

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA DOLAŞAN İMÜN KOMPLEKSLERİN KLİNİK AKTİVİTEYİ GÖSTERMEKTEKİ ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF THE ROLE OF CIRCULATING IMMUNE
COMPLEXES IN DETERMINATION OF CLINICAL ACTIVITY IN SYSTEMIC
LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ali KOKULUDAĞ
Ender TERZİOĞLU
Aytül SİN
İbrahim KIYICI
Şükran KÖSE
Filiz SEBİK
Tomris KABAKÇI

SUMMARY

In this study, we measured serum levels of circulating immune complexes in 27 patients with systemic lupus erythematosus and in 10 healthy subjects using nephelometric assay and determined whether there was any correlation with disease activity. Disease activity. Disease activity was assessed according to Lupus Activity Index system. The serum levels of circulating immune complexes were found significantly higher in patients than control subjects ($7.22 \pm 2.85 \mu\text{g/ml}$ and 4.24 ± 0.68 respectively). Clinically active patients were also found to have significantly higher levels than those clinically inactive ($8.19 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$ and $6.03 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ respectively). It was concluded that the measurement of circulating immune complexes might be helpful to assess disease activity in systemic lupus erythematosus.

(Key Words: Anti-DNA Complex C3-C4, Disease Activity)

ÖZET

Bu çalışmada, sistemik eritematozuslu 27 hastada ve 10 sağlıklı kontrolde dolaşan imün komplekslerin serum seviyeleri nefelometrik yöntemle ölçülmüş ve hastalık aktivitesi ile paralelliği araştırılmıştır. Hastalık aktivitesi Lupus Aktivite İndeksine göre değerlendirilmiştir. Dolaşan imün komplekslerin seviyeleri sistemik lupus eritematozusu olgularda kontrol grubuna göre (sırasıyla $7.22 \pm 2.85 \mu\text{g/ml}$ ve 4.24 ± 0.68) ve aktif hastalarda inaktif hastalara göre (sırasıyla

İç Hastalıkları A.B.D. İmmünoji Bilim Dalı
(Doç.Dr. A Kukuludağ, Uz.Dr.E Terzioğlu, Uz.Dr.A Sin, Uz.Dr.Ş
Köse, Prof.Dr.F Sevik, Prof.Dr.T Kabakçı)
İç Hastalıkları A.B.D. Romatoloji Bilim Dalı (Uz.Dr.İ Kıyıcı)
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100 Bornova - İZMİR

Yazışma: Doç.Dr. A Kukuludağ
Ege Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları A.B.D.
İmmünoji Bilim Dalı, Bornova - İZMİR

8.19 ± 2.7 µg/ml ve 6.03 ± 2.5 µg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dolaşan imün komplekslerin ölçümünün sistemik lupus eritematozusda hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

(Anahtar Sözcükler: Anti-DNA Kompleksi, C3-C4, Hastalık Aktivitesi)

Dolaşan imün kompleksler, imün kompleks hastalıklarında hedef dokularda özellikle eklem, kan damarları ve böbreklerde birikerek artrit, vaskülit, glomerulonefrit patogenezinde rol oynarlar. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) birçok sistemi tutan imün kompleksler ile oluşan otoimmün bir hastalıktır (1). Bu hastaların önemli bir kısmında dolaşan imün komplekslerin saptanmasından, retikuloendotelial sistemin fagositoz fonksiyonundaki bozukluk ve eritrositlerdeki kompleman reseptör sayısındaki azalma sorumlu tutulmaktadır (2).

SLE'da hastalık tanı kriterleri iyi bir şekilde belirlendiği halde aktivitesini tayin etmek için üzerinde anlaşılmış bir klinik ve laboratuvar parametre yoktur. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi tedavinin zamanında başlatılması ve tedaviye cevabın belirlenmesi açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan çeşitli parametreler vardır ki bunlardan biri de dolaşan imün komplekslerin ölçümüdür.

Bu çalışmada SLE'lu hastalarda dolaşan imün kompleksler ölçülmüş ve hastalık aktivitesi ile ilgisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoji ve Romatoloji Bilim Dallarında yatarak tedavi gören American Rheumatism Association (ARA) kriterlerine göre kesin tanı almış 23'ü kadın, 4'ü erkek toplam 27 SLE'lu olgu ve 6'sı erkek 4'ü kadın toplam 10 sağlıklı kişi almıştır. Hastaların yaşları 19 ile 57 (ort.35.1) arasında, kontrollerin ise 23 ile 37 (ort.28.7) arasındadır.

Hastaların klinik aktivite durumu Lupus Aktivite İndeksi (LAI) sistemine göre skorlanmıştır (3). Bu sistemde hastanın genel du-

rumu, septomları (yorgunluk, deri döküntüsü, artrit, serozit), organ tutuluşu (sinir sistemi, böbrek, akciğer ve kan), laboratuvar bulguları (proteinüri, komplemanlar, anti-DNA) ve ilaç kullanımı değerlendirilir. Aktivite skoru 0 ile 3 arasında belirlenir. Hastaların 22'si (%81.5) steroid kullanmakta idi. Kullanılan günlük metilprednisolon dozu, hastaların 7'sinde 8 mg'in altında, 2'sinde 8-16 mg'in arasında ve 18'de 16 mg'in üzerinde idi.

Dolaşan imün kompleksler Behring firmasının N Latex CIC kiti ve aynı firmanın cihazı kullanılarak nefelometrik olarak ölçülmüştür. Bu yöntem insan kompleman faktörü C1q ile kaplı polistiren partiküllerin, dolaşan imün kompleksler ile birleştiğinde çökmesi esasına dayanır. Kompleman komponentlerinden C3 ve C4 nefelometrik olarak ölçülmüştür. Normal sınırlar C3 için %50-90 mg, C' için %10-40 mg'dir. İdrar bulgusu olan 10'u aktif toplam 15 hastaya percutan olarak böbrek biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi örnekleri Patoloji Anabilim Dalında ışık ve imünofloresan mikroskopda değerlendirilmiştir.

İstatiksel çalışma student's t testi, korelasyon analizi ve Fisher's exact testi ile yapılmıştır.

SONUÇ VE BULGULAR

Sağlıklı kişilerde dolaşan imün kompleksler 3.2 ile 5.1 µg/ml (ort.4.24±0.68) arasında ölçülmüştür. Hastaların dolaşan imün kompleks seviyeleri 2.6 ile 2.1 µg/ml (ort. 7.22 ± 2.85) arasında bulunmuştur. Hastaların LAI skorları 0.05 ile 2.1 arasında değişmiştir. LAI skoru 1'in üzerinde ise hastalık aktif olarak kabul edilmiştir. LAI skorlarına göre hastaların 15' aktif, 12'si inaktif has-

talığa sahiptir. Hastalık aktivitesi ile dolaşan imün kompleks seviyeleri arasında paralellik saptanmıştır ($p<0.05$).

Dolaşan imün kompleks seviyeleri aktif hastalığı olanlarda 2.8 ile 10.2 $\mu\text{g/ml}$ arasında (ort.8.19 2.7) bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($t:2.09$), ($p<0.05$). Kontrol grubu ortalamasının üç standart sapmasının üzerindeki seviyeler ($>6.28 \mu\text{g/ml}$) artmış olarak alındığında, aktif olguların 11'de (% 73.3), inaktif olguların 6'sında (% 50.0) dolaşan imün kompleks seviyeleri artmıştır ($p:0.2$).

Hastaların 15'inde böbrek biyopsisi yapılmıştır. Bunların 9'unda (%60) lupus nefriti (7 olguda mezanjiyal, birer olguda difüz proliferatif ve membranoproliferatif) saptanmıştır. Lupus nefriti saptanan 9 olgunun hepsinde dolaşan imün kompleks seviyeleri yüksek iken biyopsisi normal olan 6 olgunun 5'inde yüksektir ($p<0.05$). Ortalama C3 ve C4 seviyeleri aktif hastalarda sırasıyla %70.3 39.3 mg ve %17.3 7.9 mg; inaktif hastalarda ise % 81.5 23.6 mg ve % 25.0 10.7 mg olarak bulunmuştur. Kompleman

seviyeleri ise mezanjiyal nefriti veya normal böbrek histolojisine sahip olgularda normal iken, diğer iki olguda düşüktür (Tablo 1).

TARTIŞMA

Dolaşan imün kompleksler birçok hastalıkta gösterilmiştir. Çalışmalar, romatolojik hastalıklar içinde SLE, romatoid artrit ve vaskülitler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bir laboratuvar analizinin klinikte faydalı olabilmesi için, tanısal değere sahip olması veya hastalık aktivitesinin bir göstergesi olması gerekir. İmün kompleks hastalıklarının prototipi olan SLE bu açıdan da örnek oluşturur. SLE'da dolaşan imün kompleksler ilk olarak IgM ve kompleman proteinlerini içeren kryogloulinler şeklinde saptanmıştır (4).

SLE'da hastalık aktivitesini, özellikle yaşam tehlikesi yaratan bir komplikasyon olan böbrek hastalığının aktivitesini değerlendirme önemlidir. Anti-DNA antikor titresindeki yükselme ve kompleman seviyesindeki düşme, hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılır (5). Dolaşan imün komplekslerin ölçümünden

TABLO 1: Aktif ve inaktif SLE'lu hastaların bazı özellikleri

Aktif Hastalar					İnaktif Hastalar				
DİK	LAI	Biyopsi	C3	C4	DİK	LAI	Biyopsi	C3	C4
3.6	1.60		61	15	7.5	0.85		65	18
10.1	2.10	MLN	51	11	2.6	0.78		71	33
10.1	1.53	MLN	56	23	5.6	0.10		110	52
4.3	1.24		61	11	6.5	0.05		80	19
10.1	1.20	MLN	74	17	4.1	0.16		46	11
10.1	1.30	MLN	95	31	7.9	0.50	MLN	66	24
7.9	1.16	normal	62	20	5.2	0.20		75	24
5.2	1.30		54	11	2.6	0.10		74	21
10.1	1.25	normal	194	12	3.6	0.40	normal	85	15
10.1	1.50	MLN	108	35	65	0.70	normal	117	25
10.1	1.65	DPGN	45	11	10.1	0.70	normal	124	34
10.1	1.50	normal	54	14	10.1	0.90	MLN	65	24
2.8	1.24		64	25					
8.1	1.18		46	12					
10.1	1.43	MPGN	30	11					

DİK: dolaşan imün kompleksler,
MGN: mezanjiyal glomerulonefrit,
MPGN: membranoproliferatif glomerulonefrit

LAI: lupus aktivite indeksi
DPGN: diffüz proliferatif glomerulonefrit
MLN: membranöz lupus nefriti

SLE'da hastalık aktivitesini, özellikle yaşam tehlikesi yaratan bir komplikasyon olan böbrek hastalığının aktivitesini değerlendirme önemlidir. Anti-DNA antikor titresindeki yükselme ve kompleman seviyesindeki düşme, hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılır (5). Dolaşan imün komplekslerin ölçümünden de faydalanılmaktadır. Çalışmamızda, SLE'lu hastalarda dolaşan imün kompleks konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. Benzer sonuçlar diğer araştırmalar tarafından da bildirilmiştir (6,7,8). Valentijn ve ark.ları dolaşan imün kompleks seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilgili olduğunu saptamalarına karşın, bu ilginin güvenilir olmadığını öne sürmüşlerdir (9). Dolaşan imün kompleks seviyelerinin özellikle lupus nefritinin şiddeti ile ilgili olduğu belirtilmektedir (10,11). Özellikle 6.6 S büyüklüğündeki dolaşan imün komplekslerin proliferatif lupus nefriti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

Diğer taraftan , dolaşan imün kompleks seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilginin saptanmadığı çalışmalarda vardır (13,14). Bu değişik sonuçların elde edilmesinin bir nedeni, kullanılan çeşitli laboratuvar metodları arasında, hastalık aktivitesini gösterme açısından önemli farklılıkların olmasıdır.

Uzun süreli hasta takibine dayalı çalışmalarda, dolaşan imün komplekslerin ölçülmesinin alevlenmeyi önceden gösterdiği belirtilmektedir (10). Liebling ve ark.larının çalışmasında, negatif sonucun böbrek hastalığının stabil kalacağını veya iyileşeceğini önceden gösterdiği, fakat pozitif sonucun kötüleşmeyi önceden gösterdiği belirtilmiştir (15).

Dolaşan imün komplekslerin diğer serum göstergeleri ilişkisine bakıldığında, çalışmamızda kompleman seviyelerindeki değişiklik ile paralellik saptanmıştır. Bu durum, olguların çoğunda mezanjiyal glomerulonefrit saptanması ile açıklanabilir. Mezanjiyal glomerulonefrit kompleman se-

viyesinde düşme ile birlikte değildir. Bu bulgu, kompleman seviyelerinde değişikliğin olmadığı daha hafif lupus nefritinde de dolaşan imün komplekslerin arttığını göstermektedir. İmün kompleksler birçok biyolojik etkilerini kompleman sisteminin aktive olması ile gösterirler. Swaak ve ark.ları dolaşan imün kompleksler ile kompleman sisteminin yıkım ürünlerinin artışı arasında bir paralellik bulamamışlardır (13). Başka bir çalışmada, serum kompleman seviyeleri ile dolaşan imün kompleks seviyeleri arasında da bir paralellik bulunmamıştır (14).

SLE'da, dolaşan imün komplekslerdeki antijenler hakkında bilinenler azdır. DNA/anti-DNA'nın, dolaşan imün komplekslerde bulunduğu belirtilmektedir (16,17). Dolaşan imün komplekslerdeki DNA miktarının hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği bulunmuştur (17). Diffüz proliferatif lupus nefritinde, DNA/anti-DNA komplekslerinin patogeneze önemli olduğu öne sürülmüştür (18). Woodroffe ve ark.ları ise dolaşan imün komplekslerin içinde anti-DNA antikorlarını gösterememişlerdir (10). Bir çalışmada, SLE'da dolaşan imün komplekslerde, IgG sınıfı antikorlar %39.4, IgA sınıfı %24.2 ve IgM sınıfı %35.3 oranlarında bulunmuştur. IgG ve IgM sınıfından dolaşan imün kompleksler ile antinükleer antikor arasında paralellik saptanmıştır (19).

Dolaşan imün komplekslerin tayininde kullanılan yöntemlerin hiç biri tek başına yeterli olmadığından, birkaç yöntemin birlikte kullanılması önerilir. Dolaşan imün komplekslerin nefelometrik olarak ölçülmesi, kolay yapılabilir olması nedeniyle bir tarama testi olarak kullanılabilir. Dolaşan imün Komplekslerin yorumlanması sırasında, bunların herhangi bir hastalık için spesifik olmadığı ve kullanılan yöntemler arasında her zaman bir uyumun olmadığı bilinmesi gerekmektedir. Diğer taraftan dolaşan imün kompleksler sağlıklı kişilerde saptanabileceği gibi, varlığı gösterilmese bile dolaşan imün komplekslere bağlı doku hasarı oluşabilir

KAYNAKLAR.

1. Walport MJ. Systemic lupus erythematosus In: Iachmann PJ, Peters SK, Rosen FS, Walport MJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology II*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993; 1161-204.
2. Meryhew NL, Westling Pr, Eerdmans ME, Janecek EJ, Runquist OA. A kinetic study of erythrocyte-DNA/anti-DNA immune complexes association and dissociation reactions in systemic lupus erythematosus. *Biochim Biophys Acta* 1989 ; 991 : 470-6.
3. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 937-44.
4. Christian CL, Hatfield WB, Chase PH. Systemic lupus erythematosus: cryoprecipitation of sera. *J Clin Invest*. 1963 ; 42 : 823.
5. Davis P, Percy JS, Russell AS: Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease activity in SLE. *Ann Rheum Dis*. 1977 ; 36 : 157-9.
6. Davis P, Cumming RH, Verrier-Jones. Relationship between anti-DNA antibodies, complement consumption and circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1977 ; 28 : 226-232.
7. Levinsky RJ, Cameron JS, Soothill JF. Serum immune complexes and disease activity in lupus nephritis. *Lancet*. 1977 ; 1 : 464-7.
8. Huber C, Ruder A, Herrmann M, Krapf F, Kalden JR: C3-containing serum immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1989 ; 9 : 59-64.
9. Valentijn RM, Van Overhangen H, Hazervoet HM, Hermans J, Cats A, Daha MR: The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1985 ; 28 : 904-13.
10. Woodroffe AJ, Nozza JM, Müller KD, McIntosh SL, Hale GM, Glarkson AR: Circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol*. 1988 ; 26 : 5-7.
11. Phi NC, Chien DK, Chinh DV, Peter G. Clinical significance of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung*. 1989 ; 46 : 2-3.
12. Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1987 ; 66 : 85-97.
13. Swaak AJ, Groenwold J, Hannema A, Hack CE: Correlation of disease activity with circulating immune complexes and complement breakdown products in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1985 ; 30 : 119-25.
14. Serban MG: Circulating immune complexes and the complement system in lupus nephropathy. *Rom J Intern Med* 1992 ; 30 : 119-25.
15. Liebling Mr, Chia D, Barnett Ev. The ability of serologic tests to predict changes in SLE renal disease activity. *Arthritis Rheum*. 1978 ; 21 : 574.
16. Barnett EV, Knutson DW, A Brass CK, et al. Circulating immune complexes: Their immunochemistry, detection and importance. *Ann Int Med*. 1979 ; 91 : 430-40.
17. Morimoto C, Sano H, Abe T, Homma M, Steinberg AD: Correlation between clinical activity of systemic lupus erythematosus and the amounts of DNA in DNA/anti-DNA antibody immune complexes. *J Immunol*. 1982 ; 139 : 1960-5.
18. Miura Y. Studies on circulating immune complexes III: Kinetics of the immunoglobulin class of circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1989 ; 31 (2) : 201-9.