

Romatoid artritli ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda serum solubl interleukin-2 reseptör düzeyleri*

Nurşen DÜZGÜN, A.Olcay AYDINTUĞ,
Hüseyin TUTKAK, Güner TOKGÖZ, Murat DUMAN

A.Ü.Tıp Fakültesi İmmünoloji BD, ANKARA

Romatoid artritli 50, sistemik lupus eritematozuslu 40 olmak üzere toplam 90 hasta ve 43 kişilik sağlıklı kontrol grubunda, serum solubl interleukin-2 reseptör (sİL-2R) düzeyleri ELISA yöntemiyle tayin edildi.

Aktif ve kısmi remisyonadaki romatoid artritli hastalarda SİL-2R düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $P<0.01$ ve $P<0.05$). Aktif romatoid artritli hastalarda serum romatoid faktör müsbetliğiyle SİL-2R düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptandı. Ayrıca C-reaktif protein ile eritrosit sedimentasyon hızı ve romatoid faktör arasında da pozitif ilişki mevcuttu.

Aktif ve kısmi remisyonadaki sistemik lupus eritematozuslu hastalarda, SİL-2R düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek değerler saptandı ($p<0.01$). Böbrek tutulumu olan ve olmayan sistemik lupus eritematozuslu olgularda, SİL-2R düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p> 0.05$).

Kollajen vasküler hastalıklardan olan romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozuslu olgularda, aktif dönemde daha fazla olmak üzere hem aktif hem kısmi remisyonadaki SİL-2R düzeyleri hastalık aktivitesi ile paralellik göstermiştir. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(3): 161-166]

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, Romatoid artrit, Solubl interleukin-2 reseptör

İmmün sistemde rol alan hücreler, salgıladıkları sitokinler aracılığıyla yakın işbirliği içindedirler. T lenfositlerince salgılanan maddelere lenfokinler denilmektedir. Bunlardan biri de interleukin-2 (IL-2)'dir. Interleukin-2, immün yanıtın oluşmasını ve gelişmesini sağlar. Antijen veya mitojenin, T lenfositlerine bağlanması, T hücre aktivasyonunu uyarmakta ve bu aktivasyonu takiben T lenfositlerince IL-2 sentez edilmektedir. Interleukin-2'nin biyolojik görevini yapabilmesi için yüksek affiniteli spesifik reseptörlerine bağlanması gereklidir (1). Bu reseptörlere interleukin-2 reseptörleri (IL-2R) denilmektedir. Interleukin-2 reseptörleri, timositler, aktif T ve B lenfositler ve doğal killer hücrelerinin yüzeyinde bulunur. İstirahat ha-

ündeki T lenfositler IL-2R taşımazlar, ancak antijen veya mitojenle karşılaştıklarında, IL-2R'lerin hızla yüzeylerinde eksprese ederler, Interleukin-2, bu reseptörlere bağlanarak T hücre proliferasyonunu başlatır (2-4).

Rubin ve ark. tarafından, hücre kültür süpernatantlarında, bu reseptörün solubl formu (SİL-2R) gösterilmiştir (5). Aktif lenfositlere salgılanan SİL-2R tayininin bir çok kollajen doku hastalığında, hastalık aktivasyonunu belirleyen bir parametre olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (6-9). Bu konuda yapılacak çalışmaların, sebepleri henüz kesin olarak ortaya konulamamış olan kollajen vasküler hastalıkların etyopatogenezine de ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kollajen vasküler hastalıkların immün sistemin aktivasyonu ile karakterize olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, immün yanıtta önemli olan SİL-2R düzeylerinin aktif ve kısmi remisyonunda olan RA'li ve SLE'iu hasta gruplarında tayini amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi: 30.3.1992

Kabul Tarihi: 9.4.1992

Yazışma Adresi: Nurşen DÜZGÜN
A.Ü.Tıp Fakültesi İmmünoloji BD,
ANKARA

* Bu çalışma Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 1989-1991 yılları arasında, A.Ü.Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalında, yatarak veya ayakta takip edilen 50 RA'li ve 40 SLE'lu olmak üzere toplam 90 hastada yürütülmüştür. Romatoid artrit ve SLE tanıları, Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA)'nin, RA ve SLE için önerdiği klasifikasyon kriterlerine uygun olarak konulmuştur (10,11).

Hastalar klinik ve laboratuvar olarak aktif dönemde ve kısmi remisyonda olmak üzere başlıca 2 grupta değerlendirilmiştir. Romatoid artritli 50 hastanın 40'ı kadın, 10'u erkek olup, 27'si aktif dönemde ve 23'ü kısmi remisyonda idi (Tablo 1). Klinik ve laboratuvar açıdan düzelme göstermekle beraber ARA'nin RA için önerdiği klinik remisyon kriterlerinden 5'ini doldurmayan hastalar kısmi remisyonda kabul edildi (12). Romatoid artritli hastaların hepsi nonsteroid anti-inflamatuvar tedavi altındaydı. Ek olarak, aktif dönemdeki 27 hastanın 4'ü steroid (10-20 mg/gün), 5'i altın tuzları ve kısmi remisyondaki 23 hastanın 7'si ise altın tuzları almaktaydı.

Sistemik lupus eritematozuslu 40 hastanın 35'i kadın olup, 30'u aktif ve 10'u kısmi remisyondaydı (Tablo 1). Aktivite tayini Lupus Aktivite Kriter Sayısı'na göre yapıldı (13). Buna göre iki veya daha fazla sayıda aktivite kriteri (raş, artrit, serözit, nefrit, santral sinir sistemi tutulumu, vaskülit, anormal laboratuvar testleri) müsbet olan hastalar aktif; başlangıç semptomlarına göre, klinik ve laboratuvar düzelme olmasına rağmen çalışma sırasında bir veya daha fazla aktif kriteri müsbet bulunan hastalar kısmi remisyonda kabul edildi. Aktif dönemdeki hastaların hepsi, çeşitli dozlarda steroid (40-80 mg/gün) alıyordu. Hastalardan 6'sı ise steroidle birlikte siklofosfamid tedavisi altındaydı. Kısmi remisyonda bulunan hastalar genellikle 30 mg/gün altında steroid almaktaydı. Kontrol grubu olarak, 43 sağlıklı gönüllü (15 erkek, 28 kadın) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan RA ve SLE'lu hastalar ile kontrol grubuna ait yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kontrol grubuna ait yaş ve cins dağılımı

| | YAŞ Ort. (Dağılımı) | CİNS Erkek/Kadın |
|--------------------------------|------------------------|---------------------|
| Aktif RA (n=27) | 40(21-62) | 5/22 |
| Kısmi remisyonda RA (n=23) | 36(18-58) | 5/18 |
| Aktif SLE (n=30) | 27(15-54) | 4/26 |
| Kısmi remisyonda SLE n = 10 | 28(16-43) | 1/9 |
| Kontrol n=43 | 28(15-55) | 15/28 |

Serum SİL-2R düzeylerinin ölçümü: Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar -70°'de saklandı. Çalışma kitleri (Eurogenetics) temin edildiğinde serum IL-2R düzeyleri, "Sandwich" Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) metodu kullanılarak ölçüldü (5). Bu yöntemde önce birinci anti-IL-2R monoklonal antikor ile kaplı mikrotitre stripler, standart serumlar ve hasta serumları ile inkübe edildi. İlk antikora bağlanan IL-2R, IL-2R üzerindeki ikinci bir epitopa yöneltilmiş bir enzim-konjuge anti-IL-2R monoklonal antikor ile tespit edildi. Bağlı olmayan enzim-konjuge anti-IL-2R'nün yıkılarak uzaklaştırılmasından sonra, ortama bir kromojen ilave edildi. Serum örneklerinde IL-2R miktarıyla orantılı olarak renk değişikliği oluştu. Enzimatik solüsyon eklenerek sonlandırıldı ve 492 nm'deki absorbans değerleri ölçüldü. IL-2R standartlarının absorbans değeriyle buna karşı gelen konsantrasyonlar değerlendirilerek bir standart eğri elde edildi ve bilinmeyen serumlardaki IL-2R konsantrasyonları, bu standart eğriden yararlanılarak bulundu. IL-2R düzeyleri ünite/ml (U/ml) olarak ifade edildi. Fitohemaglutinin ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen 1 ml süpernatanttaki SİL-2R miktarı 1000 ünite olarak tanımlanmıştır.

Serum SİL-2R ölçümleri dışında, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), anti-DNA antikor ve serum kompleman komponentleri (C₃, C₄) tayin edildi. CRP, C₃ ve C₄ değerleri nefelometrik olarak çalışıldı. Anti-DNA antikor RIA ile tayin edildi. Romatoid faktör tayininde lateks aglütinasyon testi kullanıldı.

C-reaktif protein için 6 mg/dl'den, RF için 20 IU/ml'den düşük, C₃ için 50-120 mg/dl, C₄ için 20-50 mg/dl ve anti-ds DNA için 0-7 U/ml arası değerler normal olarak kabul edildi.

Bu çalışma, A.Ü.Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

İstatistiki değerlendirmelerde Student t testi, Mann Whitney U testi ve regresyon analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubuna ait serum SİL-2R düzeylerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart deviasyon (SD) değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Aktif RA'li hastalarla kontrol grubu ve kısmi remisyonda RA'li hastalarla kontrol grubu serum IL-2R düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p<0.01 ve p<0.05).

Aktif ve kısmi remisyondaki RA'li hastalara ait SİL-2R, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit sayısı,

Tablo 2. Aktif ve kısmi remisyonda bulunan romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'lu hastalarda serum SİL-2R düzeyleri

| | | SİL-2R (U/ml) | |
|---------------------|------|---------------|-------------------------------|
| | | Ort± | SD (dağılımı) |
| Aktif RA | n=27 | 861.3± | 164.4 ^a (70-3225) |
| Kısmi remisyonda RA | n=23 | 193.9± | 161.6 ^b (6-575) |
| Kontrol | n=43 | 101.4± | 48.0 (10-260) |
| Aktif SLE | n=30 | 280.8± | 165.1 ^{a,c} (40-720) |
| Kısmi Remisyonda RA | n=10 | 213.5± | 93.7 ^c (140-460) |

^a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P<0.01

^b: Kısmi remisyondaki RA ile karşılaştırıldığında P<0.01

^c: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P<0.05

: Kısmi remisyondaki **SLE** ile karşılaştırıldığında P<0.05

CRP ve RF değerleri Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmiştir. Romatoid artritli hastaların %90'ında RF pozitif saptandı. Serum SİL-2R düzeyi çok yüksek olan dört RA'li olgularda SİL-2R düzeyleri ile RF titreri arasında pozitif bir ilişki gözlemlendi. Kısmi remisyonda RA'li hasta grubunda ise böyle bir ilişki mevcut değildi. Bu grup hastalarda sadece CRP ile RF arasında pozitif ilişki vardı.

Aktif RA'li olgularda CRP ile RF ve CRP ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında da pozitif ilişki saptandı.

Sistemik lupus eritematozuslu aktif ve kısmi remisyondaki olgularda, ortalama sİL-2R düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Bu gruplar arasında, SİL-2R düzeyi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Sırasıyla P<0.01 ve P>0.01). Aktif ve kısmi remisyondaki SLE'lu olgularda SİL-2R düzeylerine ait ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (P>0.05).

Böbrek tutulumu olan 24 SLE'lu hastada SİL-2R düzeyleri, böbrek dışı organ tutulumu olan 16 SLE'lu hastadaki değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 5).

Sistemik lupus eritematozuslu olguların tüm laboratuvar bulguları Tablo 6'da ve Tablo 7'de gösterilmiştir.

Aktif ve kısmi remisyonda olan SLE'lu hastaların ve ayrıca organ tutulumları gözönüne alınarak gruplandırılan böbrek ve diğer organ tutulumlu SLE'lu hastaların SİL-2R dışında yapılan eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, Anti-DNA antikor, C3 ve C4 değerleri Tablo 8 ve 9'da detaylı olarak gösterilmiştir. Tablo 9'da görüldüğü gibi anti-DNA düzeyleri, böbrek tutulumu olan olgularda, diğer organ tutulumu olan olgulara göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur, aradaki fark anlamlıdır (P<0.01). Böbrek tutulumu olan olgularda, anti-DNA ile C3 ve C4 arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. C3 ile

Tablo 3. Aktif romatoid artritli hastaların laboratuvar bulguları

| ADT SOYADI | YAŞ CİNS | SİL-2R (U/ml) | ESH (mm/st) | CRP (mg/dl) | LÖKOSİT (mm ³) | RF (IU/ml) |
|------------|----------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|---------------------|
| EA | 55 K | 1900 | 90 | 48 | 9300 | 320 |
| HG | 44 F | 315 | 75 | 96 | 6500 | 160 |
| GY | 30 F | 180 | 55 | 24 | 2200 | 40 |
| FM | 42 Z | 1200 | 100 | 36 | 8000 | 320 |
| FE | 62 K | 1750 | 45 | 48 | 11300 | 320 |
| NK | 22 K | 215 | 80 | 48 | 6000 | 120 |
| SK | 24 K | 250 | 63 | 36 | 5400 | 320 |
| CB | 43 K | 105 | 60 | 96 | 6600 | 120 |
| RB | 44 K | 685 | 45 | 48 | 6400 | 320 |
| HB | 51 E | 150 | 110 | 120 | 3500 | 24 |
| SK | 50 K | 445 | 93 | 24 | 5700 | 30 |
| SK | 28 E | 210 | 55 | 48 | 5700 | 20 |
| EY | 26 K | 550 | 100 | 36 | 2400 | 240 |
| DF | 23 K | 455 | 100 | 12 | 3400 | 150 |
| EÇ | 21 K | 3225 | 105 | 96 | 5400 | 640 |
| BÖ | 23 K | 205 | 140 | 96 | 7200 | 40 |
| MB | 62 E | 1200 | 110 | 96 | 7400 | 320 |
| BU | 57 K | 370 | 114 | 96 | 6300 | 160 |
| DE | 48 K | 1100 | 83 | 192 | 10100 | 640 |
| MÇ | 25 F | 145 | 77 | 48 | 5400 | 320 |
| SA | 52 F | 195 | 57 | 48 | 4100 | 20 |
| GC | 25 F | 70 | 68 | 96 | 8700 | 20 |
| SB | 58 F | 2200 | 50 | 96 | 4400 | 320 |
| MH | 30 E | 2150 | 50 | 48 | 6800 | 320 |
| LN | 60 K | 1210 | 80 | 96 | 7800 | 320 |
| SY | 30 K | 2200 | 40 | 48 | 6600 | 320 |
| EA | 39 K | 575 | 84 | 96 | 8200 | 80 |
| Ort±SD | 40±14 | 861.3 ± 164.4 | 79.3 ± 25.4 | 77.3 ± 36.1 | 6900 ± 2007 | 230.5 ± 172.5 |

SİL-2R: solubl interleukin 2 reseptörü; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: romatoid faktör

C4 arasında pozitif ve C3 ile sedimentasyon hızı arasında negatif ilişki bulunmuştur. Diğer organ tutulumu olan olgularda ise C3 ve C4 ile SİL-2R düzeyleri arasında ve C3 ile C4 arasında pozitif ilişki gözlenmiştir.

Bütün hasta gurupları ve kontrol grubunda, yaş ile SİL-2R düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Romatoid artrit patojenezinde, lenfosit aktivasyonun önemi bir çok çalışma ile gösterilmiştir (14,15). T lenfosit aktivasyonunun bir belirtisi de hücre yüzeyinde IL-2R ekspresyonudur (1). İn vitro olarak lenfosit aktivasyonu ile artmış SİL-2R seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3,5). Yüksek SİL-2R düzeyleri, immün sistem aktivasyonunun bir işareti olarak kabul edilmektedir (5,6).

Tablo 4. Kısmi remisyonda romatoid artritli hastaların laboratuvar bulguları

| ADİ SOTADİ | TAS CİWS | sİL-2R (U/ml) | ESR (mm/s) | CRP (mg/dl) | LEKOSİT (mm ³) | RF (TU/ml) |
|---------------|-------------|------------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|
| 41 | 27 K | 80 | 10 | 12 | 8200 | 40 |
| 4A | 40 E | 155 | 16 | 38 | 5300 | 120* |
| 4B | 24 K | 510 | 20 | 96 | 6000 | 370 |
| 4C | 26 K | 355 | 18 | 96 | 7600 | 320 |
| 4D | 28 K | 140 | 10 | 6 | 6000 | 120 |
| 21 | 24 K | 215 | 23 | 96 | 7700 | 320 |
| 22 | 28 K | 60 | 20 | 96 | 6000 | 120 |
| 4A | 26 K | 170 | 21 | 96 | 3100 | 320 |
| 80 | 50 K | 575 | 25 | 48 | 8300 | 320 |
| 25 | 44 E | 555 | 9 | 6 | 5000 | 120 |
| 4C | 40 E | 60 | 10 | 48 | 4500 | 120 |
| 4G | 28 K | 70 | 28 | 12 | 5100 | 160 |
| 4A | 24 E | 75 | 12 | 46 | 6700 | 120 |
| 47 | 28 K | 112 | 20 | 12 | 6500 | 60 |
| 4G | 24 K | 175 | 12 | 18 | 7300 | 160 |
| 50 | 28 K | 140 | 16 | 12 | 6900 | 120 |
| 47 | 30 E | 70 | 18 | 18 | 4300 | 20 |
| 8A | 20 K | 140 | 45 | 46 | 5800 | 320 |
| 47 | 51 K | 70 | 15 | 6 | 4400 | 320 |
| 4C | 28 K | 90 | 20 | 12 | 6000 | 80 |
| 54 | 28 K | 130 | 20 | 12 | 6200 | 320 |
| 4K | 28 K | 320 | 18 | 17 | 8000 | 120 |
| 2A | 53 E | 15 | 12 | 12 | 7200 | 80 |
| ORT x SD | 36 x 10 | 183.8 ± 161.6 | 19.1 ± 7.3 | 41.7 ± 41.3 | 6200 ± 1500 | 186.5 ± 115.2 |

sİL-2R : solüblü interlökin 2 reseptörü; ESR : eritrosit sedimentasyon hızı; CRP : C-reaktif protein;
RF : romatoid faktör

Tablo 5. Böbrek ve diğer organ tutulumu olan sistemik lupus eritematozus (SLE)'li olgularda sİL-2R (U/ml) ve sİL-2R (U/ml) değerleri

| | Böbrek tutulumlu SLE n=27 | Diğer organ tutulumlu SLE n-16 |
|------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| sİL-2R (U/ml) | 275.0± 170.3 | 261.91 132.0 |
| | P>0.05 | |

Romatizmal hastalıklarda yapılan çalışmalarda, RA (6,7,16,17,18), SLE (6-9), primer Sjögren sendromu (19) ve Behçet hastalığında (20,21) yüksek sİL-2R seviyeleri bulunmuştur. Romatoid artritli hastalarda serum yanısıra sinoviyal sıvıda sİL-2R düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (16,17).

Çalışmamızda, serum sİL-2R düzeyleri, RA'li hastalarda kontrollerden daha yüksek değerlerde bulundu. Aktif dönemdeki hastalarda, bu değerler, kısmi remisyondaki olgulara göre çok daha yüksek idi. Romatoid artritli olgularda saptadığımız yüksek sİL-2R düzeylerinin hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği gözlemlendi. Bu sonuçlar literatürde bildirilen sonuçlar ile aynı doğrultudadır (6,7,16,17,18,19). Keystone ve ark. ise RA'li olgularda yüksek sİL-2R düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptamamışlardır (22).

Romatizmal hastalıklarda, hastalık aktivite tayininde kullanılan bir çok test mevcuttur. Bunlardan eritrosit sedimentasyon hızı, RA ve diğer romatizmal

Tablo6. Aktif sistemik lupus eritematozuslu hastaların laboratuvar bulguları

| ADİ SOTADİ | TAS CİWS | sİL-2R (U/ml) | ESR (mm/s) | CRP (mg/dl) | Anti-İBN (U/ml) | C3 (mg/dl) | C4 (mg/dl) |
|---------------|-------------|------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|---------------|
| 41 | 27 K | 200 | 60 | 16 | 100.0 | 28.0 | 5.0 |
| 4A | 21 K | 480 | 45 | 380 | 20.8 | 57.5 | 10.0 |
| 4E | 42 K | 385 | 66 | 60 | 14.6 | 53.3 | 23.3 |
| 4A | 22 K | 225 | 64 | 60 | 91.0 | 54.3 | 7.5 |
| 4A | 23 K | 720 | 57 | 48 | 164.0 | 21.0 | 5.0 |
| 47 | 42 K | 350 | 60 | 40 | 7.0 | 20.0 | 10.0 |
| 50 | 27 K | 695 | 162 | 48 | 185.0 | 26.3 | 13.7 |
| 80 | 23 K | 385 | 50 | 48 | 15.2 | 57.3 | 44.3 |
| 4K | 35 K | 485 | 144 | 192 | 9.7 | 76.6 | 16.9 |
| 4A | 24 K | 245 | 20 | 24 | 100.0 | 30.6 | 8.5 |
| 4C | 15 E | 360 | 13 | 12 | 3.2 | 77.2 | 29.9 |
| 5C | 24 K | 285 | 30 | 48 | 36.1 | 16.6 | 5.0 |
| 5G | 54 K | 285 | 40 | 48 | 30.1 | 49.9 | 16.3 |
| 4E | 31 K | 300 | 80 | 96 | 10.5 | 30.7 | 8.9 |
| 51 | 21 K | 270 | 17 | 12 | 0.9 | 45.3 | 5.0 |
| 4C | 29 E | 330 | 20 | 40 | 53.0 | 69.1 | 31.1 |
| 2A | 32 K | 60 | 90 | 260 | 19.7 | 62.4 | 28.0 |
| 4E | 41 E | 370 | 26 | 12 | 2.7 | 62.4 | 28.0 |
| 5S | 32 K | 240 | 60 | 96 | 15.7 | 10.0 | 5.0 |
| 1A | 19 K | 40 | 107 | 48 | 21.0 | 50.1 | 21.0 |
| 4E | 22 K | 440 | 12 | 10 | 120.9 | 26.6 | 5.0 |
| 4D | 17 K | 210 | 60 | 12 | 130.0 | 41.5 | 10.0 |
| 2A | 32 K | 45 | 24 | 60 | 60 | 26.4 | 10.4 |
| 4A | 30 K | 285 | 115 | 96 | 100.0 | 20.0 | 5.0 |
| 4D | 23 K | 155 | 14 | 24 | 42.0 | 33.5 | 5.0 |
| 80 | 28 K | 170 | 36 | 48 | 100.0 | 24.9 | 10.3 |
| 20 | 19 K | 215 | 120 | 180 | 26.9 | 20.0 | 10.0 |
| 1Y | 49 K | 170 | 12 | 24 | 10.0 | 60.7 | 9.2 |
| 4H | 37 K | 280 | 87 | 192 | 57.5 | 66.0 | 20.3 |
| 4E | 17 K | 40 | 100 | 40 | 163.4 | 41.1 | 8.9 |
| ORT x SD | 27 x 9 | 280.8 ± 165.1 | 61.9 ± 39.6 | 92.7 ± 100.7 | 61.6 ± 56.4 | 42.2 ± 18.6 | 14.0 ± 10.9 |

sİL-2R : solüblü interlökin 2 reseptörü; ESR : eritrosit sedimentasyon hızı; CRP : C-reaktif protein;
C3 ve C4 : kompleman 3 ve 4

Tablo7. Kısmi remisyonda sistemik lupus eritematozuslu olguların laboratuvar bulguları

| SOVADI | (İNS) | sİL-İP. CU/ml) | (mm/s) | (r-g/dl) | AntiDNA (U/ml) | C3 (Bj/dlO) | C4 (rag/dl) |
|--------|--------|-------------------|--------|----------|-------------------|----------------|----------------|
| NE | -0 K | 210 | 20 | 2J | 23.5 | 76.4 | 12.3 |
| İİG | 40 K | 19 | 26 | *2 | 1.9 | 61.2 | 20.7 |
| NQ | 30 K | 155 | 20 | 12 | 5.C | 55.6 | S.S |
| HMT | 16 K | 140 | 13 | 10 | 8.0 | 59.7 | 16.9 |
| SD | 24 K | 260 | 30 | 24 | 7.2.0 | 76.1 | 18.0 |
| FS | 43 Y | 210 | 37 | 6 | 3.2 | 70.2 | 16.2 |
| L* | 25 E | 460 | 15 | 10 | 7.0 | 59.0 | 24.0 |
| R 1 | İ60 | 23 | e | 173.0 | 71.9 | *e . . | |
| H> | 62 1 | İİİ | ; 12 | 45.0 | 54.0 | 5.2 | |
| | ~4-5 K | 236 | 14 | e | 4.2.0 | 33.5 | 5.0 |
| trSD | 28*8 | | | 12.2 | 2 İ.6 | 64.e İ | 17.4 + 109 |
| | 13 * | | | | | 13.e- | |

sİL-2R : solüblü interlökin 2 reseptörü; ESR : eritrosit sedimentasyon hızı; CRP : C-reaktif protein; C3 ve C4 : kompleman 3 ve 4

hastalıkların izlenmesinde elverişli ve kolay bir testtir (23). Aktif RA'li olgularımızda sedimentasyon hızı ve sİL-2R düzeyleri belirgin derecede yükseklik göstermekte, ancak sedimentasyon hızı ile sİL-2R düzeyleri arasında pozitif ilişki saptadık. Campen ve ark.'nın çalışmasında ise, bu iki parametre arasında negatif ilişki gözlenmiştir (6). Carpenter ve ark. ise sİL-2R düzeyleri arasında, bizim bulgularımıza benzer şekilde pozitif ilişki saptamışlardır (16). Bu araştırmacılar, RA'li hasta serumlarının çoğunluğunda RF müsbet olduğunu göz önüne alarak, RF ile sİL-2R arasında kros-reaksiyon olma ve yalancı pozitif

Tablo 8. Aktif ve kısmi remisyondaki sistemik lupus eritematozus (SLE) olgularının laboratuvar bulguları

| | ESH | CRP | ANTI-DNA | C3 | C4 |
|---------------------------|---------|-------------|------------|------------|------------|
| Aktif SLE n=30 | 61 ± 39 | 92.6± 103.6 | 61.5± 56.3 | 42.2± 18.6 | 14± 10 |
| Kısmi remisyonda SLE n»10 | 21 ± 7 | 12.2± 6.6 | 22.5± 23.6 | 64.8± 13.6 | 17.4± 10.8 |
| | P<0.01 | P<0.01 | P<0.01 | P<0.05 | P<0.05 |

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, C3 ve C4: kompleman komponent 3 ve 4

Tablo 9. Böbrek tutulumu olan ve olmayan sistemik lupus eritematozuslu olguların laboratuvar bulguları

| | ESH (mm/st) | CRP (mg/dl) | ANTI-DNA (U/ml) | C3 (mg/dl) | C4 (mg/dl) |
|--------------------------------|----------------|----------------|--------------------|---------------|---------------|
| Böbrek tutulumlu SLE n=24 | 68± 40 | 64 + 81 | 73.7± 62.6 | 42.9± 20.5 | 12.2± 7.5 |
| Dişr organ tutulumlu SLE n= 10 | 48± 40 | 61.7+ 15.9 | 19.7± 15.9 | 53.6± 18.7 | 19.3± 12.2 |
| | P<0.05 | P<0.05 | P<0.01 | P<0.05 | P<0.05 |

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, C3 ve C4: kompleman komponent 3 ve 4

sonuç verme olasılığına karşı 6 hastanın sinoviyal sıvısındaki RF'ler çıkarıldıktan sonra tekrar baktıkları SİL-2R düzeylerinin hemen hemen değişmediğini göstermişlerdir (16).

Sistemik lupus eritematozuslu olgularda sedimentasyon hızı ile hastalık aktivitesi arasında ilişkinin kuvvetli olmadığı bilinir (24). Bazı SLE'lu hastalarda klinik olarak tam remisyona olduğu ve diğer laboratuvar bulguları normale döndüğü halde eritrosit sedimentasyon hızı yüksek kalabilir. Çalışmamızda aktif ve kısmi remisyona dönemindeki SLE'lu olgularda, sedimentasyon hızı önemli farklılık göstermiştir (P<0.05). C3 ve C4 değerleri hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan parametrelerdendir. Bizim sonuçlarımıza göre C3 değerleri aktif ve kısmi remisyona olgularda istatistiksel olarak farklı iken, C4 değerleri, SLE'lu her iki hasta grubu arasında farklılık göstermedi. Serum SİL-2R düzeyleri, SLE'lu hastalarda aktif dönemde daha yüksek olmak üzere, kontrollerden farklı saptanmıştır. Bu sonuçlar ile bazı literatür sonuçları benzerlik göstermektedir (6,7,8,9). Bu çalışmada renal tutulum olan ve olmayan SLE'lu hastaların SİL-2R düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemedik. Laut ve ark. ise lupus nefritli hastalarda SİL-2R düzeylerinin böbrek tutulumu olmayan SLE'lu olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu ve özellikle proliferatif form lupus nefritlerinde non-proliferatif tiplere göre daha yüksek değerler saptadıklarını bildirmişlerdir (25).

Çalışmamızda SLE'lu olgularda, yüksek sedimentasyon hızı, yüksek anti-DNA antikor değerleri ve düşük C3 düzeyleri ile hastalık aktivitesinin birlikte gittiğini, SİL-2R düzeylerinin klinik aktivasyonla paralellik gösterdiğini vurgularken, SİL-2R ile diğer laboratuvar bulguları arasında önemli bir korelasyon bu-

lanmadığını söyleyebiliriz. Serum SİL-2R düzeylerinin diğer parametrelerle birlikte kısa zaman aralıklarıyla ölçülmesinin daha ileri bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz. Az sayıda SLE'lu hastamızda, steroid (5 olgu) ve steroid+ sitotoksik (1 olgu) tedavi devam etmekteyken bir iki aylık periyotlarla SİL-2R düzeylerine baktığımızda tedrici bir düşme gözledik. Aktif ve ağır bir klinik tabloda olup steroid+sitotoksik tedavi almakta olan SLE'lu olgumuzda SİL-2R düzeylerinin daha süratli düşme gösterdiğini saptadık. Bu gözlem ve bulguların ışığı altında, etkin bir tedavi ile SİL-2R düzeylerinin kontrol değerlere düşebileceği veya yakın değerlere inebileceği beklenebilir. Böylece, SİL-2R düzeyleri klinik aktivite tayini yanısıra tedavinin etkinliğinin saptanması açısından da klinisyene yol gösterebilir.

Serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

We studied the levels of sIL-2R in the sera of 50 patients (27 active, 23 in partial remission) with rheumatoid arthritis (RA) and 40 patients (30 active, 10 partial remission) with systemic lupus erythematosus (SLE) by using a sandwich ELISA. All RA and SLE patients fulfilled the ARA criteria for the classification of RA and SLE respectively. Control group consisted of 43 healthy volunteers. Mean levels of sIL-2R were significantly higher in active RA patients and in RA patients with partial remission than in controls (Active RA vs Control P< 0.01, RA with partial remission vs Control P< 0.05).

There was a positive correlation between sIL-2R levels and rheumatoid factor positivity. Serum C-reactive protein levels showed a positive correlation with rheumatoid factor and erythrocyte sedimentation rate. Mean levels of sIL-2R in active SLE and in SLE patients with partial remission were again significantly higher than in controls ($P<0.01$). There was no statistically significant difference between mean sIL-2R levels of SLE patients with and without renal involvement. We conclude that sIL-2R levels correlate well with disease activity in patients with RA and SLE and therefore may serve as a useful adjunct in monitoring these patients. (TurkJMedMes 1992, 10(3): 161-166]

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Soluble interleukin-2 receptor

KAYNAKLAR

1. Smith KA. T cell growth factors. *Immunol Rev* 1980; 51:337-57.
2. Alluoché M, Sahrou, Bourget YA, Perrakis M, Jasmine C, Georgoulías V. Interleukin 2 receptors. *Lekemia Res* 1990;14:699-703.
3. Nelson DL, Rubin LA, Kurman CC. An analysis of the cellular requirements for the production of sIL-2R *in vitro*. *J Clin Immunol* 1986; 6:114-120.
4. Rubin LA, Nelson L. The soluble interleukin-2 receptor Biology, function and clinical application. *Ann Intern Med* 1990; 113:619-27.
5. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutim B, Yarchoan R, Nelson D. Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells *in vitro*. *J Immunol* 1985; 135:3172-7.
6. Campen DH, Horwitz DA, Quismorio FP, Ehresmann GR, Martin WJ. Serum levels of interleukin-2 receptor and activity of rheumatic diseases characterized by immune system activation. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1358-64.
7. Seemenzato G, Bambara LM, Biasi D et al. Increased serum levels of soluble interleukin-2 receptors in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1988; 8:447-52.
8. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CGM. Changes in plasma levels of interleukin-2 receptors in relation to disease exacerbations and levels of anti-dsDNA and complement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1990; 82:21-6.
- c*. Wolg RE, Breisford WG. Soluble interleukin-2 receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31:729.
10. Ropes MW, Benett GA, Cobb S, Jocoax R, Jessar RA. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis *Bull Rheum dis* 1958; 9:175 6.
11. Tan Em, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-77.
12. Pinals RS, Masi EF, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-15.
13. Urowitz MB, Gladman DD, Tozman ECS, Goldsmith CH. The lupus activity criteria count (LACC). *J Rheumatol* 1984;11:783-7.
14. Dehoraitus RJ. Cellular immune functions in rheumatic disease. *Human Pathol* 1983; 14:442-5.
15. Harris E. Pathogenesis of rheumatoid arthritis In *Textbook of Rheumatology* eds. WN Kelley, ED Harris, S Ruddy, CB Sledge. Saunders Philadelphia 1985; 886-915.
16. Carpenter AB, Eisenbeis CH J, Carabais S, Brown MC, Ip SH: Soluble interleukin-2 receptor: Elevated levels in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Analysis* 1990; 4:130-4.
17. Symons JA, Wood NC, Di Giovine FS. Soluble IL-2R in rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity, IL-1 and IL-2 inhibition. *J Immunol* 1988; 141:2612-18.
18. Wood NC, Symons JA, Duff GW. Serum interleukin-2 receptor in rheumatoid arthritis: A prognostic indicator of disease activity. *J Autoimmunity* 1988; 1:353-61.
19. Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, Moutsoulous HM. Soluble interleukin 2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50:321-32.
20. Hamzaou K, Ayed K. Soluble interleukin-2 receptors in patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1989; 16:852.
21. Tokgöz G, Aydintug AO, Düzgün N, Giirler A, Tutkak H. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in Behcet's disease. *Hungarian Rheumatology* 32, Suppl: 339.
22. Keystone EC, Snow KM, Bombardier C. Elevated soluble interleukin-2 receptor levels in the sera and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:844-9.
23. Sox HC Jr, Lionag MH. The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med* 1986; 104:515-23.
24. Dubois EL. The clinical picture of systemic lupus erythematosus, *Lupus Erythematosus*. Second edition Ed. EL Dubois, Los Angeles, California University of Southern California Press 1974.
25. Laut J, Barland P, Glicklich D, Senitzer D. Soluble interleukin-2 receptors in lupus nephritis. *Proceedings of the 54th Annual Meeting of the American Collage of Rheumatology, Seattle, Washington* 1990; 129.