

## FİZİKSEL TIP

### ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA sIL-2R DÜZEYİNİN LABORATUAR VE KLİNİK HASTALIK AKTİVİTE PARAMETRELERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

#### COMPARISON OF sIL-2R LEVELS WITH LABORATORY AND CLINICAL DISEASE ACTIVITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ajda BAL MD\*, Ece ALANOĞLU MD\*, Gül BAHAN ÜLKAR MD\*\*, Z. Rezan YORGANCIOĞLU MD \*\*\*

\* SSK Ankara Eğitim Hastanesi FTR Kliniği, Ankara

\*\* SSK Ankara Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

\*\*\* SB Ankara Hastanesi FTR Kliniği, Ankara

#### ÖZET

Romatoid Artrit (RA) kronik inflamatuvar, progresif, özellikle küçük eklemleri simetrik olarak tutan romatizmal bir hastalıktır. Sitokinler hem doğal, hem de spesifik immün yanıtta immün sistem hücrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini düzenleyen çözünür protein veya glikoproteinlerdir. Bu çalışmada serum çözünür interlökin-2 reseptörü (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) düzeyi ile laboratuvar hastalık aktivite parametrelerinden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve c-Reaktif protein (CRP), klinik hastalık aktivite parametrelerinden ağrı, halsizlik, sabah tutukluğu, şiş eklem sayısı, Steinbrocker fonksiyonel eüre, Ritchie artiküler indeksi, Modifiye Sağlık Değerlendirme Ölçeği (Modified-Health Assessment Questionnaire: M-HAQ) arasındaki ilişki araştırıldı. Bizim bulgularımız sIL-2R'nin aktif RA'lı hastalarda ESH ve CRP ile birlikte hastalık aktivitesini gösteren bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anabtar kelimeler:** Romatoid Artrit, sIL-2R

#### SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory, progressive rheumatic disease involving especially small joints symmetrically. Cytokines are soluble protein or glycoproteins, arranging the interactions between immune system cells in both natural and specific immune response. In this study the relation between serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level and laboratory disease activity parameters such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and c-reactive protein (CRP) clinical disease activity parameters such as pain, weakness, morning stiffness, steinbrocker functional phase, Ritchie articular index, Modified Health Assessment Questionnaire (M-HAQ) is searched. Our findings made us think that with that with ESR and CRP sIL-2R levels can be used as a parameter showing disease activity in active Rheumatoid arthritis patients.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, sIL-2R

#### GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) kronik, inflamatuvar, progresif etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, sinovit ile karakterize, özellikle küçük eklemleri simetrik olarak tutan romatizmal bir hastalıktır (1). Sitokinler hem doğal hem de spesifik immün yanıtta, immün sistem hücrelerinin birbirleri ile olan ilişkilerini düzenleyen, çözünür protein veya glikoproteinlerdir. Bu sitokinlerden interlökin-2 (IL-2) T lenfositlerin otokrin ve parakrin büyüme faktörüdür. En önemli immünoregülatör sitokinler arasında yer alır. Uygun antijen uyarısı ile IL-2 sentezi esas olarak CD4 (+) TH lenfositlerde olur. IL-2 yapımı antijen uyarısına karşı geçici bir yanıttır. IL-2 salgılanmasını izleyen IL-2 reseptörünün (IL-2R) ekspresyonu da dolayısı ile geçici bir yanıttır.

IL-2'nin reseptörüne bağlanması T lenfositlerin proliferasyonuna, sitokin salınımına neden olur. IL-2R'ye ek olarak bu reseptörün çözünür bir formu (sIL-2R) mevcuttur. IL-2, sIL-2R'ye düşük afinitede bağlanır. sIL-2R normal insanlarda invivo düşük oranlarda bulunmakta ve normal immünolojik sistemde olan T hücre aktivasyonunun düşük seviyelerini belirtmektedir. sIL-2R'nin salınımı T hücre aktivasyonuna bağlıdır (2, 3).

Biz bu çalışmada RA'lı hastalarda sIL-2R ile laboratuvar parametrelerden ESH ve CRP klinik parametrelerden ağrı, halsizlik, sabah tutukluğu, şiş eklem sayısı, Steinbrocker fonksiyonel eüre, Ritchie artiküler indeksi ve M-HAQ arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma SSK Ankara Eğitim Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma için Amerikan Romatizma Birliği (American Rheumatism Association: ARA ) kriterlerine (4) göre RA tanısı almış 70 hasta alındı.

RA haricinde sistemik bir hastalığı bulunanlar anamnezlerinde akut ya da kronik enfeksiyon hikayesi olanlar tam idrar tetkikinde, kan biyokimyasında, beyaz küre sayısında anormal değerleri tespit edilenler çalışma harici tutuldular.

Tüm hastaların demografik özelliklerinin sorgulanması ve fizik muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan her olgunun yaşı, cinsi, eğitim düzeyi, kullandığı ilaçlar ve şikayetlerinin süresi sorularak kaydedildi. Hastaların klinik evrelendirilmesi Steinbrocker fonksiyonel evrelendirilmesine (5) göre yapıldı. Fonksiyonel kapasitelerini belirlemek için hastaların günlük işlerini yapabilirlikleri ile ilgili 20 sorunun bulunduğu M-HAQ (6) kullanıldı. Tüm eklemler muayene edilerek şiş eklem sayısı tespit edildi ve Ritchie Eklem İndeksi (7) kullanılarak eklemlerin hassasiyeti skorlandı. Hastaların ağrı şiddeti, halsizlik derecesi, sabah tutukluğu düzeyi 0-10 cm' lik visüel analog skalaya göre değerlendirildi.

Tüm olguların serum sIL-2R düzeyleri ölçüldü. Venöz kan örnekleri klinik değerlendirme ile aynı zaman da alındı ve steril tüplere konularak 1600 devirde 10 dk santrifüj ile serumlarına ayrılarak, ölçüme kadar -70°C' de donduruldu. Ölçüm için "sIL-2R Elisa Kit"i kullanıldı. Tespit aralığı 68,75-2200pg/ml idi.

Tüm kan örneklerinde ESH seditainer (becton-dikinson) ile, CRP nefolometrik yöntemle tespit edildi. Hemogram, kan biyokimyası ve RF düzeylerine bakıldı.

Bu çalışmada hastalık aktivite parametreleri ile serum sIL-2R düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar Spearmen's rho korelasyon analizi ile incelendi. Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (ort  $\pm$  SD) cinsinden verildi ve  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. r değeri -1 ile -0,75 arası ve 0,75 ile 1 arası olan değerler güçlü korelasyon, -0,75 ile -0,5 ve 0,5 ile 0,75 arası olan değerler orta korelasyon, -0,5 ile 0 ve 0 ile 0,5 arası olan değerler zayıf korelasyon kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen 70 hastanın demografik özellikleri

Tablo I de gösterilmiştir. Yaş ortalaması  $50,63 \pm 12,74$  olan  $11(15,7)$  erkek ve  $59(84,3)$  kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Ağırlıkları ortalama  $68,00 \pm 12,46$  kg, boyları ortalama  $1,58 \pm 7,44$  cm, hastalık süreleri ortalama  $11,17 \pm 8,96$  yıl idi.  $22(31,4)$  hasta okuma yazma bilmiyor,  $15(21,4)$  hasta okur yazar,  $26(37,1)$  hasta ilkökul mezunu,  $1(1,4)$  hasta ortaokul mezunu,  $4(5,7)$  hasta lise mezunu,  $2(2,9)$  hasta üniversite mezunu idi.

**Tablo I:** Romatoid Artritli Hastaların Demografik Özellikleri

	Sayı	Min.	Max.	Ortalama	Stand.dev.
<b>YAŞ (yıl)</b>	70	21.00	78.00	50.63	12.74
<b>AĞIRLIK (kg)</b>	70	40.00	93.00	68.00	12.46
<b>BOY (cm)</b>	70	145.00	183.00	158.60	7.44
<b>HAST. SÜRESİ (yıl)</b>	70	0.50	35.00	11.17	8.96

Tablo II de Romatoid Artritli hastaların klinik ve laboratuvar incelemeleri verilmiştir. M-HAQ ortalaması  $24, 34 \pm 16,48$ , Ritchie artiküler indeksi ortalaması  $16,81 \pm 12,25$ , şiş eklem sayısı ortalaması  $1,24 \pm 1,88$  olarak bulundu. Ağrı, halsizlik ve sabah tutukluğu değerleri VAS'a göre sırasıyla  $4,29 \pm 2,59$ ,  $4,12 \pm 2,80$ ,  $3,75 \pm 2,53$  idi. RF hastaların  $40(57,1)$ 'inde pozitifliği. ESH ortalama  $49,83 \pm 26,04$  mm/s, CRP ortalama  $3,19 \pm 3,21$  mg/dl idi. Sadece  $1(1,4)$  hastada akciğer tutulumu şeklinde ekstraartiküler tutulum vardı. Steinbrocker'e göre  $28(40,0)$  tanesi evre I'de,  $20(28,6)$  tanesi evre II'de  $21(30,0)$  tanesi evre III'de,  $1(1,4)$  tanesi evre IV'de idi. Çalışma sırasında hastaların  $8(11,4)$ 'i sadece steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç,  $25(35,7)$ 'i steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç ve sülfasalazin,  $37(52,9)$ 'si kombine ilaç tedavisi (altın, klorakin fosfat, metotreksat) kullanıyordu.

**Tablo II:** Romatoid Artritli Hastaların Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

	Sayı	Min.	Max.	Ortalama	Stand.dev.
<b>M.HAQ</b>	70	0.00	59.00	24.34	16.48
<b>RİTCHIE ART.İND.</b>	70	0.00	54.00	16.81	12.25
<b>ŞİŞ EKM SAYISI</b>	70	0.00	10.00	1.24	1.88
<b>VAS ağrı</b>	70	0.00	8.90	4.29	2.59
<b>VAS halsizlik</b>	70	0.00	8.80	4.12	2.80
<b>VAS sabah tut.</b>	70	0.00	9.00	3.75	2.53
<b>ESH (mm/s)</b>	70	4.00	100.00	49.83	26.04
<b>CRP (mg/dl)</b>	70	0.20	11.60	3.19	3.21

Laboratuvar hastalık aktivite parametrelerinden ESH ve CRP ile sIL-2R düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ESH ve CRP ile sIL-2R düzeyi arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu görüldü ( $p=0,000$ ,  $r=0,4236$ ;  $p=0,047$   $r=0,2379$ ).

Klinik hastalık aktivite parametreleri ile sIL-2R arasındaki bağlantı incelendiğinde ise şiş eklem sayısı ve steinbrocker fonksiyonel evre ile sIL-2R düzeyi arasında pozitif zayıf korelasyon tespit edilirken ( $p=0,003$ ,  $r=0,3481$ ;  $p=0,016$ ,  $r=0,2860$ ); ağrı, halsizlik, sabah tutukluğu, Ritchie artiküler indeks ve M-HAQ ile sIL-2R düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

**Tablo III:** Romatoid Artritli hastalarda klinik hastalık aktivite parametreleri ile sIL-2R düzeyinin karşılaştırılması

	sIL-2R	
	r	p
<b>Ağrı VAS</b>	0.1087	0.370
<b>Halsizlik VAS</b>	0.0215	0.860
<b>Sabah Tutukluğu VAS</b>	-0.0025	0.984
<b>Ritchie Artiküler İndeks</b>	0.1360	0.262
<b>Şiş Eklem Sayısı</b>	0.3481	0.003*
<b>Steinbrocker Fonksiyonel Evre</b>	0.2860	0.016*
<b>M-HAQ</b>	0.1924	0.111
<b>CRP</b>	0.2379	0.047*
<b>ESR</b>	0.4236	0.000*

\*İstatistiksel olarak anlamlı ilişki

## TARTIŞMA

Bu araştırmanın amacı sIL-2R'nin RA hastalık aktivitesini gösteren bir parametre olup olmayacağını değerlendirmektir.

Çözünür interlökin-2 reseptörü ile yapılan araştırmalardan bir kısmı RA hastalık aktivite parametreleri ile sIL-2R arasında anlamlı ilişki tespit ederken diğer araştırmacılar anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir.

Tebib ve arkadaşları klinik parametrelere göre aktif ve inaktif olarak ayırdıkları RA'lı hastalarda gruplar arası laboratuvar parametrelerini karşılaştırdıklarında, sIL-2R düzeyleri arasında anlamlı fark bulamazken CRP düzeyinin iki grup arasında anlamlı düzeylerde farklı olduğunu tespit etmişlerdir.(8) Bununla birlikte aynı çalışmada CRP ve ESR ile sIL-2R arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.

Keystone ve arkadaşları Tebib ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer bir araştırma yapmışlardır ve aktif ve inaktif RA'lı gruplarda hastalık aktivite parametreleri ile sIL-2R düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edememişlerdir (9).

Peter A. Merkel ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada 137 RA'lı hastada sIL-2R düzeyleri ile klinik ve laboratuvar hastalık aktivite parametreleri korelasyonunu değerlendirdiklerinde sIL-2R ile CRP ve ESH arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (10).

Zielinski ve arkadaşları sIL-2R ve sCD8 'in aktif T hücre mar-kırı olduğunu göstermek için planladıkları çalışmalarında sIL-2R serum konsantrasyonu ile ESH ve CRP arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (11).

Fassbender ve arkadaşları Jüvenil Romatoid Artrit 'li (JRA) hastalarda yaptıkları bir çalışmada sIL-2R düzeylerini oligoartiküler, poliaritiküler ve sistemik başlangıçlı olan her üç grupta CRP ve ESH ile korele olduğunu bulmuşlardır (12).

Harald Mangge ve arkadaşları bir araştırmalarında 40 JRA 'lı hastada ELİSA yöntemiyle serum sitokin düzeylerini incelemişler ve sIL-2R ile CRP ve ESH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (13).

Bizim araştırmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde sIL-2R serum düzeyi ile ESH ve CRP arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu bulgu sIL-2R'nin ESH ve CRP gibi güvenilir bir şekilde RA'da laboratuvar aktivite parametresi olarak kullanılabilceğini düşündürülebilir.

Klinik hastalık aktivite parametreleri ile sIL-2R düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bu konuda yapılmış değişik çalışmalar ve sonuçlar olduğu izlendi.

Peter A. Merkel ve arkadaşlarının çalışmasında sIL-2R düzeyleri ile ağrı ve hassas eklem sayısı arasında anlamlı korelasyon tespit edememişlerdir (10). Biz de çalışmamızda eklem hassasiyeti ve ağrı ile sIL-2R düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edemedik.

Zielinski ve arkadaşlarının çalışmasında sIL-2R düzeyi ile ağrı, şiş eklem sayısı ve sabah tutukluğu süresi arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir (11). Bizim araştırmamızda sIL-2R ile şiş eklem sayısı arasında pozitif korelasyon varken sabah tutukluğu ve ağrı ile arasında korelasyon tespit edilemedi.

Araştırmamızda serum sIL-2R düzeylerinin M-HAQ, Ritchie Artiküler indeks, halsizlik ile olan ilişkisini araştırdık anlamlı korelasyon tespit edemedik.

Araştırmamızda tespit ettiğimiz bulgular sIL-2R'nin laboratuvar hastalık aktivite parametreleri ile korele olup klinik parametrelere sadece Steinbrocker fonksiyonel evre ve şiş eklem sayısı ile korele olduğunu gösterdi. Bunun nedeni hastalarımızın kullandıkları ilaçların klinik tablolarını etkilemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tüm bu sonuçlara göre RA'lı hastalarda sIL-2R, ESH ve CRP gibi bir laboratuvar hastalık aktivite parametresi olarak kullanılabilirliğini düşündürür.

RA'lı hastalarda aktivite düzeyleri, kullandıkları ilaçlar göz önüne alınarak yapılacak araştırmalar sIL-2R düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri ilişkisini daha ayrıntılı ortaya koyacak ve sIL-2R'nin bir hastalık aktivite parametresi olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda ışık tutacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Wollterm FA. Rheumatoid Arthritis the clinical picture. In: Oxford Textbook of Rheumatology. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo Patricia, Gloss DN. Newyork: Oxford Universty Press, 1998. 1004-1031.
2. Kokuludağ A. Sitokinler. Klinik Romatoloji içinde Gümüşiş G, Doğanavşargil E. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999; 39-46.
3. Manuel SR, Bienvu J, Whicher J: Cytokines. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Burtis CA, Aschwood ER. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 541-616.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch PA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-324.
5. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in Rheumatoid Arthritis. JAMA 1949; 140: 659-662.
6. Fries JF, Spitz P, Krane RG et al. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis and Rheumatism 1980;23: 137-145.
7. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes jr ET AL.. Clinical studies with on articular index for the assesment of joint tendernes in patient with Rheumatoid Arthritis. Qarterly Journal of Medicine 1968; 37: 393-406.
8. Tebib JG, Letroublan MC, Noel E. sIL-2R Levels in Rheumatoid Arthritis: poor correlation with clinical activity is due in part to disease duration. Br. Rheumatol 1995; 34: 1037-1040.
9. Keystone EC, Snow KM, Bombardier C et al. Elevated soluble interleukin -receptor levels in sera and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1988; 31: 1358-1364.
10. Merkel PA, Dooley MA, Dawson PV. Interleukin-2 Receptor Levels in sera of patients with Rheumatoid Arthritis treated with Sulfasalazine, Parental Gold or Placebo. The J Rheumatol 1996; 23: 1856-1861.
11. Zielinski CC, Pesau B and Müller CH. Soluble Interleukin-2 Receptor and Soluble CD8 Antigen in Active Rheumatoid Arthritis. Clinical Immunol and Immunopatol 1990; 57: 74-82.
12. Fassbender K, Michels H, Vogt P. Soluble Interleukin-2 Receptors in Children with Juvenile Chronic Arthritis. Scand J. Rheumatol 1992; 21: 120-123.
13. Harold M, Harold K, Siegfried G. Serum Cytokines in Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 1995; 38: 211-220.