlendirilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır (Tablo-III). ANA pozitifliği gösteren SLE'lu hastaların yaklaşık % 68'inde kompleman düzeyleri de düşük bulunmuştur. Bu oran RA'de % 50 olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız, kompleman düzeylerinin azalmasının, ANA'lann ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

Bu sonuçlara dayanarak, SLE ve RA'de otoantikorların bulunması ve immün komplekslerin oluşumuna bağlı olarak kompleman düzeylerindeki depresyonun saptanması gibi bulguların, otoimmün hastalıkların tanısında yardımcı olduğunu ve klinik gidişin izlenebileceğini söyleyebiliriz. ANA ve kompleman depresyonunun belirli aralıklarla kontrolü aktif hastalığı, alevlenme dönemlerini ya da iyileşmeyi gösterebilir. Bu testlerin birlikte değerlendirilmesi, hastalığın izlenmesi kadar tedavinin etkinliği konusunda da fikir vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Bartholomew BA: Antinuclear antibody tests as a clinically selected screening procedure. *AJCP* 61:495-499, 1973.
2. Bell C, N Talal, PH Schur: Antibodies to DNA in patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 18 : 535-540, 1975.
3. Davis P, RII Cummings, JJ Verrier: Relationship between anti-DNA antibodies, complement consumption and circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 28:226-235, 1977.
4. Düşen N: Temel ve Klinik İmmünoloji. 1st. Tıp Fak. Klinik Ders Kitapları, Cilt 16, s. 168-199, 1981.
5. Eye KH, KE Sack: Rheumatic Diseases. In: Stites DP, JD Stobo, IHH Fudenberg, JV Wells (eds.), *Basis and Clinical Immunology*, Los Altos, California, Lange Medical Pub., pp. 430-459, 1982.
6. Gilliland BC, M Mannik: Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York, McGraw Hill, pp. 387-392, 1977-1984, 1983.
7. Gladman DD, A Chalmers, MB Urowitz: Systemic Lupus Erythematosus with negative LE cells and antinuclear factor. *J. Rheumatol.* 5 : 142-149, 1978.
8. -Grist NR, EJ Bell, EAC Follet, GED Urquhart: *Diagnostic Methods in Clinical Virology*. Blackwell Scientific Pub., pp. 60-80, 1979.
9. Gülmezoğlu E: Bağışıklığın Temelleri, ILO. Yayınları, A/16, s. 305-342, 1983.
10. Hughes GRV, SA Cohen, CL Christian: Anti-DNA activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 30 : 259-266, 1971.
11. Hunder GG, FC McDuffe: Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 54 : 461-472, 1973.

12. Lloyd W, PH Schur: Immune complexes, complement and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 60 : 208-217, 1981.
13. Maddison PJ: ANA negative systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheum. Dis.* 8 : 105-109, 1982.
14. Moses S, P Barland: Laboratory criteria for a diagnosis of systemic lupus erythematosus, *JAMA* 242:1039-1043, 1979.
15. Schur PH, KF Austen: Complement in rheumatic diseases. *Bull. Rheum. Dis.* 22 : 666, 1971.