

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS VE ROMATOİD ARTRİTTE  
OTOANTİKORLAR VE sIL-2 RESEPTÖRÜNÜN ARAŞTIRILMASI

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF. DR. EREN ERKEN

RAMAZAN GÜNEŞAÇAR

ADANA - 1994

## TEŐEKKÜR

Bana master yapma olanağı sağlayan ve tezimin her aŐamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ,İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı BaŐkanı değerli hocam sayın Prof.Dr.Eren Erken'e sonsuz saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tezin yazılması ve düzenlenmesinde emeği geğen bölüm sekreterimiz sayın Ayten Demir'e ve tüm İmmünoloji Bilim Dalı personeline teŐekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### SAYFA NO

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2 - 24
MATERYAL VE METOD.....	25 - 31
BULGULAR.....	32 - 41
TARTIŞMA.....	42 - 45
SONUÇLAR.....	46
ÖZET.....	47 - 48
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	50 - 53
ÖZGEÇMİŞ.....	54

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada önemli hastalık gruplarından biri olarak bilinen romatizmal hastalıklar etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, artrit ile birlikte seyreden ve vücuttaki birçok organı etkileyen sistemik, kronik ve iltihabi bir hastalık grubudur. Romatizmal hastalıklarda vücudun kendi yapı maddelerine karşı antikolar oluşmaktadır. Oluşan bu antikolara otoantikolar, bu tür hastalıklara da otoimmün hastalıklar denmektedir. Romatizmal hastalıklar içerisinde en sık rastlananlar Romatoid Artrit (RA) ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'tur.

Biz bu çalışmada sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritte antinükleer antikolar (ANA), anti-çift sarmallı DNA, IgM yapısındaki romatoid faktörler (IgM-RF), antikardiolipin-IgG (AKA-IgG), antikardiolipin-IgM (AKA-IgM) ve anti-Sm gibi otoantikolarla bir sitokin reseptörü olan soluble interlökin-2 reseptörü (sIL-2R) düzeylerinin rolünü ve aktif hastalık grubundaki önemini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### OTOİMMÜNİTE

İmmün sistemin en belirgin özelliklerinden birisi, kendi antijenleri ile kendinden olmayanı ayırdedebilmesi ve yabancı antijenlere karşı hücreyel veya hüremoral immün yanıt oluşturarak konağı koruyabilmesidir. Yüzyılın başlarında Horror Autotoxicus terimini ortaya atan Ehrlich'e göre eğer konak kendi doku antijenlerine karşı immün yanıt meydana getirirse, bu durumda dokularında harabiyet meydana gelecek demektir (1).

1930 yıllarından sonra hayvanlarda özellikle Freund adjuvanı ile karıştırılarak injekte edilen kendi dokularına karşı immün yanıt meydana getirilmiştir. 1956 yılında Hashimoto insanda tirotoksikoz olgularında tiroglobuline karşı hasta serumunda antikor yanıtını göstermiştir (1). 1942 yılında Coons tarafından geliştirilen floresan antikor tekniğinin uygulama alanında kullanılması birçok otoimmün hastalığın tanınmasını mümkün kılmıştır (1). Grabar bu konuda daha değişik bir fikir ileri sürerek organizmanın normalde kendi dokularına karşı otoantikolar yaptığını ve bu otoantikolar ile yaşlanan, harap olan hücre veya hücre artıklarının temizlenmesine yardım ettiğini, bunun fizyolojik bir olay olduğunu ileri sürmüştür (2). Bu teori doğru olabilir fakat bizim burada ilgilendiğimiz konu bazı otoimmün hastalıklarda görülen otoimmün olaylardır. Gerçekte otoimmün hastalık terimi, patojenezinde otoimmün olayların rol oynadığı hastalıklar için kullanılmalıdır. Başka sebeplere bağlı doku harabiyetinden sonra ortaya çıkan zararsız otoantikoların bulunduğu hastalıklar; örneğin miyokard infarktüsünden sonra ortaya çıkan kalp antikorlarının bulunması veya bir travma sonucu ortaya çıkan anti-sperm antikorlarının bulunması gerçek otoimmün hastalıklar

sayılmaz. Bununla birlikte birçok hastalıklarda otoimmünitinin rolü halâ açık olarak gösterilmiş değildir. Bu sebepten dolayı otoantikör oluşumu ile yakın bağları bulunan hastalıklara otoimmün hastalık demek gelenek olmuştur. Bugün için kesin oluş mekanizmasını bilmediğimiz bu hastalıkların tanısında otoantikörler ve kendi dokularına karşı oluşan hücresele yanıtın saptanması tanıya yardımcı olmaktadır.

Otoimmün hastalıkları klinik yönden hastalığın bulunduğu organlar bakımından iki gruba ayırabiliriz (1,2,3). Bunlardan bazılarında hastalık bir organda görülmektedir. Bu otoimmün hastalıklara organa özgül otoimmün hastalıklar diyoruz. Bunlara Addison, otoimmün tiroid hastalıkları, pernisiyöz anemi ve juvenil diabet örnek olarak verilebilir. Spektrumun diğer ucunda ise hastalık birden fazla organda bulunduğu için organa özgül olmayan ya da sistemik otoimmün hastalıklar diyoruz. Bu tür hastalıklara ise Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) örnek olarak verilebilir (4).

**Organa özgül ve organa özgül olmayan otoimmün hastalıkların özellikleri:**

1- Organa özgül otoimmün hastalıkların bir kişide aynı anda birlikte görülmesi sık rastlanan bir durumdur. Örneğin Hashimoto tiroiditi ile pernisiyöz anemi, yine Addison hastalığı ile tiroidit normalde beklenenden daha sık olarak beraber görülmektedir (3).

2- Organa özgül otoimmün hastalıklarda diğer organa özgül hastalıklarda bulunan otoantikörler hastalık olmadan da bulunabilmektedir. Örneğin Hashimoto tiroiditinde anti-tiroid antikörlerinin yanında mide paryetal hücrelerine karşı antikörlerin bulunması gibi. Otoimmün hastalığı olan kişilerin birinci dereceden akrabalarında da hastalık belirtisi görülmeden otoantikörler bulunabilmektedir. Otoantikör bulunan kişilerde hastalık belirtisi görülmediği halde daha sonraları hastalık belirtileri ortaya çıkabilir (3).

3- Otoimmün hastalıklara ailesel olarak daha sık

rastlanmaktadır. Deney hayvanlarının bazı soylarında otoimmün hastalıklar çok sık görülür. Bu bulgular otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında genetik bir temelin olduğunu düşündürmektedir. Gözlemler MHC Klas II genlerinin, otoimmün olaylarda santral rol oynadığını gösterir mahiyettedir. MHC alelleri ile bazı otoimmün hastalıklar arasında pozitif ve negatif korelasyonlar vardır (4). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kromozomlar üzerinde otoimmüniteye neden olan gen gösterilememiştir. Deney hayvanlarında ise bazı genler gösterilmiştir. Örneğin (NZWxNZB) F1 farelerinde otoimmün hemolitik anemi ve glomerülonefrit gibi hastalık belirtileri meydana gelmektedir (3,5). Bu farelerle yapılan gen çalışmalarında NZB farelerinde otoimmün anemi ve lupus nefritis genleri saptanmıştır. Bu genler farelerdeki immünglobulin ve doku antijen genleri ile ilgili değildir ve farklı kromozomlar üzerindedir (4).

4- Otoimmün hastalıklara bazı immünolojik bozukluklar ile beraber sıkça rastlanmaktadır. Örneğin SLE ve RA'lı kişilerde C2, C3, Clq ve Cls gibi kompleman komponent yetmezlikleri ve IgA selektif yetmezliği sık görülmektedir (3).

5- Otoimmün hastalıklar hayatın her döneminde ortaya çıkabilir fakat kadınlarda ve ileri yaşlarda daha sık görülmektedir (3).

6- Kanser olguları da otoimmün hastalıklarla beraber sıkça görülmektedir. Organa özgül otoimmünlerde kanser türü hasta organa özgü tümör çeşidi olmaktadır. Sistemik otoimmün hastalıklarda rastlanan tümör çeşidi ise daha ziyade lenforetiküler sistemin tümörleri olmaktadır (3).

#### **OTOİMMÜN HASTALIKLARDA İMMÜNOPATOLOJİK MEKANİZMALAR**

Otoimmün hastalıklarda immünopatolojik mekanizmalar başlıca 3 grup altında incelenebilir :

a- Hümorale yanıt sonucu oluşan otoantikorların antijen (hücre yüzeyi reseptörleri) ile birleşmesinde kompleman aktivasyonu ve

antikora bağlı sitotoksik etki mekanizması ile hücre veya doku hasarı meydana gelir. Bu durum en çok SLE ve RA'da görülür (4).

b- Otoantijenlere karşı oluşan otoantikolar intersellüler sıvılarda ve dolaşımında, immün kompleksler oluştururlar ve bu immün komplekslerin böbrek ve eklemler gibi belirli filtrasyon yapan membranlarda birikmesi ile doku hasarı oluşur. Bu ikinci patolojik mekanizma en çok SLE ve RA'da görülür (4).

c- Uyarılmış T-lenfositlerin oluşturduğu hücre sel immün yanıtın doku hasarı meydana getirme mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, burada T-lenfositlerden salınan lenfokinler ve bu sahaya gelen iltihap hücrelerinin etkisi olduğu ileri sürülmektedir (4).

#### **SELF TOLERANS:**

Organizmanın kendi antijenlerine karşı immün yanıt vermemesi haline self tolerans denir. Bu toleransın herhangi bir şekilde bozulması otoimmüniteye yol açar. Normal kişilerde self toleransı sağlayan iki ana mekanizma vardır (6). Bunlardan birisi klonal delesyon (klonal silinme) diğeri ise otoreaktif lenfositlerin aktif baskılanmasıdır.

1- **Klonal Delesyon** : Bu mekanizmaya göre, normal kişilerde kişinin kendi self antijenlerini tanıyabilecek T ve B lenfositleri bulunmamaktadır. Bireyin kendi doku antijenleriyle yanıt verme potansiyelini içeren lenfositlerin embriyonik hayatta lenfoid dokudan silindiği ileri sürülmektedir (6). Gerçekten de fetal ya da neonatal yaşamda yabancı bir antijene maruz kalan fareler bu antijene karşı tolerans kazanmaktadırlar. Bu hayvanlar erişkin döneme geldiklerinde, tolere edildikleri antijen ile uyarıldıkları zaman bu antijene yanıt veren lenfositler saptanamaz (5,6).

2- **Otoreaktif lenfositlerin baskılanması** : Eğer klonal delesyon self toleranstan sorumlu tek mekanizma olsaydı, normal sağlıklı kişilerde self antijenleri tanıyabilen lenfositlerin hiçbir zaman bulunmaması gerekirdi. Buna karşın gerçekte durum böyle değildir. Özgül olarak tiroglobulin, kollagen, miyelin ve DNA



gibi vücut yapılarını tanıyabilen ve onlara bağlanabilen B lenfositleri normal kişilerde saptanabilmektedir. Bu nedenle self toleransın sürdürülmesinde otoreaktif lenfositlerin aktif baskılanmasının önemli olduğu ileri sürülmüştür (6). Hümorale ve hücresele çeşitli faktörler otoimmünitenin baskılayıcısı olabilirler. Ancak self toleransın aracıları olarak T supressör (Ts) hücreler daha çok ilgi çekmektedirler. Deneysel modellerde T-helper (Th) ve antikör sentezleyen B hücrelerinin işlevinin Ts hücrelerle baskılandığı gösterilmiştir (6). Bugüne kadar yapılan hayvan deneylerinde ya da insanlardaki bazı otoimmün hastalıklarda gözleendiği gibi, Ts hücrelerinin görevleri heterolog ve self antijenlere karşı immün yanıtın düzenlenmesi ile ilgilidir denilebilir. Ts hücrelerin işlev bozukluğu ya da yetersizliği ile otoimmünitenin ortaya çıkışı arasındaki ilişki self tolerans hakkındaki bu görüşü desteklemektedir (7).

#### **OTOİMMÜN HASTALIK MEKANİZMALARI :**

İnsan ve deney hayvanlarında yapılan çeşitli araştırmalar otoimmünite olayının multifaktöryel bir olay olduğunu göstermektedir. Self toleranstaki mekanizmalardan bir ya da daha fazlasının bozulması dokularda otoimmün hastalık gelişmesine yol açacak biçimde bir immünolojik saldırı başlatır. Her ne kadar immün yetenekli hücrelerin doku zedelenmesindeki rolü kaçınılmaz ise de, bu hücrelerin bireyin kendisine karşı reaksiyonunu başlatan etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Fakat genetik faktörler ve infeksiyöz etkenlerin, özellikle virüslerin etkili olduğuna inanılmaktadır.

Burada otoimmün hastalık mekanizmalarından ençok kabul görenlere yer verilecektir.

1- Gizli (Sekestre) antijenlerin açığa çıkması : Fötüste tolerans yaratılması fenomeni esasına dayanır. Bu teoriye göre lenforetiküler sisteme açık olan dokular self (öz) olarak tanınırlar. Lenfoketiküler sistemden anatomik olarak ayrı kalmış

veya sekestre olmuş olanlar ise öz olarak bilinmezler. Bu antijenler lens, merkezi sinir sistemi, tiroid ve testis dokularında bulunur. Daha sonraki hayat döneminde sekestre doku antijenleri travma veya infeksiyon ile lenforetiküler sisteme açılırsa, otoimmünite gelişir.

**2- Ts Hücre Defektleri :** Birçok otoimmün hastalıkta Ts hücrelerde azalma saptanmıştır. Ts hücre azlığı veya fonksiyon bozukluğu B lenfosit hiperaktivitesinin nedeni olarak gösterilmiştir. Genel bir Ts hücre bozukluğunun, organa özgül otoimmün hastalıklarda, bir tek otoantijene karşı tolerans kırılmasını göstermek bugün için zordur. Yine otoimmün hastalıklarda gösterilen anti-T hücre antikörlerinin Ts hücrelere karşı olduğu da gösterilememiştir. Birçok otoimmün hastalıkta Ts hücre sayısında ve fonksiyonunda azalma saptanmasına rağmen, bazı otoimmün hastalıklarda Ts hücre bozukluğu saptanamamıştır. Ts hücre bozukluğu otoimmün hastalıkların oluşmasında hızlandırıcı ve artırıcı bir faktör olarak kabul edilirse de tüm otoimmünite olaylarını izah edememektedir (3).

**3- İmmünolojik Toleransın Kırılması:** İmmünolojik toleransın yani immün yanıtızsızlık halinin oluşmasında B ve T hücrelerinin rolleri vardır. B ve T hücreleri ayrı ayrı yanıtızsızlık durumuna geçebilir. Otoantijenlere karşı oluşan tolerans olayında T hücre toleransının önceliği vardır. Hemen hemen bütün otoantijenlere karşı oluşan immün yanıtta, timusa bağımlı antijenler olmaları nedeniyle, T hücre katkısı gerekmektedir. Bu nedenle T hücre toleransının, özellikle indükleyici ve düzenleyici rolde önemi bakımından Th hücre toleransının kırılmasının otoimmünite olayında önemi büyüktür (3).

**a- Çapraz Reaksiyonlar :** Th hücre toleransının kırılmasında çapraz reaksiyonların önemi vardır. Bu reaksiyonlar, bazı self antijenler ile doğada spontan olarak bulunan bazı mikroplar arasında ortak haptetik özgüllükler varlığında oluşur. Normalde T-helper hücre toleransı nedeniyle self haptene karşı hiç bir otoantikör oluşmaz. Ancak infeksiyon yapan mikroorganizmalar, çapraz

reaksiyon veren hapteni, toleran olmayan Th hücreleri tarafından tanınacak olan kendi taşıyıcıları ile birlikte sunarak antikor yanıtı uyatabilirler. Böylece infeksiyona neden olan mikroorganizma ve normal dokularla aynı zamanda reaksiyon verebilen antikor oluşur. Bu durum belirli bazı streptokok infeksiyonlarını izleyerek gelişen romatizmal kalp hastalığında görülür (6). Streptokok-M proteini olasılıkla kalp kasının sarkolemmal antijeni ile çapraz reaksiyon veren bir haptendir (6).

**b- Molekül Değişikliği :** Bu mekanizma kısmen otoantijenik determinantların yeni bir taşıyıcıya tanıtılması yoludur. Bir self antijenin taşıyıcı determinantı değişikliğe uğrarsa, toleran olmayan Th hücre klonları tarafından yabancı olarak tanınabilen yeni antijenik özgüllükler kazanabilir. Bunlar daha sonra haptene özgül B hücreleri ile birlikte otoantikor yapımına yol açabilirler. Taşıyıcının değişikliğe uğraması, self antijenlerin ilaçlarla ya da mikroorganizmalarla bileşikler oluşturmasından ileri gelebilir (6).

**c- Poliklonal B Hücresi Aktivasyonu :** Th hücre toleransının kırılmasında ekzojen poliklonal B hücre aktivatörlerinin rolü olabileceği ileri sürülmektedir (4). Lipopolisakkaritler, S. aureus A proteini, lipid-A asosiyeye protein, dextran sülfat gibi polianyonlar, Epstein Barr Virüsü (EBV) gibi bazı virüsler veya virüs komponentleri ve parazitler (Trypanosoma ve plasmodium gibi) poliklonal B hücre aktivatör etkisi gösterirler (4,6). B hücresinin hiperaktivitesi otoantijenlere karşı tolerans eksikliği ve otoimmün yanıtı yol açar. Bu etkiye T by pass etkisi de denir (8).

**4- Timus Defektleri :** Lupuslu farelerin timusları incelendiğinde hepsinde timus atrofiği saptanmıştır. Lupuslu farelere timus nakli, timosit hücre nakli veya timik hormonlar verilerek yapılan çeşitli çalışmalarda hastalığın hafifletildiği veya geciktirildiği bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise bu işlemlerin etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir (4). Lupuslu farelerde timektomi yapılması farklı sonuçlar vermiştir. (NZB X NZW) F1 hibritleri ve yine B x SB farelerinde timektomi hastalığın

seyrine etki yapmamıştır. Fakat MRL/1 farelerinde neonatal timektomi SLE'ye benzer hastalığın oluşumunu önlemektedir (4).

Timus T-lenfositlerinin olgunlaşmasında önemli bir organdır. İmmatür T-lenfositleri olgunlaşmak üzere timus korteksine geldiğinde, timusun stromal hücrelerine temas ederek doku antijenlerini tanımaktadırlar. Bu dönemde yüksek affinitedeki T-lenfositleri MHC antijenleri ile temas ederek vücudun kendi self antijenlerine karşı tam toleran hale gelirler. Olgunlaşma sürecinde MHC'ye karşı zayıf affinitesi olan T lenfositleri self antijenlere karşı tolere olamamaktadırlar. Tam tolere olamayan bu lenfositlerin, periferik dolaşıma geçtiklerinde otoimmün reaksiyonlara neden olan lenfositler olduğu ileri sürülmüştür (3).

#### **5- Ana-Kök Hücre Nakli (Multipotential Stem Cells) :**

Lupuslu farelerin kemik iliği ve dalak hücreleri, ışınlanmış fareye nakledildiğinde bu farelerde konağın katkısı olmadan otoantikorlar oluşmuştur. Benzer şekilde normal farenin kemik iliği ve dalak hücreleri ışınlanmış fareye verildiğinde ise otoantikorlar oluşmamıştır. Demek ki lupuslu farelerin kemik iliği ve dalak hücreleri hastalığı nakledebilmektedir. Bu deneyde hasta NZB farelerinin kemik iliği ve dalak hücreleri anti-T hücre antikorları ve komplemanla muamele edilip normal fareye nakledildiğinde yine hastalığın ortaya çıkması, hastalığın naklinde T-hücrelerinin rolü olmadığını göstermektedir. Burada hasta hayvanın ana kök hücreleri ve B lenfosit öncü hücreleri hastalığı nakledebilmiştir (4).

İnsanda SLE'li hastalarda da IL-2 düzeyi düşük bulunmuştur Buna karşın BCGF ve BCDF düzeyleri tedavi öncesi SLE olgularında normal yada artmış düzeyde bulunmuştur (9).

#### **6- İdiotip-Anti-İdiotip Mekanizmasında Bozukluklar :**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, idiotip-antiidiotip network mekanizmasındaki bozuklukların otoimmüniteye yol açabileceği ileri sürülmüştür (10,11). Bir antijene karşı oluşan antikoron (Ab-1) antijen bağlayan kısmında antijen özgüllüğü ile ilgili farklı epitoplara oluştuğunda, bu farklı epitoplara karşı da antikorlar (Ab-2) oluşmaktadır. Orjinal antijen ile benzerliği olan bu tip

antikorlara anti-idiotip antikorlar denmektedir. Bu nedenle Ab-1 antikor ile birleşmede Ab-2 anti-idiotip antikor ve orijinal antikor arasında rekabet vardır. Ab-2 anti-idiotip antikoruna karşı oluşan anti-idiotipik antikor (Ab-3) ise Ab-1 idiotipik antikor ile benzerlik gösterir, burada da Ab-2 anti-idiotipik antikor ile birleşmede Ab-1 ve Ab-3 antikorları rekabete girecektir. Bu sistem bir noktada immün yanıtın bir düzeyde kalmasını sağlar. Anti-idiotipik antikorlar immünolojide yeni imkanlar yaratmıştır. Bir antijen molekülü olmadan antijene karşı oluşmuş antikorun anti-idiotip antikor ile antijene karşı immün yanıt çıkarabileceği ileri sürülmektedir. Bu şekilde bakteri, virus, parazit ve tümör hücrelerine karşı korunmanın sağlanabileceği düşünülmektedir (4). Anti-idiotipik yanıt T-lenfositleri yüzeyindeki antijeni tanıma reseptörlerine karşı da oluşmaktadır. Immün yanıtın düzenlenmesinde önemli olan bu sistemin çalışmasındaki bozukluk, B-lenfosit uyarımında hiperaktiviteye neden olarak, T-bypass mekanizması ile otoantikor yanıtına neden olur.

**7- Viral Faktörler :** Virüsler insan ve hayvanlarda otoimmün hastalıklarla beraber sıkça bulunmaktadır (4). Virüslerin otoimmünitede rol oynadığına dair kuşku, büyük ölçüde NZB ve NZW fareleri ile bunların F1 hibridlerinde yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Tip C virüsler ve bunların antijenleri NZB farelerinin çeşitli dokularında yaşamlarının önemli bir bölümünde bulunmaktadır. Viral antijenler, glomerüler lezyonlardaki immün komplekslerde saptanmaktadır (7). Virüslerin çeşitli mekanizmalarla otoimmün reaksiyonları başlattıkları sanılmaktadır. Virüsler lenfositlerin poliklonal aktivasyonuna, hücreleri parçalayarak subsellüler organellerin açığa çıkmasına, hücre membranına bağlanarak self komponentlere karşı reaksiyon gelişmesine, interferonlar aracılığı ile Ia antijenlerinin ektopik indüksiyonuna ve Ts hücrelerin regülatör fonksiyonlarının bozulmasına yol açarlar (4). İnsan virüsleri içinde, EBV otoimmün hastalıkların nedeni olarak göze çarpmaktadır. Çünkü EBV immün sistemi etkileyen inatçı bir virüstür. EBV poliklonal B hücresi aktivatör etkisi göstererek

özellikle romatoid faktör (RF) gibi otoantikörlerin sekresyonuna sebebiyet verir (4). Otoimmüniteden sorumlu tutulan diğer virüsler arasında retrovirüsler, sitomegalovirüsler, koksakivirüsler, hepatit virüsleri ve diğerleri sayılabilir. Bu virüslerin birçoğu vaskülit ve glomerülonefrit gibi immünopatolojik olayların ortaya çıkmasına neden olurlar (4). Virüslerin otoimmüniteyi başlatması ile ilgili birçok mekanizma vardır. Ancak, bunun insanlarda geçerli olduğunu kanıtlayacak bir bulgu henüz yoktur (6).

Şimdiye kadar bahsedilen faktörlerin hepsi immün sistemin normal işlevinin bozulmasına ve sonuçta otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

### SİTOKİNLER

İmmün sistem hücreleri arasındaki ilişkiler, bir yandan iki hücrenin doğrudan temasları ile bir yandan da oluşturdukları mediatörler aracılığı ile birbirlerini etkilemeleri sonucu yürütülür. İmmün yanıtın regülasyonunda ilgili hücreler tarafından sentezlenip salgılanan bu faktörlere genel olarak "sitokinler" adı verilmektedir. Sitokinler bir immün cevabın gelişmesi esnasında hücre çoğalması ve farklılaşmasını kontrol etmede uyum halinde çalışırlar. T hücrelerince oluşturulan mediatörlere lenfokinler, monosit ve makrofajlarca oluşturulanlara ise monokinler denmektedir. Bu faktörlerin her birinin belirli hedef hücreleri olup bu hedef hücreler farklılaşmalarının sadece belirli evrelerinde bu faktörlere cevap verebilirler. Sitokinler genellikle üretildikleri hücrelerin en yakınındaki hücreler üzerine etkili olurlar.

### İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1 ; monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotelyal ve epitelyal hücreler, T ve B hücreleri, NK hücreler, mikroglia hücreleri ve mesangial hücreler tarafından sentezlenmektedir (12,13). Nükleusa sahip bütün hücrelerin IL-1

salabilecekleri bildirilmiştir (14).

Moleküler ağırlığı 17 kD olan bir glikoproteindir. IL-1 alfa ve IL-1 beta olmak üzere iki formu vardır. Bunlar iki farklı komplementler DNA (cDNA) kodununun kodladığı ürünlerdir. Bakteriler, lipopolisakkarit endotoksinler, immün kompleksler ve gamma interferon gibi değişik birçok etkenin IL-1 yapımını stimüle ettiği gösterilmiştir. İmmünsüpresif olarak bilinen kortikosteroidler ise IL-1 yapımını inhibe ederler (14).IL-1 in çok değişik hedef organ ve hücrelere dağılmış geniş bir etki spektrumuna sahip olduğu bilinmektedir.Bu etkiler aşağıda gösterilmiştir.



## İnterlökün-1'in Etkileri

### Hedef Organ veya Hücre

### Etki

#### A- İmmün Sistem Dışında :

-Osteoklastlar

-Kemik rezorpsiyonu

-Hipotalamus

-Ateş yükselmesi

-Endotel hücreleri

-Prokoagülan  
aktivitede artış

-İskelet kası

-Proteolizis

-Hepatositler

-Akut faz proteinlerinde  
artma

-Kemik iliği

-Nötrofilik lökositoz

#### B- İmmün Sistem Üzerine :

-T hücreleri

-Lenfokin yapımında artış

-IL-2 yapımında artış

-IL-2 reseptörlerinde artış

-B hücreleri

-Artmış cevap

-Nötrofiller

-Enzim salınımında artış

-Oksidatif metabolizmada  
artış

-Makrofajlar

-Kemotaksiste artış

-Kollagenaz yapımında artış

-PGE<sub>2</sub> nin uyarılması



## İnterlökün-2 (IL-2)

IL-2 moleküler ağırlığı 15 kD olan ve birçok immünolojik fonksiyona sahip ve uyarılmış T lenfositlerinin proliferasyonunda önemli rolü olan bir sitokindir.

IL-2 önceleri T hücresi büyüme faktörü (TCGF), timosit mitojenik faktör, killer helper faktör gibi isimlerle anılmış fakat daha sonraları yapılan kromatografik incelemeler sonucu bunların aslında aynı yapıda maddeler olduğu anlaşılmış ve IL-2 olarak yeniden isimlendirilmiştir.

IL-2 T hücresi proliferasyonunu uyarır ve antijen ile uyarılan T hücrelerinin in-vitro olarak klonal gelişmesini sağlar. IL-2 antijenik uyarıdan sonra T hücreleri tarafından saatler içinde üretilir. IL-2, NK hücreler ve granüllü lenfositlerde de yapılmaktadır.

Radyoaktif işaretli IL-2 kullanılarak T-lenfositleri yüzeyinde IL-2 için spesifik bir membran reseptörü idantifiye edilmiştir. Bu reseptörün IL-2'ye karşı affinitesi oldukça yüksektir. IL-2 Reseptör (IL-2R) geni 10.kromozom üzerinde lokalize olmuştur. IL-2'nin T lenfositlerince oluşturulabilmeleri için makrofajlarca bunlara bir antijen sunulması ve bu esnada makrofajlarca salınan IL-1'in tekrar T lenfositleri stimüle etmesi gerekmektedir. IL-2 reseptörü T hücrelerinde antijenik aktivasyondan sonra sadece geçici olarak eksprese olur ve hücre bölünmesinden sonra, IL-2R 'lerinin tekrar yüksek dansitede eksprese olması için tekrar antijen uyarısı gerekmektedir. Bu nedenle IL-2'ye karşı yanıt, IL-2 reseptörlerinin varlığı ile sınırlıdır. Bundan dolayı IL-2'nin kendisi nonspesifik bir efektör molekül olduğu halde, bu süreç antijene özgül olarak işlemektedir. Aktive T hücresi alt grupları IL-2 reseptörü oluşturmak üzere uyarılabilir ve IL-2 varlığında proliferasyona uğrarlar. Fakat belirli bir T hücresinin aynı anda hem IL-2 üretip hem de IL-2'ye yanıt verip vermediği açıklık kazanmamıştır. IL-2 T hücrelerinden başka diğer lenfoid hücreler üzerine de etkilidir. Örneğin, NK aktivitesi IL-2 ile arttırılabilir. B hücrelerinde antijenik uyarıdan sonra IL-2

reseptörü ekspresyonunun arttığı, B hücresi proliferasyonu ve antikor sentezinin IL-2 ile arttığı gösterilmiştir (15).

IL-2 sentezi sikloporin ve glukokortikoidler ile inhibisyona uğrar. IL-2 salınımı, IL-2 sentezini arttırır ve IL-2 üzerine glukokortikoid etkisi, primer olarak IL-2 inhibisyonuna atfedilebilir. IL-2'nin muhtemelen Ts hücre iktivitesini etkiliyerek toleransı kırabildiği gösterilmiştir.

**Soluble İnterlökin-2 Reseptörü (sIL-2R) :**sIL-2R uyarılmış lenfositler tarafından salgılanır ve sIL-2R alfa ve sIL-2R beta olmak üzere iki glikoprotein zincirinden oluşur.Molekül ağırlığı 45 kD dir.IL-2R alfa lenfosit membranına güçlü bağlanan bir komponenttir,IL-2R beta ise IL-2'nin düşük afiniteli reseptörüdür ve hücreyi aktivasyona sevkeder.Hücre aktivasyonundan sonra IL-2R beta hücre membranından ayrılarak plazmaya geçer ve sIL-2R oluşur.Bu reseptör hücre aktivasyonunun dolaşan markeri olarak görev yapar (16).

#### **Koloni Stimüle Edici Faktörler (CSF)**

Koloni stimülasyon faktörleri multipotent kök hücrelerin lenfoid ve eritroid seri hücrelere farklılaşmasının regülasyonunda rol oynayan faktörlerdir. Bunlardan Granülosit-Monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), fibroblast ve makrofajlarca yapılıır ve granülositik ve monositik seri hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. GM-CSF 23 kD'luk bir glikoproteindir ve 50 kD'luk bir reseptöre bağlanır. Halbuki M-CSF (makrofaj-CSF) fibroblast kökenlidir ve sadece makrofajları stimüle eder. Molekül ağırlığı 70 kD ve reseptör hacmi 150 kD dur. G-CSF (Granülositik-CSF) ise makrofaj kökenlidir ve bu faktör de sadece granülositik seri hücreleri stimüle eder.

Molekül ağırlığı 25 kD, reseptör hacmi ise 150 kD'dır.

#### **İnterlökin-3 (IL-3)**

IL-3 lenfositler tarafından üretilmektedir. Bu faktöre aynı zamanda Multi-CSF, hemapoetik hücre büyüme faktörü (HCGF), mast

hücresi büyüme faktörü (MCGF), eritrosit, megakaryosit ve eosinofil uyarıcı faktörler (E-CSF, MEG-CSF, E-CSF) gibi isimler de verilmektedir. IL-3 eosinofillerin, mast hücrelerinin, megakaryositlerin, granülositlerin, makrofajların ve eritroid hücrelerin çoğalmasını uyarır.

#### İnterlökin-4 (IL-4)

IL-4 temelde birkaç farklı biyolojik etkiye sahiptir ve bundan dolayı B hücresi uyarıcı faktör 1, T hücresi büyüme faktörü- 2, Mast hücresi büyüme faktörü-2 ve IgE/IgG<sub>1</sub> arttırıcı faktör olarak da isimlendirilmektedir. İlk olarak Havard ve arkadaşları tarafından B hücre proliferasyonunda anti-immüoglobulin antikolarıyla birlikte ko-stimülatör olarak keşfedilmiştir(17). IL-4'ün ana kaynağı Th2 lenfositlerdir (18).

#### İnterlökin-5 (IL-5)

IL-5 temelde birkaç biyolojik özellik taşıdığı için T hücre replasman faktörü (TRF), B hücresi büyüme faktörü II (BCGF-2), IgA arttırıcı faktör ve eosinofil farklılaşma faktörü olarak da isimlendirilmektedir. Başlıca hücre kaynağı Th2 hücreleridir (19).

#### İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 dinlenme halindeki B hücrelerini farklılaşma ve olgunlaşmaya yönelterek onlardan yüksek oranda immünglobulin salgılanmasına yol açan bir sitokindir. IL-6, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler ve monositler tarafından salgılanmaktadır. IL-6'nın otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin otoimmün hastalık sıklığının artmış olarak bulunduğu kardiyak miksomada IL-6 düzeyi yüksek bulunmuştur (20).

#### İnterlökin-7 (IL-7)

IL-7 kemik iliğinin stromal hücreleri tarafından salgılanan ve moleküler ağırlığı 25 kD olan bir sitokindir. B hücrelerinin

öncüleri olan pre-B ve pro-B hücrelerinde proliferasyon oluştururlar (14,18).

#### İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8 aktive T lenfositleri, mononükleer fagositler, epitel ve endotel hücreleri ve trombositlerden salgılanan ve moleküler ağırlığı 8,359 kD olan bir polipeptittir (19,21). IL-1 ve Tümör nekroz faktörün (TNF) nötrofil kemotaksisi yapıcı etkilerinin sekonder olarak IL-8 salınımını uyarmalarına bağlı olduğu bulunmuştur (19).

#### İnterlökin-9 (IL-9)

T lenfositlerinden salgılanan IL-9 önceleri sadece Th hücreler için bir büyüme faktörü olarak tanımlanmış, fakat daha sonra hematopoietik hücreler üzerinde de etkili olduğu bulunmuştur. IL-9 kemik iliğinden, mast hücrelerinin ve megakaryositik hücrelerin gelişimini sağlar, ayrıca eritroid seri hücrelerin stimülasyonunu sağlar. T hücreleri üzerinde etkili değildir (22).

#### İnterlökin-10 (IL-10)

Th lenfosit alt grupları, CD5 + B lenfositler ve monositler tarafından salgılanmaktadır. IL-10 B hücrelerinde MHC sınıf II antijenlerin ekspresyonunu stimüle eder, T-lenfositlerin ve mast hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırır. Monosit ve makrofajlar üzerine güçlü inhibitör etki gösterir. Böylece Th1 hücrelere antijen prezentasyonu engellenir ve sonuçta interferon-gama üretimi inhibe olur. Ayrıca IL-10 direkt olarak IL-1, IL-6 ve TNF-alfa sentezini de inhibe eder (19,22).

#### İnterlökin-11 (IL-11)

IL-11 son zamanlarda tanımlanmış çeşitli stromal hücre kaynaklı ve hematopoietik hücreler üzerine etkili bir sitokindir. IL-3 ile sinerjistik etki gösterir ve kemik iliği kültürlerinde

megakaryosit kolonilerinin oluşumunu stimüle eder. Ayrıca primitiv kemik iliği hücrelerinin proliferasyonunu ve eritroid progenitör hücrelerin generasyonunu sağlar (19,22).

### İnterlökin-12 (IL-12)

NKSF (Natural killer cell stimulatory factor) ya da CLMF (Cytotoxic lymphocyte maturation factor) olarak da isimlendirilmektedir. IL-12 35 kD ve 40 kD subünitelerin birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmasıyla oluşan 75 kD moleküler ağırlığa sahip heterodimerik bir sitokindir. IL-12'nin ana kaynağı periferik kan mononükleer hücreleri özellikle de monositler ve B hücreleridir. IL-12 interferon- gama üretimini stimüle eder ve NK hücrelerin sitolitik aktivitelerini artırır. IL-12, IL-2 ile sinerjistik etki göstererek LAK (Lymphokine activated killer) hücrelerin generasyonunu ve T hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder (22,23,24,25,26,27,).

### İnterferonlar (IFN)

İnterferonlar viral replikasyonun hücre içinde kesilmesinde dolayısıyla viral infeksiyonun önlenmesinde etkin rolü olan ve moleküler ağırlığı 17-25 kD arasında olan glikoprotein yapıda mediatörlerdir. İnterferonlar alfa, beta ve gama olarak üç ana tipe ayrılan bir multigen ailesidir.(28).

### Tümör Nekroz Faktör (TNF)

TNF, TNF-alfa ve TNF-beta olmak üzere iki peptitten oluşur. TNF-alfa (kaşektin) başlıca aktive makrofajlardan, kısmen de lenfosit ve NK hücrelerden, TNF-beta (lenfotoksin= LT) ise T lenfositlerden salgılanır. TNF-alfanın çeşitli tümör hücresi serilerine sitotoksik veya sitostatik olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bazı tümörleri in- vivo öldürebilir. Son zamanlarda TNF alfa aktivitesinin sadece transforme hücrelerle sınırlı kalmadığı, normal hücrelerin de bu monokinden etkilenebileceğini gösteren

bulgular vardır.(15).

TNF-beta insanda T4 ve T8 lenfositlerde yapılır. TNF-beta ve TNF-alfa geni 6.kromozamda yer alır. TNF-alfa ve TNF-beta'nın nükleotid dizileri %46, aminoasit dizileri ise %30 homoloji gösterir.

## ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit öncelikle eklemleri tutan ve bazen vücuttaki diğer organları da etkileyen sistemik kronik ve iltihabi bir hastalıktır. Hastalık karakteristik olarak küçük eklemlerde başlar ve sentripedal ve simetrik şekillerde ilerleme gösterir. Ekstraartiküler görünüm vaskülit, deri ve adalede atrofi, subkutanöz nodüller, lenfadenopati, splenomegali ve lökopeniden ibarettir. Hastalık Amerikan toplumunun % 1-3'ünde görülmektedir ve kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazladır (3:1) (29).

**Etyoloji ve Patogenez :** Romatoid artritinin nedeni eklemlerde immünolojik olaylar sonucu inatçı ve kronik iltihaplanmalardır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, immün reaksiyonu başlatan tetik mekanizma bilinmemektedir. Epstein Barr Virüsü (EBV) gibi çeşitli infeksiyon ajanlarından kuşku duyulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda EBV ile Romatoid artrit arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmaktadır. Romatoidli hastalar, EBV içeren insan lenfoblastoid hücre dizisinin nükleer antijeni ile spesifik reaksiyon veren antikörelere (RA presipitin) sahiptirler. Bu antijen (RA nükleer antijen= RANA) sadece EB virüsü ile infekte olmuş hücrelerde bulunmaktadır. EB virüsü bir poliklonal B hücresi stümlatörüdür ve in-vitro olarak B hücrelerinden romatoid faktör (RF) salınımına yol açabilir. Fakat normal insanlarda da RA presipitin yüksek olduğu için RA ile EB virüsü arasındaki ilişki spekülatif kalmaktadır (29).

Romatoid artritinin patogenezinde hem hücrenel hem de hümoral

immün yanıtlar rol oynamaktadır. Romatoid artrit hastalık oluşumunu doğuran birkaç olay vardır ve romatoid artritin hemen hemen bütün belirtilerini bu olaylarla açıklamak mümkündür. Olaylar IgG'nin antijenik hale gelmesiyle açıklanabilir. Fakat IgG'yi antijenik hale getiren faktörün ne olduğu bilinmemektedir.

Antijenik hale gelen IgG'nin Fc kısmındaki antijenik determinantlara karşı oluşan antikörlere romatoid faktör (RF) denmektedir. Başka bir deyişle RA'lı hastaların dolaşımında hastanın kendi IgG'sine karşı bir antikor vardır; bu da bir immünglobulindir. Bu immünglobulin sıklıkla IgM sınıfından olmakla birlikte IgG ve nadiren IgA sınıfından olabilir.

Sinovyal B-lenfositlerin saldığı antijenik yapıdaki IgG'ye karşı oluşan RF'lerden IgG RF 7 S, IgM RF 7 ve 19 S tipindedir.

Romatoid artritli hastaların serumlarında RF (anti-IgG) bulunduğundan IgG ile kaplanmış insan ve koyun eritrositlerini aglutine eder. Bu özellik hastalarda RF araştırılması için bir yöntem olarak kullanılmış ve böylece çeşitli testler ortaya çıkmıştır. Eritrosit yerine IgG ile kaplanmış latex partiküllerinin kullanıldığı "Latex Aglutinasyon Testi" bu temele dayanmaktadır (30). Bütün bu yöntemler sadece 19 S tipindeki IgM romatoid faktörü ortaya çıkarır. IgG ve diğer antikörlar bu yönden yetersizdirler. Bu metodların ortaya çıkaramadığı ve seronegatif olarak bilinen birçok romatoid artritli hastalardaki 7 S tipindeki IgG RF'yi ve 7 S tipindeki IgM RF'yi ortaya çıkarmak için yeni metodlar geliştirilmiştir.

Romatoid artritli hastaların serumlarında RF'den başka 22 S tipinde yüksek moleküllü başka bir proteinin de bulunduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Franklin ve arkadaşları

ultrasantrifüj analizleri ile bu büyük moleküllü proteinin 19 S büyüklüğünde IgM ile 7 S büyüklüğünde IgG moleküllerinin kompleksi olduğunu göstermişlerdir.

RF romatizmal hastalıkların bir çoğunda görülürse de en çok RA'da rastlanır. Ancak RF'nin RA veya diğer hastalıklar için müsbet bulunması tek başına özgül bir bulgu sayılmaz. Vücut eklemlerinde

şekil bozuklukları ve deri altı nodülleri olan RA'lı hastaların yaklaşık %80'inde IgM RF pozitifdir. Pozitiflik yüzdesi ve derecesi hastalığın hangi döneminde olduğu ve türlerine göre değişebildiği gibi, bulunan RF veya RF tipleri de değişik olabilmektedir. Bu oran, RA'nın erken dönemlerinde ve atipik türlerinde %50'ye, çocukluk çağı RA'inde de %20'ye kadar düşer. RF bazı sağlıklı kişilerde düşük oranda pozitif, ileri yaşlarda oran %10'a kadar yükselbilmektedir (31).

RF, romatoid artrit başka SLE, skleroderma, kronik aktif hepatit, bakteriyel endokardit ve parazit infeksiyonları, lösemi ve malign lenfoid tümörler, organ transplantasyonları ve bazı virütik hastalıklarda da müsbet olabilmektedir (31). RA'nın patogenezinde otoimmün olayların birinci derece rol oynadığını savunanlar şöyle bir dizi olay ileri sürmektedirler: IgG kendisine karşı oluşan antikorla (RF) birleşerek immün kompleksler oluşturur. Bu immün kompleksler sinovyal dokuda veya sinovyal sıvıda kompleman sistemini aktive ederler. Bunun sonucu olarak kemotaktik faktörler ve yangı aracılıları açığa çıkar. Lökositler immün kompleksleri fagosite eder ve hidrolaz enzimleri salarlar. Romatoid artritte eklemdaki yıkımın asıl medenin bu hidrolaz enzimleri olduğu düşünülmektedir (31).

## SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) etyolojisi bilinmeyen, birçok organ sisteminde inflamasyona neden olan, sitoplazmik, nükleer ve hücre membranı antijenlerine karşı antikorların sentezlendiği sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastaların %60'ı 13-40 yaşları arasındadır ve kadınların hastalığa yakalanma olasılığı erkeklere oranla 3 kat daha fazladır. Hastaların %90-95'i kadındır ve genellikle ergenlik çağındadır. Hastalığın prevalansı 100.000'de 35 kadardır (32).



**Etyoloji ve Patogenez:** Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte ortaya çıkışında etkili birçok faktör olduğu sanılmaktadır. Bu faktörler arasında ilaçlar, UV ışınları, infeksiyöz etkenler ve besin maddeleri sayılabilir(32).

Bu ajanların hastalığın patogenezinde etkili gerçek faktörler olduğu kesinlikle söylenemezse de, hastalığın ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde etkili oldukları genellikle kabul edilmektedir. Otoantikör taşıyan SLE'li bir kişide hücrenin nükleer ve sitoplazmik bileşenlerine karşı otoantikörler saptanmaktadır. Antinükleer antikörler (ANA) çeşitli nükleer antijenlere karşı olup, dört grupta toplanabilir.

- Bunlar
- 1) DNA'ya karşı antikörler
  - 2) Histonlara karşı antikörler
  - 3) RNA'ya bağlı histon dışı proteinlere karşı antikörler
  - 4) Nükleer antijenlere karşı antikörler.

Antinükleer antikörleri saptamak için çeşitli yöntemler vardır. Klinikte en sık kullanılan yöntem indirekt immünofloresans olup, bu yöntemle DNA, RNA ve proteinler gibi çeşitli nükleer antijenler gösterilebilmektedir. Nükleer flöresansın biçimi hastanın serumunda bulunan antikörün tipi hakkında fikir verir. Temel olarak 4 farklı görünümünde olabilir (4).

Homojen ya da diffüz boyanma genellikle deoksiribonükleoprotein, histon ve bazen çift sormallı DNA'ya karşı antikörleri gösterir.

Çevresel ya da periferik boyanma biçimi en çok çift sarmallı DNA'ya karşı oluşan antikörleri gösterir.

Benekli şekilde tek tip ya da değişik büyüklükteki benekler bulunur. En sık rastlanan flöresan şeklidir ve bundan dolayı özgüllüğü azdır. Nükleusun histon ve ribonükleoprotein gibi DNA dışı yapılara karşı antikörleri gösterir.

Nükleol boyanma şekli nükleus içinde birbirinden ayrı birkaç flöresan lekesi şeklindedir ve nükleol RNA'sına karşı antikörleri gösterir. Bu tip boyanma en fazla sistemik sklerozlu hastalarda

görülmektedir. Bu flöresans şekillerinin tam olarak bir antikör tipine özgül olmadığını vurgulamak gerekir. İmmünflöresans tekniğe ANA testi SLE'nin tanısında çok duyarlı, fakat özgül olmayan bir testtir. Bu yöntemle saptanan ANA'ların yalnızca SLE'de değil diğer otoimmün hastalıklarda da bulunduğu gösterilmiştir (6).

Çift sarmallı DNA'ya karşı oluşan antikörlerin SLE için çok özgül olmasına karşın, son çalışmalar anti-DNA antikoru oluşumunu uyaran immünogenin doğal DNA olduğuna ait geleneksel kanıya karşı gelmektedir. Bu konudaki kuşkular lupuslu hastalardan elde edilen monoklonal anti-DNA antikörlerinin yalnızca DNA ile değil, aynı zamanda RNA, bazı polinükleotidler ve hatta fosfolipidlerle reaksiyon verdiği görülmüştür (6).

Otoantikörler doku zedelenmesinde mediatör rolü oynarlar. İç organ lezyonlarının çoğunda immün kompleksler rol oynarlar. DNA-anti DNA kompleksleri glomerüllerde saptanabilir. Serbest DNA'nın önce bazal membrana bağlandığı daha sonra burada in situ olarak DNA - anti-DNA komplekslerinin oluştuğuna inanılmaktadır. Serum kompleman düzeyinde azalma ve glomerüllerde granüller halinde immünglobulin birikimi hastalığın immün kompleks tipinde olduğunu destekler. Diğer taraftan eritrosit, lökosit ve trombositlere karşı oluşan otoantikörler etkilerini, Tip II aşırı duyarlılık aracılığı ile gösterirler. İmmün kompleks oluşumuna yol açan antinükleer antikörlerin sağlam hücrelere geçebildiği hakkında herhangi bir belirti yoktur. Ancak eğer hücre nükleusları serbest kalırsa ANA'lar bunlara bağlanabilirler. Dokularda yıkıma uğramış hücrelerin nükleusları antinükleer antikörlerle reaksiyona girerler, kromatin yapılarını yitirirler ve LE cisimcikleri ya da hematoksilen cisimler denilen yapıları oluşturmak üzere homojen bir hal alırlar. Bu olgu ile ilgili olan LE hücresi yalnızca in vitro olarak görülür. LE hücresi, zedelenmiş hücrenin, doğal yapısını yitirmiş nükleusunu içine alan herhangi bir fagositik lökositir. SLE'li hastaların %70'inde LE hücresi testi pozitifdir. Ancak ANA testindeki tekniklerin gelişmesiyle bu test fazla kullanılmamaktadır.

**Antikardiolipin Antikorları:** Antikardiolipin antikorları antifosfolipid antikorlarınının bir subgrubu olup SLE'de görülen lupus antikoagülanından sorumlu tutulmaktadır.Lupus antikoagülanı ile SLE'de görülen venöz ve arteriyel tromboz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.Son yıllarda SLE ve benzeri hastalıklarda antikardiolipin antikorları,lupus antikoagülanları ve trombozun birbiriyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır.Antikardiolipin antikorları SLE'deki vasküler komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır (33).SLE'de AKA-IgG,AKA-IgM ve AKA-IgA tipinde antikor pozitifliği gösterilmiştir.Özellikle antikardiolipin-IgG antikorlarınının klinik komplikasyonlarda daha önemli olduğu saptanmıştır (34).

**Eriyebilen Nükleer Antikorlar:** DNA'dan farklı olan bir grup nükleus antijenine karşı oluşan antikorlar fizyolojik ortamlarda eriyebildiği için eriyebilen nükleer antikorlar adını almışlardır.Bu grupta en az 20 adet antijen-antikor sistemi mevcut olup çeşitli kollajen doku hastalıklarınının ayırıcı tanısında önem taşımaktadırlar (35).Bunlardan anti-Sm antikorunu SLE için oldukça spesifik olup bu hastaların %30-40'ında pozitif olarak gösterilmektedir.Anti-Sm antikorunun SLE hastalarınının bazı klinik belirtileri ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, 1990-93 yılları arasında Ç.Ü.Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine başvuran ve analjezik ve nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar dışında hiç bir tedavi almamış 24 SLE, 25 RA ve tamamen sağlıklı 29 kişi kontrol amacı ile araştırma kapsamına alındı.

SLE'li 24 hastanın yaşları 13-42 arasında değişmekte olup 22'si kadın 2'si erkekti ve yaş ortalamaları 28 olarak saptandı. RA'lı hastaların yaşları 30-71 arasında değişmekte olup 20'si kadın 5'i erkekti ve yaş ortalamaları 47 olarak bulundu. 29 kişilik sağlıklı kontrol grubunun yaşları ise 17-40 arasında olup 22'si kadın 7'si erkekti ve yaş ortalamaları 35 olarak bulundu.

SLE ve RA'lı hastalarla sağlıklı kontrollerin hepsinde ANA, Anti-dsDNA, IgM-RF, AKA-IgG (Antikardiolipin-IgG) ve AKA-IgM (Antikardiolipin-IgM) ve anti-Sm gibi otoantikokorlarla, serumda bir sitokin reseptörü olan Soluble İnterlökin-2 Reseptörü (sIL-2R) düzeyleri mikroelisa test yöntemiyle çalışıldı.

Hasta ve kontrollerden alınan kanlar, santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve küçük ependorf tüplerde küçük hacimlere bölünerek, çalışma gününe kadar -70 derecelik deepfreezde saklandı. Çalışma günleri deepfreezden alınan serumlar oda ısısında çözündürüldükten sonra vortexle karıştırılarak çalışmaya alındı.

### **ANA ; Anti-dsDNA ; Anti-Sm**

Bu otoantikokorların ölçümü mikroelisa kitleri (BioHyTech, Israel) kullanılarak yapıldı. Bu otoantikokorların ölçümünde kullanılan kitlerin deney prosedürü aynı olduğu için burada sadece anti- Sm antikokorlarının ölçüm metodu anlatıldı.

### **Çalışma solüsyonlarının hazırlanması**

- Serum dilüenti (Assay dilüent): 25 ml konsantre serum

dilüenti 100 ml bidistile su içinde dilüe edildi (1:5).

- Yıkama solüsyonu : 30 ml konsantre yıkama solüsyonu 270 ml bidistile su içinde dilüe edildi (1:10).

- Substrat buffer : 30 ml konsantre substrat buffer 30 ml bidistile su ile karıştırıldı (1:2).

-Enzim Konjugat : 150  $\mu$ l konsantre enzim konjugat (Alkalin fosfataz) 15 ml serum dilüenti içinde dilüe edildi (1/100).

- Substrat (pNPP): 4 substrat tableti 20 ml substrat buffer içinde eritilerek hazırlandı.

**Not:** Substrat deneyde kullanılmadan 15 dk.önce ışık geçirmeyen bir şişede hazırlandı ve tabletlerin erimesi için 15 dk.çalkalandı.

-Standartlar: Liyofilize haldeki standartların her biri 1.5 ml bidistile su ile sulandırıldıktan sonra homojen dağılım için 5 dk.kadar hafifçe çalkalandı.

### **Deneyin Yapılışı**

1- Önce 5 ml'lik deney tüplerine 1'er ml serum dilüenti kondu ve hasta ve kontrol serumları sırasıyla 5  $\mu$ l miktarlarda bu tüplere eklendikten sonra tüpler vortexle karıştırılarak serumların tüp içindeki sıvılarda homojen şekilde dağılması sağlandı.

2- Antijen bağlı elisa plağının ilk kuyucuğu (blank) hariç diğer kuyucuklara sırayla standartlar ve dilüe edilen numuneler 100'er  $\mu$ l miktarlarda kondu ve plağın üzeri kapatılarak 37 C'de 30 dk inkübe edildi.

3- Daha sonra bütün kuyucuklar mikroelisa yıkayıcısında 250  $\mu$ l/kuyucuk olacak şekilde 4 kez yıkandı, plak süzgeç kağıdı üzerinde çırpılarak artık sıvı uzaklaştırıldı.

4- Plaktaki bütün kuyucuklara çok kanallı mikropipet vasıtasıyla 100  $\mu$ l enzim konjugat kondu ve yine plağın üzeri kapatılarak 37 C'de 30 dk inkübe edildi.

5- Tekrar yıkama işlemi yapıldı.

6- 15 dk önce hazırlanan substrat, elisa plağının bütün kuyucuklarına 100 µl miktarlarda kondu ve plağın ağzı kapatılarak karanlık bir ortamda ve 37 C'de 45 dk inkübasyona bırakıldı. Elisa okuyucusunda 405 nm'de okuma işlemi hemen yapıldığı için stop solüsyonu kullanılmadı. Daha sonra standartların konsantrasyonuna karşı okunan optik dansite (OD) değerleri kullanılarak çizilen grafikten numunelerin anti-Sm miktarları IU/ml cinsinden hesaplandı. ANA ve Anti-dsDNA çalışmasında ise aynı şekilde standart örneklerin değerlerine göre çizilen grafikten ANA ve Anti-dsDNA değerleri IU/ml cinsinden bulundu.

#### IgM-RF

IgM-RF ölçümünde mikroelisa kiti (Eucardio Lab.,USA) kullanıldı.Kit içeriğinde yıkama solüsyonu hariç diğer reagentler kullanıma hazır durumdaydı.33 ml miktardaki konsantre yıkama solüsyonu ise bidistile su ile 1 lt'ye tamamlanarak hazırlandı.

#### Deneyin Yapılışı

1- 5 ml'lik plastik deney tüplerine önce 1 ml miktarlarda örnek dilüenti kondu ve sonra sırasıyla bütün tüplere 10 µl hasta ve kontrol serumları (1:101) konduktan sonra vortexle karıştırılarak serumların dilüent içinde homojen dağılımı sağlandı.

2- Gamma globulin ile kaplı elisa plağının kuyucuklarına ilk kuyucuk (blank) hariç olmak üzere 100 µl miktarlarda standartlar ve hasta ve kontrol serumları kondu.Plağın üzeri kapatılarak oda ısısında 30 dk.inkübe edildi.

3- İnkübasyon sonunda bütün kuyucuklar mikroelisa yıkayıcısında 300 µl/kuyucuk olacak şekilde 5 kez yıkandı ve kurutma kağıdı üzerinde çırpılarak artık sıvılar uzaklaştırıldı.

4- Bütün kuyucuklara 100 µl enzim konjugat (Anti-human-IgM-HRP) kondu ve oda ısısında 30 dk.inkübe edildi.

5- 3.maddedeki yıkama işlemi aynen uygulandı.

6- 10 ml substrat-A (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren buffer solüsyon) ile 10 ml substrat-B (Tetrametilbenzidin solüsyon) karıştırılarak substrat solüsyonundan bütün kuyucuklara konuldu, oda ısısında ve karanlık bir ortamda 15 dk.inkübe edildi.

7- Bu süre sonunda bütün kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu (1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ilave edildi ve elisa okuyucusunda 450 nm dalga boyunda absorbanlar okundu.

Kitteki standartların konsantrasyonlarına karşı okunan OD değerlerinden hasta ve kontrollerin IgM-RF düzeyleri IU/ml cinsinden hesaplandı.

#### **ACA-IgG ve IgM**

Antikardiolipin antikor düzeyleri mikroelisa kiti (Cambridge life Sciences, England) kullanılarak saptandı.

#### **Çalışma solüsyonlarının hazırlanması:**

- Yıkama solüsyonu : 20 ml kontsantre yıkama solüsyonu 600 ml bidistile su içinde dilüe edildi.

- Örnek dilüenti : 20 ml örnek dilüenti 100 ml su içinde dilüe edildi.

- Standartlar : Liyofilize haldeki standartlara 1'er ml

bidistile su ilave edilip vorteksle karıştırıldı.

- Enzim Konjugat : 300 µl konjugat stabilizer alınıp kontsantre enzim konjugat üzerine eklendikten sonra bu karışım 15 ml konjugat dilüent içinde dilüe edilerek hazırlandı. AKA-IgG için anti-IgG-HRP, AKA-IgM için anti-IgM-HRP konjugatı kullanıldı.

### Deneyin Yapılışı

1- Hasta ve kontrol serumları örnek dilüenti ile 1/100 oranında (10 µl serum + 990 µl dilüent) dilüe edildi ve vorteksle karıştırıldı.

2- Antigenle kaplı elisa plağının kuyucuklarına standartlar ve dilüe serumlar 100'er µl miktarlarda kondu ve plağın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 30 dk. inkübe edildi.

3- İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile, semiotomatik elisa yıkayıcısında her bir kuyucuk yaklaşık 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve plak, kurutma kağıdı üzerinde çarpılarak kuyucuklardaki artık sıvılar uzaklaştırıldı.

4- Çok kanallı bir pipet yardımıyla her kuyucuğa 100 µl enzim konjugat konuldu ve plağın üstü kapatılarak oda ısısında 30 dk inkübe edildi.

5- İnkübasyonun bitmesine 15 dk. kala substrat solüsyonu hazırlandı. Bunun için 5 adet substrat tableti (0-phenilenediamine-HCL), %6 hydrogen peroxide içeren substrat buffer içine kondu ve tabletlerin erimesi için 15 dk kadar karanlık ortamda hafifçe çalkalandı.

6- Madde 3'deki yıkama işlemi tekrar yapıldı.

7- Bütün kuyucuklara çok kanallı otomatik pipet yardımıyla 100



8- Bu süre sonunda zaman geçirmeden bütün kuyucuklara, çok kanallı pipetle 50 µl 4 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi.

9- Elde edilen absorbanlar mikroelisa okuyucusunda (SLT-LABINSTRUMENTS EAR 340, AUSTRIA) 492 nm dalga boyunda okundu.

Kitteki standartların konsantrasyonlarına karşı okunan absorban değerleri kullanılarak çizilen grafikten hasta ve kontrollerin AKA sonuçları IU/ml cinsinden bulundu.

### **Soluble IL-2 Reseptörü**

sIL-2R düzeyleri elisa kiti (Immunotech S.A., cat no: 0559, France) kullanılarak saptandı.

#### **Çalışma solüsyonlarının hazırlanması:**

- Yıkama solüsyonu : 50 ml konsantre yıkama solüsyonu 1 lt bidistile su ile dilüe edildi.

- Enzim konjugat (Alkalin fosfataz-anti-sIL-2R): Liyofilize haldeki konjugat üzerine 12 ml dilüent ilave edildi.

- Substrat : 2 adet 15'er mg'lık tabletler (pNPP), 30 ml substrat buffer (Dietanolamin HCL, 1M pH: 9.8) içinde çözündürüldü.

- Standartlar : 400 pM'lik konsantre standarttan, dilüent kullanılarak çeşitli konsantrasyonlarda bir seri standart solüsyonlar hazırlandı.

### **Deneyin Yapılışı.**

1- sIL-2R antikoru bağlanmış elisa plağının kuyucuklarına ilk kuyucuk (blank) hariç 50'şer µl standartlar ve hasta ve kontrol serumları ve bunun üzerine 100 µl enzim konjugat ilave edildi ve plağın üzeri kapatılarak yatay çalkalayıcıda 350 rpm de, oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

plağın üzeri kapatılarak yatay çalkalayıcıda 350 rpm de, oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

2- Yıkama solüsyonu ile semiotomatik mikroelisa yıkayıcısında 300 $\mu$ l/kuyucuk olacak şekilde 3 kez yıkama işlemi yapıldı ve plak ters çevrilip süzgeç kağıdı üzerinde çırpılarak artık sıvılardan arındırıldı.

3- Çok kanallı bir otomatik pipet yardımıyla bütün kuyucuklara 200 $\mu$ l substrat kondu ve plağın üzeri kapatılıp alüminyum folyo ile kaplandıktan sonra oda ısısında, yatay çalkalayıcıda 350 rpm'de 30 dk inkübe edildi.

4- İnkübasyon sonunda bütün kuyucuklara 50  $\mu$ l stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

5- Mikroelisa okuyucusunda 405 nm.dalga boyunda absorbanlar okundu ve standart grafik çizilerek hasta ve kontrollerin sIL-2R değerleri bu grafik üzerinde hesaplandı ve sonuçlar pM cinsinden elde edildi.

## BULGULAR

### ANA, Anti-dsDNA ve IgM-RF BULGULARI

ELISA yöntemiyle çalışılan SLE'li 24 hastanın ortalama serum ANA değeri (ortalama  $\pm$  standart sapma: 1075.41  $\pm$  427.35 IU/ml) kontrol grubuna göre (235.53  $\pm$  77.14 IU/ml) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ). Kontrol grubunun ortalama değerine standart sapmanın iki katı (2SD) eklenerek elde edilen cut-off değerine (389.83 IU/ml) göre 24 SLE'li hastanın 23'ünde (%95.8) ANA pozitifliği saptandı.

RA'lı 25 hastanın ortalama serum ANA değeri (ort. $\pm$  st.sapma: 265.40  $\pm$  78.03 IU/ml), kontrol grubuyla (235.53  $\pm$  77.14 IU/ml) kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ). RA'lı hastaların 6 tanesinde (%24) ANA müsbetliği saptandı.

ELISA yöntemiyle çalışılan 24 SLE'li hastanın ortalama serum ds-DNA değeri (ortalama  $\pm$  standart sapma: 397.18  $\pm$  177.83 IU/ml), kontrol grubuna (110.60  $\pm$  21.29 IU/ml) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ). Kontrol grubunun ortalama değerine standart sapmanın iki katı (2SD) eklenerek elde edilen cut-off değerine (153.21 IU/ml) göre 24 SLE'li hastanın hepsinde (%100) ds-DNA pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise ds-DNA pozitifliğine rastlanmadı.

RA'lı 25 hastanın ortalama serum ds-DNA değeri (ortalama  $\pm$  standart sapma = 114.60  $\pm$  29.30 IU/ml), kontrol grubuyla (110.60  $\pm$  21.29 IU/ml) kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P > 0.05$ ). RA'lı bütün hastaların ds-DNA değeri negatif bulundu.

SLE'li hastaların ortalama serum IgM-RF değeri (30.40  $\pm$  23.87 IU/ml) kontrol grubuna (15.57  $\pm$  12.16 IU/ml) oranla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.01$ ). Kontrol grubunun ortalama değerine standart sapmanın iki katı eklenerek bulunan cut-off değerine (39.8

IU/ml) göre SLE'li hastaların 4'ünde (%16.6) IgM-RF pozitif bulundu. Kontrol grubunun ise 3'ünde (%10) IgM-RF pozitifliği vardı. RA'lı 25 hastanın ortalama serum IgM-RF değeri (120.13 ± 68.28 IU/ml), kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ). Hesaplanan cut-off değerine göre 25 RA'lı hastanın 20'sinde (%80) IgM-RF pozitifliği saptandı. SLE ve RA'lı hastalarda ANA, anti-dsDNA ve IgM-RF sonuçları Tablo I'de ANA, anti-ds DNA ve IgM-RF antikorlarının denek gruplarına göre aritmetik ortalamalarının kıyaslanması ise sırasıyla Tablo II, III ve IV de gösterilmiştir.

**Tablo I: SLE ve RA'lı hastalarda ANA, Anti-dsDNA ve IgM-RF sonuçları.**

Klinik Tanı	Hasta Sayısı	ANA		Anti-dsDNA		IgM-RF	
		Pozitif olanlar	%	Pozitif olanlar	%	Pozitif olanlar	%
SLE	24	23	95.84	24	100	4	16.6
RA	25	6	24	0	0	20	80

**Tablo II: SLE ve RA'lı hastalarda antinükleer antikor (ANA) değerlerinin kontrol grubuna göre aritmetik ortalamalarının kıyaslanması.**

Olgu	Olgu Sayısı	Ortalama Değer IU/ml	Standart Sapma	P Değeri
SLE	24	1075.41	427.35	P<0.001
RA	25	265.40	78.03	P>0.05
KONTROL	29	235.53	77.14	

**Tablo III: SLE ve RA'lı hastalarda anti-dsDNA antikoru değerlerinin kontrol grubuna göre aritmetik ortalamalarının kıyaslanması**

Olgu	Olgu Sayısı	Ortalama Değer IU/ml	Standart Sapma	P Değeri
SLE	24	397.18	177.83	P<0.001
RA	25	114.60	29.30	P>0.05
KONTROL	29	110.60	21.29	

**Tablo IV: SLE ve RA'lı hastalarda IgM-RF antikoru değerlerinin kontrol grubuna göre aritmetik ortalamalarının kıyaslanması.**

Olgu	Olgu Sayısı	Ortalama Değer IU/ml	Standart Sapma	P Değeri
SLE	24	30.40	23.87	P<0.01
RA	25	120.13	68.28	P<0.001
KONTROL	29	15.57	12.16	

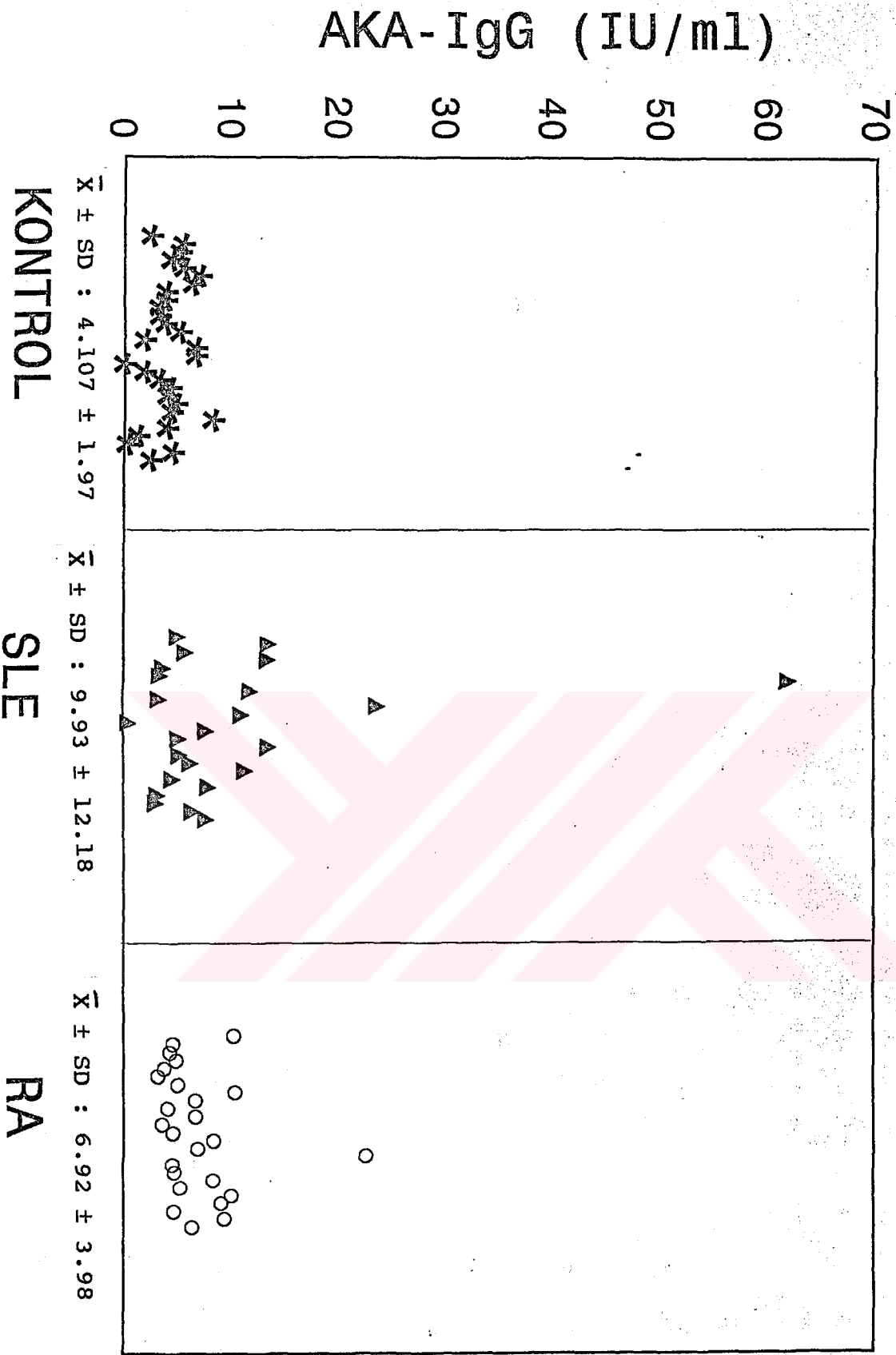
## Antikordiolipin Antikoru (AKA)

ELISA yöntemiyle 24 SLE'li hastanın ortalama serum AKA-IgG değeri (ortalama  $\pm$  standart sapma:  $9.93 \pm 12.18$  IU/ml), kontrol grubuna ( $4.107 \pm 1.97$  IU/ml) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $P < 0.05$ ). Ortalama serum AKA-IgM değeri (ortalama  $\pm$  standart sapma:  $10.89 \pm 13.70$  IU/ml) ile kontrol grubu ( $2.95 \pm 1.86$  IU/ml) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P < 0.01$ ). Kontrol grubunun ortalama değerine standart sapmanın üç katı (3SD) eklenerek elde edilen cut-off değerine ( $10.02$  IU/ml) göre 24 SLE'li hastanın 8'inde (%33.3) AKA-IgG antikorları pozitif bulunmuştur. Yine kontrol grubunun AKA-IgM antikorlarının ortalama değerine 3SD eklenerek elde edilen cut-off değerine ( $8.53$  IU/ml) göre SLE'li hastaların 8'inde (%33.3) AKA-IgM pozitif bulunmuştur.

RA'lı 25 hastanın ortalama serum AKA-IgG değeri (ortalama  $\pm$  standart sapma:  $6.92 \pm 3.98$  IU/ml), kontrol grubuna ( $4.107 \pm 1.97$ ) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $P < 0.01$ ). Ortalama serum AKA-IgM değeri ( $5.92 \pm 4.36$  IU/ml) ile kontrol grubu ( $2.95 \pm 1.86$  IU/ml) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P < 0.01$ ). Kontrol grubunun ortalama değerine 3SD eklenerek elde edilen cut-off değerine ( $10.02$  IU/ml) göre RA'lı 25 hastanın 4'ünde (%16) AKA-IgG antikorları pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama AKA-IgM değerine standart sapmanın üç katı (3SD) eklenerek elde edilen cut-off değerine ( $8.53$  IU/ml) göre RA'lı hastaların 5'inde (%20) AKA-IgM pozitif bulundu.

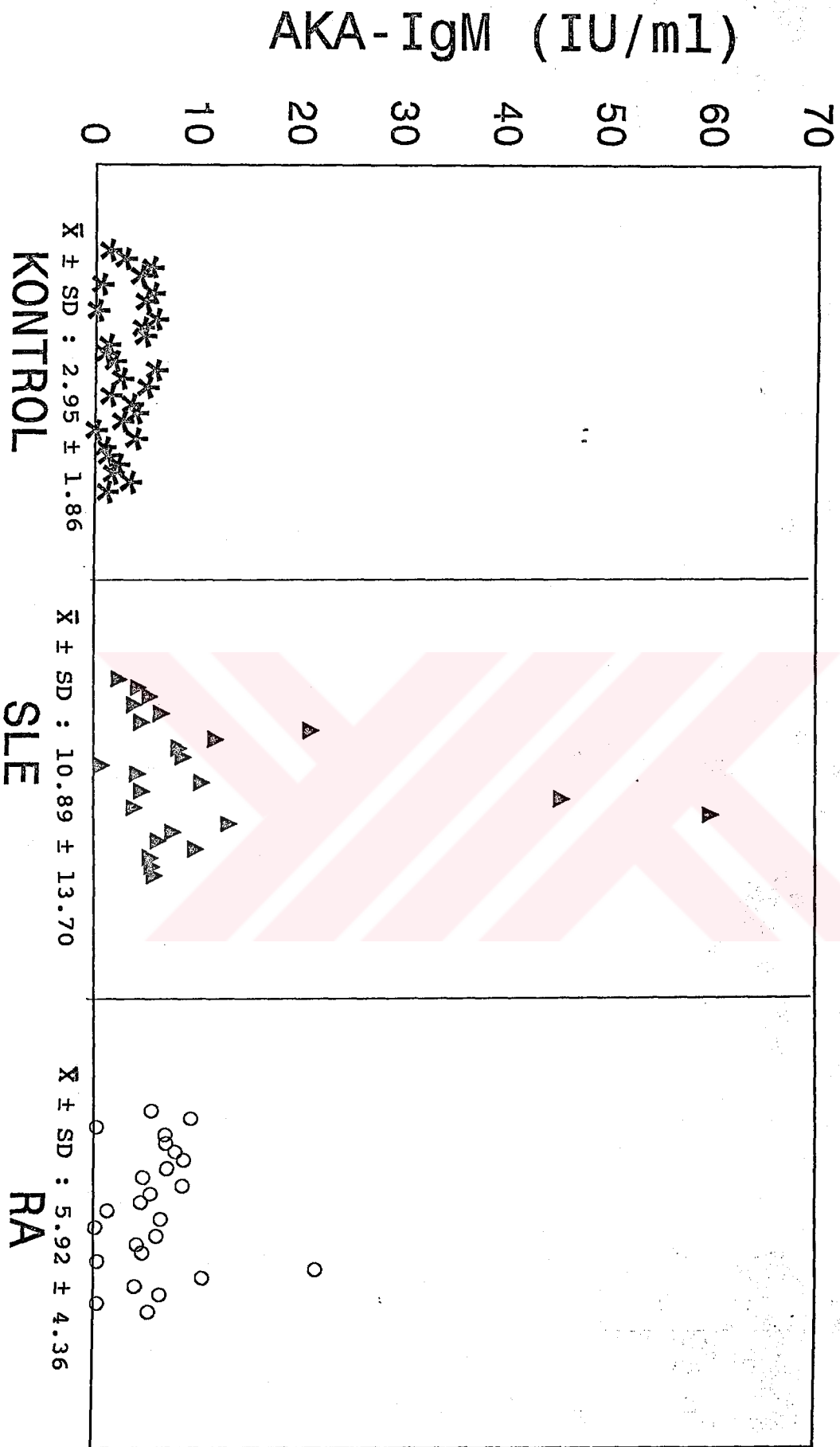
Kontrol grubu, SLE ve RA hastalarının AKA-IgG ve AKA-IgM dağılımları Grafik 1 ve 2 de gösterilmiştir.

Grafik 1 : AKA-IgG Antikorlarının Kontrol Grubu, SLE ve RA Hastalarındaki Dağılımı





Grafik 2: AKA-IgM Antikorlarının Kontrol Grubu, SLE ve RA Hastalarındaki Dağılımı



### **Anti-Sm:**

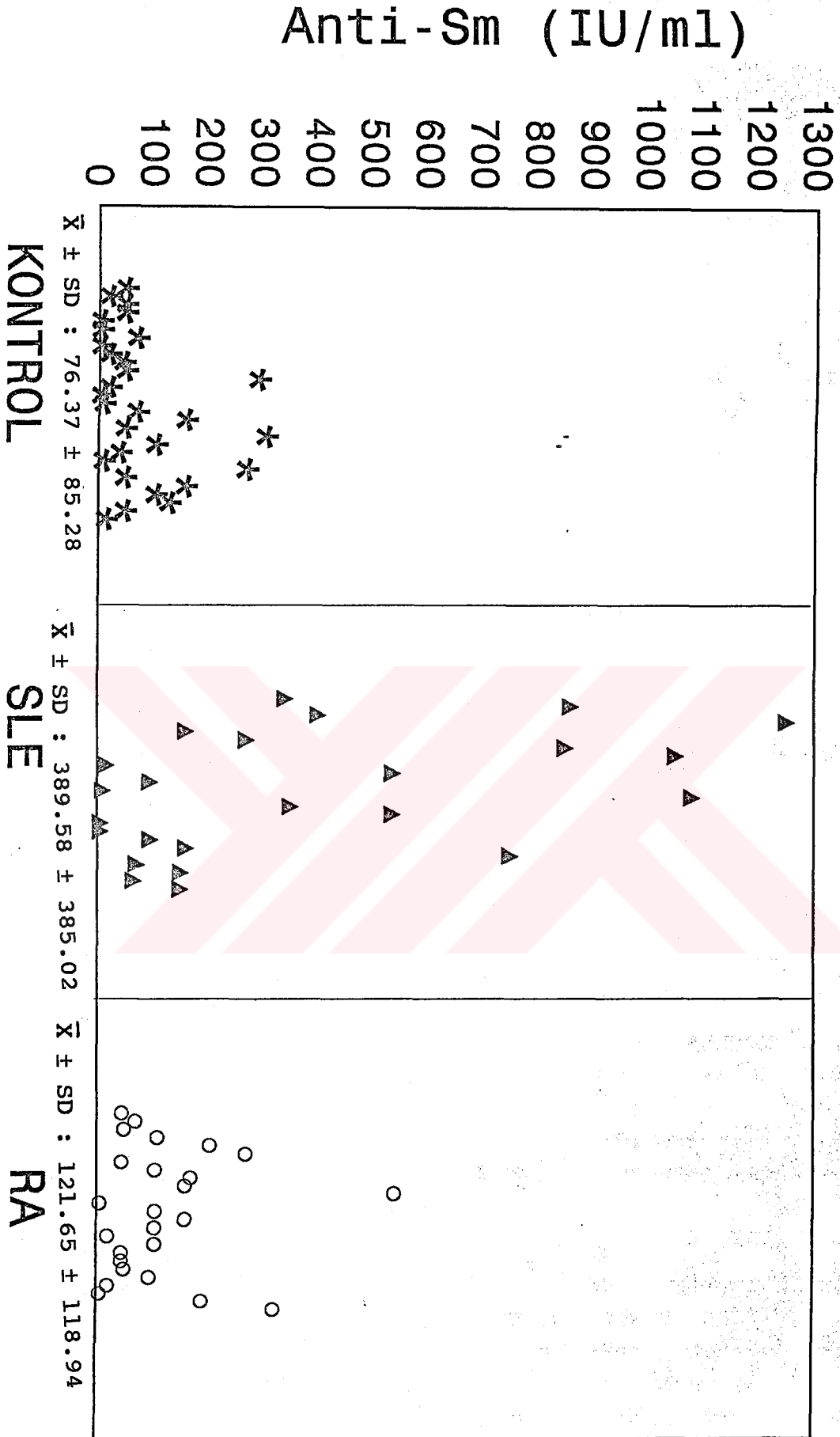
SLE hastalarının ortalama anti-Sm antikor değerleri ( $389.58 \pm 385.02$  IU/ml) kontrol grubuna ( $76.37 \pm 85.28$  IU/ml) göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir Şekilde yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ). RA'lı hastalarda ise ortalama anti-Sm antikoru değerleri ( $121.65 \pm 118.94$  IU/ml) ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $P > 0.05$ ). Kontrol grubunun ortalama anti-Sm antikoru değerine 2SD eklenerek elde edilen cut-off değerine ( $246.77$  IU/ml) göre SLE'li hastaların 12'sinde (%50), RA'lı hastaların 3'ünde (%12) anti-Sm antikoru pozitif bulunmuştur. Kontrol grubu SLE ve RA'lı hastaların dağılım grafiği grafik 3'de gösterilmiştir.

### **Solubl İnterlökin-2 Reseptörü (sIL-2R)**

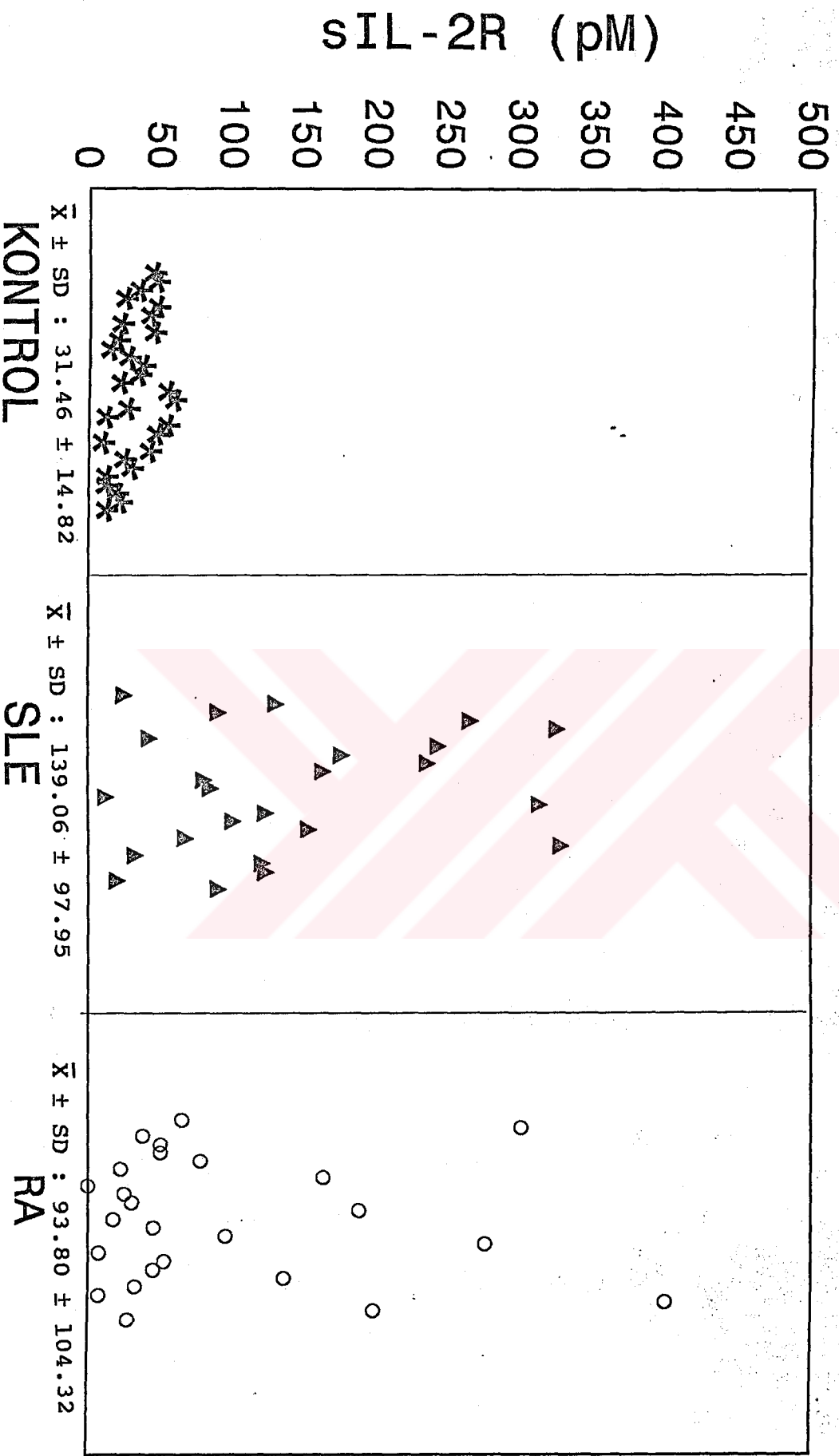
Mikroelisa test yöntemiyle, 24 SLE'li hastanın ortalama serum sIL-2R değeri ( $139.06 \pm 97.95$  pM), kontrol grubuna ( $31,46 \pm 14.82$  pM) göre istatistiksel olarak anlamlı bir Şekilde yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ).

RA'lı 25 hastanın ortalama serum sIL-2R değeri ( $93.80 \pm 104.32$  IU/ml) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P < 0.01$ ). Kontrol grubunun ortalama sIL-2R değerine 2SD eklenerek elde edilen cut-off değerine ( $61.60$  IU/ml) göre SLE'li hastaların % 79,16'sında, RA'lı hastaların ise % 44'ünde sIL-2R düzeyi pozitif bulunmuştur. Kontrol grubu, SLE ve RA'lı hastaların dağılım grafiği Grafik 4'de gösterilmiştir.

Grafik 3 : Anti-Sm Antikor Değerlerinin Kontrol Grubu, SLE ve RA Hastalarındaki Dağılımı



Grafik 4: sIL-2R Antikor Degerlerinin Kontrol Grubu, SLE ve RA Hastalarındaki Dagilimi



## TARTIŞMA

Çalışmamızda sistemik lupus eritematozuslu 24 olgunun 23'ünde (%95.8) antinükleer antikörleri pozitif bulduk. Bu bulgu ANA tayininin SLE tanısında önemli olduğunu gösterir. Fakat ANA'ların diğer kollagen doku hastalıklarında da pozitif olabilmesi nedeni ile bu test SLE için çok spesifik değildir. SLE hastalarında ANA görülme sıklığı genellikle %90-100 olarak kabul edilmektedir (29-36). ANA'nın bazı normal kişilerde pozitif olabileceği ileri sürülmüştür (37). Çalışmamızda kontrol grubunda ANA pozitifliğine rastlanmamıştır.

Anti-dsDNA antikörlerini SLE'li 24 olgunun hepsinde (%100) pozitif olarak saptadık. Aktif SLE hastalarında anti-dsDNA görülme sıklığı %100 olarak bildirilmiştir (36). Çalışmamızda, SLE tanısında ve hastalık aktivitesinde önemli bir bulgu olan ANA ve anti-dsDNA değerleri literatür bulguları ile uyum içindedir.

Literatürde RA'lı hastalarda ANA sıklığı %20 civarında, anti-ds DNA antikoru sıklığı ise %0-3 olarak bildirilmiştir (35). Çalışmamızda RA'lı hastalarda ANA sıklığı %24 olarak saptanmıştır. RA'lı hastalarımızın hiç birisinde anti-dsDNA pozitifliği gözlenmemiştir. Bu bilgiler literatür bulgularıyla desteklenmektedir.

IgM yapısındaki RF, RA tanısında önemli bir kriter olup, klinik bulgularla birlikte değerlendirilmektedir. Olgularımızdaki RF sıklığı literatür bulgularından farklı değildir. RF normal popülasyonda yaklaşık %4 oranında, bazı infeksiyon hastalıklarında daha yüksek oranlarda pozitif olabilmektedir (35). Çalışmamızda normal popülasyonun %10'unda RF pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgu bizim popülasyonda infeksiyonların sıklığı ile açıklanabilir.

Antikardiolipin antikörleri (AKA), SLE hastalarında özellikle venöz ve arteriyel tromboz gibi vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gözlenmiş olan ve fosfolipid tabiatındaki bir grup antijene karşı oluşan antikörlerdir. Bu antikörlerin SLE dışında, cilde

sınırlı diskoid lupus eritemotazus (DLE), subakut kutanöz lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklarda da pozitif olduğu gözlenmiştir (38). RA'da daha nadir olmakla birlikte özellikle juvenil tipte RA hastalarında daha yüksek titrede IgG ve IgM tipinde AKA değerleri saptanmıştır (38,39).

Çalışmamızda SLE hastalarının IgG ve IgM tipindeki AKA değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde artmış olarak saptandı ( $P<0,05$  ve  $P<0,01$ ). AKA-IgG ve AKA-IgM sıklığını %33,3 olarak bulduk. SLE'li olgularımızın 5'inde (%20,83) hem IgG hem de IgM tipinde AKA pozitifliği saptandı. Yapılan korelasyon analizinde AKA-IgG ve AKA-IgM arasında zayıf bir korelasyon olduğu görüldü ( $r=0,199$ ).

RA'lı olgularımızın IgG ve IgM tipindeki AKA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış bulundu. Bu hastalarda AKA-IgG ve AKA-IgM sıklığı sırasıyla %16 ve %20 arasında bulundu. Bu iki faktör arasında korelasyona rastlanmadı ( $r=-0,018$ ).

Çalışmamızda SLE hastalarının IgG ve IgM tipindeki AKA değerlerinin artmış olması literatür bulgularıyla uyumludur. Olgularımızın hepsi klinik olarak aktif olduğu için AKA-IgG ve AKA-IgM'in inaktif hastalardaki değerlerini bilememekteyiz.

Erişkin RA'lı hastalarda AKA değerlerindeki anlamlı artış literatürde gözlenmemiştir, ancak juvenil RA'lı hastalarda AKA değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim hastalarımız erişkin yaş grubunda olduğu için bulgularımızın daha geniş bir hasta popülasyonunda tekrar araştırılması gerekmektedir.

SLE ve RA hastalarının AKA-IgG ve AKA-IgM değerlerinin pozitiflik yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P>0,05$  ve  $P>0,05$ ). Ancak SLE hastalarında AKA-IgG ve AKA-IgM değerleri hem titrasyon hem de yüzde olarak RA hastalarına oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu da AKA-IgG ve AKA-IgM'in SLE hastalarının takibinde daha önemli olduğunu göstermektedir.

Antikordiolipin antikörlerinin değerlendirilmesinde standardizasyon oldukça güçtür. Başlangıçta cut-off değeri, kontrol

standardizasyon oldukça güçtür. Başlangıçta cut-off değeri, kontrol grubunun ortalama değerine 2SD eklenerek hesaplanırken, normal populasyonda yüksek değerlerin gözlenmesi nedeni ile günümüzde cut-off hesaplanmasında 3 SD, 4 SD ve hatta 5 SD kullanan merkezler vardır (39,40).

Biz de çalışmamızda, her ne kadar ticari kitlerde cut-off değerlerinin hesaplanmasında 2 SD kriter olarak belirtilmiş ise de kontrol grubunun ortalama değerlerine 3 SD ekleyerek cut-off hesaplamayı tercih ettik.

Anti-Sm antikoru SLE'de spesifik olarak kabul edilen bir antikordur. Çeşitli çalışmalarda SLE hastalarında anti-Sm antikoru bulunma sıklığı %30-40 oranında bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda klinik olarak aktif ve hiçbir tedavi almamış 24 hastanın 12'sinde anti-Sm pozitif bulunmuş olup bu oran %50 olarak hesaplanmıştır. Literatür bulgularına oranla biraz daha yüksek olan anti-Sm sonuçlarımızın Türk populasyonunu yansıtabilmesi için daha geniş hasta grubunun incelenmesi gerekmektedir.

24 RA'lı hastanın 3'ünde (%12) anti-Sm antikoru nisbeten düşük titrasyonda pozitif bulunmuştur. Anti-Sm antikoru SLE için spesifik olarak kabul edilmekte ve bu hastalardaki vaskülit bulgusu ile ilişkisi olduğu gözlenmektedir (41). RA'lı olgularımız arasında pozitif anti-Sm antikoru gözlenen hastaların o esnada sistemik veya kutanöz vaskülitleri olup olmadığını bilememekteyiz. Bu nedenle bu hastaların klinik bulgu ve belirtileri ile anti-Sm antikoru arasındaki ilişkinin araştırılması gerektiği kanısındayız. Ancak RA ve kontrol grubu arasında anti-Sm titrasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). SLE hastalarının anti-Sm değerlerinin, RA hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir ( $P<0.001$ ). Bu da SLE için anti-Sm antikorularının bizim olgularımızda da spesifik olduğunu göstermektedir.

Önceki çalışmalarda SLE ve RA'da sIL-2R düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (16). SLE'de aynı zamanda sIL-2R düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında da ilişki olduğu

saptanmıştır (43). Bizim olgularımızda 24 SLE'li hastanın ortalama sIL-2R değerleri (ortalama  $\pm$  standart sapma=139.06+20.03 pM) kontrol grubuna oranla (31.46  $\pm$  14.82 pM) anlamlı bir şekilde artmış olarak gözlenmiştir. Bu olguların %79,16'sında sIL-2R düzeyleri artmıştır. Olgularımızın tümü herhangi bir ilaç tedavisi almadan önce aktif dönemde seçilmiş olduğundan literatürde olduğu gibi bulgularımız klinik aktiviteyi gösterebilir. Ancak aynı hastaların inaktif dönemde de sIL-2R düzeylerinin çalışılması uygundur.

RA'lı 25 hastanın ortalama sIL-2R değerleri (ortalama  $\pm$  standart sapma= 93.80  $\pm$  104.32 pM) kontrol grubuna oranla anlamlı bir biçimde artmış olarak saptanmış olup hastalarımızın %44'ünde sIL-2R değerleri pozitif olarak saptanmıştır. Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar dışında herhangi bir tedavi almayan RA olgularımızın tümü aktif dönemde seçilmiştir. Anlamlı sIL-2R artışı hastaların klinik aktiviteleri ile ilişkili olabilir ancak bu hastaların da inaktif dönemde sIL-2R düzeyleri incelenmelidir.

Çalışmamızda incelenen otoantikor düzeyleri B hücresi fonksiyonlarını, sIL-2R düzeyi ise T hücresi fonksiyonunu yansıtmaktadır. Bulgularımız bütünüyle ele alındığında hem SLE hem de RA hastalarının aktif dönemlerinde B ve T hücresi aktivitelerinin artmış olduğu gözlenmektedir.



## SONUÇLAR

1- ANA mikroelisa yöntemiyle çalışıldı. SLE'li hastaların %95.8', RA'lı hastaların %24'ünde ANA pozitifliği saptandı Kontrol grubunun hiçbirisinde ANA müsbetliği saptanmadı.

2- Anti-dsDNA antikorları mikroelisa tekniği ile çalışıldı ve SLE hastalarının hepsinde (%100) anti-dsDNA pozitifliği mevcuttu. RA'lı hastalarla kontrol grubunun hiçbirisinde pozitiflik bulunmadı.

3- IgM-RF mikroelisa test yöntemiyle çalışıldı ve bu otoantikorlar SLE hastalarında %16, RA hastalarında ise %80 oranında pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise %10 oranında pozitiflik saptandı.

4- AKA-IgG ve AKA-IgM antikorları mikroelisa test yöntemiyle çalışıldı ve AKA-IgG antikorları SLE'li hastaların %33.3'ünde, RA'lı hastaların ise %16'sında pozitif bulundu. AKA-IgM antikorları ise SLE'li hastaların %33.3'ünde, RA'lı hastaların ise %20'sinde pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise AKA-IgG ve AKA-IgM pozitifliğine rastlanmadı.

5- Anti-Sm antikorları mikroelisa test tekniği ile çalışıldı ve SLE hastalarının %50'sinde, RA'lı hastaların ise %12'sinde pozitif bulundu. Kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı.

6- sIL-2R düzeyleri mikroelisa metoduyla çalışıldı ve SLE'li hastaların %79.16'sında, RA'lı hastaların ise %44'ünde sIL-2R düzeyleri pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise pozitifliğe rastlanmadı.

## ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus ve Romatoid artrit gibi otoimmün kökenli romatizmal hastalıklarda hasta serumlarında çeşitli otoantikörler ve bazı sitokinler gösterilebilmektedir.

Çalışmamızda, hasta serumlarında ANA, anti-dsDNA, IgM-RF, AKA-IgG ve AKA-IgM ile anti-Sm gibi otoantikörlerle bir sitokin reseptörü olan sIL-2R düzeylerini göstermek için 24 SLE, 25 RA ve 29 kontrol olgusu incelendi. Bunun için mikroelisa test yöntemi uygulandı.

ANA düzeyleri SLE hastalarının %95.8'inde, RA hastalarının ise %24'ünde müsbet bulundu. SLE'li hastaların ortalama serum ANA değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.001$ ). RA'lı hastalarla kontrol grubu arasındaki fark ise anlamsız bulundu ( $P>0.05$ ).

Anti-dsDNA antikörleri SLE'li hastaların hepsinde (%100) müsbet bulundu. RA'lı hastaların hiç birisinde anti-dsDNA müsbetliğine rastlanmadı. SLE'li hastalarla kontrol grubu arasındaki fark oldukça anlamlı idi ( $P<0.001$ ). RA'lı hastalarla kontrol grubu arasındaki fark ise anlamsız bulundu ( $P>0.05$ ).

IgM-RF antikörleri SLE'li hastaların %16.6'sında RA'lı hastaların ise %80'inde pozitif bulundu. SLE ve RA hastalarının ortalama serum IgM-RF değeri kontrol grubuna göre oldukça anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $P<0.01$  ve  $P<0.001$ ).

AKA-IgG antikörleri SLE'li hastaların %33.3'ünde, RA'lı hastaların ise %16'sında pozitif bulundu. SLE ve RA'lı hastalarla kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.05$  ve  $P<0.01$ ).

AKA-IgM antikörleri ise SLE'li hastaların %33.3'ünde RA'lı hastaların % 20'sinde pozitif bulundu. SLE ve RA'lı hastalarla

kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.01$  ve  $P<0.01$ ).

Anti Sm antikorları SLE'li hastaların %50'sinde, RA'lı hastaların ise %12'sinde pozitif bulundu. Yapılan istatistiksel analizde SLE'li hastalarla kontrol grubu arasındaki fark oldukça anlamlı ( $P<0.001$ ) RA'lı hastalarla kontrol grubu arasındaki fark ise anlamsız bulundu ( $P>0.05$ ).

sIL-2R düzeyleri SLE'li hastaların %79.16'sında RA'lı hastaların ise %44'ünde pozitif bulundu. SLE ve RA'lı hastalarla kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.001$  ve  $P<0.01$ ).



Autoantibodies and sIL-2 Receptor Levels in Systemic  
Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis

SUMMARY

Autoantibodies and cytokines are known to play important roles in the pathogenesis of autoimmune diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA).

In this particular study serum ANA, anti-dsDNA, IgM-RF, IgG ACA, IgM ACA, anti-Sm and sIL-2R levels were investigated in clinically active 24 SLE, 25 RA patients and 29 healthy controls by microelisa.

ANA was found to be positive in 95.8 % of SLE and 24 % of RA patients. Mean serum ANA level of SLE group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.001$ ) while there was no significant difference between RA and the control groups ( $P > 0.05$ ).

While anti-dsDNA was positive 100 % of SLE group, none of the RA and the controls showed anti-dsDNA positivity. The difference between the SLE and the controls was highly significant ( $P < 0.001$ ).

Eighty and 16.6 % of the RA and SLE cases had IgM-RF antibodies respectively. Mean serum IgM-RF values of both SLE and RA group were significantly higher than that of the controls ( $P < 0.01$  and  $P < 0.001$ ).

IgG ACA was found positive in 33.3 % of SLE and 16 % of RA group. Mean values were both significantly high ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). IgM ACA positivity was 33.3 % and 20 % in SLE and RA respectively. The difference between mean values of both groups and the controls were significant ( $P < 0.01$  and  $P < 0.01$ ).

SLE patients had 50 % anti-Sm antibodies and the difference between SLE and the control groups was significant ( $P < 0.001$ ). Although 12% of RA cases had anti-Sm antibodies, there was no significant difference between the mean values of RA and the control groups ( $P > 0.05$ ).

sIL-2R levels were elevated in 79.16 % of SLE and 44 % of RA patients. Mean sIL-2R values of both SLE and the RA group were significantly higher than that of the controls ( $P < 0.001$  and  $P < 0.01$ ).

## KAYNAKLAR

- 1-Gülmezoğlu E: Bağışıklığın Temelleri, 3. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 1983, s:305-341
- 2-Müftüoğlu A: Temel İmmünoloji, Güven Kitabevi yayınları, Ankara 1978, s:211-239
- 3-Gülmezoğlu E: Otoimmünite, Klinik Gelişim 3: 663-667, 1990.
- 4-Theofilopoulos AN: Autoimmunity: -Basic and Clinical Immunology içinde.Stites DP, Stobo JD, Wells JV., Appleton and Lange, Los Altos, California, 1984, s: 128-158.
- 5-Benjamini E, Leskowitz S: Immunology- A Short Course, Alan R.Liss Inc, New York, 1988, s:267-279
- 6-Erken E., Tuncer İ: Bağışıklık (İmmünite) Bozuklukları : Patoloji içinde, Uluoğlu Ö., Güneş Kitabevi, Ankara 1990, s: 162-231.
- 7-Adams DD: Protection from autoimmune disease as the third function of major histocompatibility gene complex, Lancet 2 (8553): 245-249, 1987.
- 8-Dalgleish AG: The T4 Molecule: Function and structure, Immunology Today 7: 142, 1986.
- 9-Linker-Israeli M., Gray JD., Quismorio FP., et al.: Characterization of lymphocytes that suppress IL-2 production on sistemic lupus erythematosus, Clin. Exp. Immunol. 73: 236-241, 1988.
- 10-Male DK: Idiotype and Autoimmunity, Clin. Exp. Immunol. 65:1, 1-9, 1986.
- 11-Cooke A., Lydyard PM., Roitt IM: Autoimmunity and Idiotypes, Lancet 2 (8405): 723-725, 1984.
- 12-Hogquist KA., Unanue ER., Chaplin DD: Release of IL-1 from mononuclear phagocytes, J. Immunol. 147: 2181-2186, 1991.
- 13-Dinareello CA., Mier JV: Lymphokines, N.Eng.J.Med. 317 (15): 940-945, 1987.
- 14-Oppenheim JJ., Ruscetti FW., Faltynek C: Basic and Clinical

- Immunology içinde, Stites DP., Terr AI., Appleton and Lange, 1991, s: 78-100.
- 15-Erken E: Lenfositler ve Lenfokinler, Temel Allerji, IV.Ulusal Allerji Kongresi ve Temel Allerji Kursu Kitabı içinde, Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Ankara 1991, s:27-40.
- 16-Rubin LA: Soluble Interleukin-2 Receptor in Rheumatic Disease, Arth. Rheum. 33(8): 1145-1148, 1990.
- 17-Haward M., Farrar J., Hilfiker M. et al.: Identification of T cell derived B cell growth factor distinct from Interleukin-2, J.Exp.Med. 155 (3): 914-923, 1982.
- 18-O'Garra A: Interleukins and Immune system 2, Lancet 1 (8645): 1003-1005, 1989.
- 19-Serdengecti S: Melikoğlu M., Sendrom 5(1): 75-79, 1993.
- 20-O'Garra A: Interleukins and Immune System 1, Lancet 1 (8644): 943-946, 1989
- 21-Schröder JM: The monocyte-derived neutrophil activating peptide (NAP/IL-8) stimulates human neutrophil arachidonate-5-lipoxygenase, but not the release of cellular arachidonate, J.Exp.Med. 170: 847-863, 1989.
- 22-Donahue RE: Interleukine-9 ,Blood 75 (12): 2271-2275, 1990.
- 23-Naume B., Gately M., Espevik T: A comparative Study of IL-12 (cytotoxic lymphocyte maturation factor), IL-2 and IL-7 induced effects on immunomagnetically purified CD 56 + NK cells., J. Immunol. 148:8, 2429-2436, 1992.
- 24-Kobayashy M., Fitz L., Ryan M, et al.: Identification and purification on NK cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes, J. Exp.Med. 170: 827-842, 1989.
- 25-Chizzonite R., Truitt T., Podlaski FJ. et al.: IL-12: Monoclonal antibodies specific for the 40-kDa subunit block receptor binding and biologic activity on activated human lymphoblasts., J.Immunol. 147:(5): 1548-1556, 1991.
- 26-Chizzonite R., Truitt T., Desar BB: IL-12 Receptor: Charac

- terization of the receptor on phytohemagglutinin-activated human lymphoblasts., J.Immunol. 148:10, 3117-3124, 1992.
- 27-Desai BB., Quinn PM, Wolitzky AG. et al.: IL-12 Receptor: Distribution and regulation of receptor expression J.Immunol. 148:(10): 3125-3132, 1992.
- 28-Balkwill FR: Interferons, Lancet 1 (8646): 1060-1063, 1989.
- 29-Fye KH., Sack EK: Rheumatic Disease: Basic and Clinical Immunology içinde, Stites DP., Stobo JD., Wells JV., Appleton and Lange, Los Altos, California, 1984, s:356-385.
- 30-Hudson L., Hay FC: Practical Immunology, 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1980, s: 137-138.
- 31-Laleli Y: Romatizmal hastalıklarda laboratuvar bulguları: Romatizmal hastalıklar içinde, Tuna N., Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1992, s:75-78.
- 32-Steinberg AD: Sistemik Lupus Eritematosus: Cecil Textbook of Medicine içinde, Wyngaarden JB., Smith LH., WB Saunders Company, Philadelphia, 1985, s: 1924-1932.
- 33-Hull RG., Harris EN., Gharavi A: Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome, Ann. of Rheum. Dis. 43: 746-748, 1984.
- 34-Gharavi AE., Harris EN., Asherson RA., Hughes RV: Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity, Ann. of Rheum. Dis. 46: 1-6, 1987.
- 35-Hughes GRV, Currey HLF: Investigations: Mason and Currey's Clinical Rheumatology içinde, 4th.Ed., Churchill Livingstone, London, 1986, s: 415-453.
- 36-Kimberly RP: Lupus Erythematosus: Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders içinde, Beary JF., Christian CL., Johanson NA., Little, Brown and Company, Boston, 1987, s:172-186
- 37-Erken E: Kollagen vasküler hastalıklarda cilt biyopsisinin direkt immünofloresan yöntemle incelenmesi, total antinükleer antikolar ve elisa yöntemiyle anti-DNA antikolarının ölçülmesi, Uzmanlık Tezi, Adana 1980, s:23.

- 38-Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome: ten years on.,  
Lancet 342 : 341-344, 1993.
- 39-Caparoli R., Ravelli A., De Gennaro F., et al.: Prevalence of  
anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis,  
Ann.of Rheum.Dis. 50: 599-601, 1991.
- 40-Jedryka-Goral A., Jagiello P., D'Cruz DP., et al.: Isotype  
profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies  
in Sjögren syndrome, Ann.of Rheum. Dis. 51: 889-891, 1992.
- 41-Beaufils M., Kouki F., Mignon F. et al.: Clinical Signifi-  
cance of Anti-Sm Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus,  
Am.J.Med. 74: 201-205, 1983.
- 42-Wolf RE., Brelsford WG: Soluble Interleukin-2 Receptor in  
Systemic Lupus Erythematosus, Arth. Rheum. 31:6, 729-  
735, 1988.



## ÖZGEÇMİŞ

1964 yılında Adana'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Adana'da tamamladıktan sonra 1984 yılında Ç.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne girdim ve 1988 yılında mezun oldum. Aynı yıl Ç.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalında uzman kadrosuna atandım, halen bu bölümde çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.