

# Çocukluk Çağı Akut Romatizmal Ateş Olgularında T-Lenfosit Alt Grupları ve İnterlökin-2 Düzeylerinin İncelenmesi

Uz. Dr. Filiz EKİCİ, Doç. Dr. Semra ATALAY, Prof. Dr. Emel BABACAN,  
Doç. Dr. Aydan İKİNCİOĞULLARI, Prof. Dr. Ayten İMAMOĞLU  
A.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji ve İmmünoloji Bilim Dalları, Ankara

## ÖZET

İnterlökin-2 (IL-2) ve T hücre alt grupları akut romatizmal ateşli çocuklarda değerlendirildi. Hastalar üç grupta incelendi. Aktif romatizmal ateşli 19 hasta, inaktif romatizmal ateşli 24 hasta ve 30 kontrol. ARA'lı 43 hastanın 30'unda romatizmal kalp hastalığı saptandı. T hücre alt grupları monoklonal antibody kullanılarak, indirekt immünfloresan yöntemi ile ölçüldü. IL-2 ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Bu çalışmada aktif ve inaktif dönemde CD3+ ve CD8 hücrelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında önemli azalma, CD4: CD8 hücre oranlarında önemli artış saptandı. Aktif ve inaktif dönem ARA'lı olguların IL-2 düzeyinde artış gözlenmedi. Ayrıca kalp tutulumu olan ve olmayan ARA'lı hastalarda T-hücre alt gruplarında önemli farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, aktif ve inaktif dönemde başvuran hastalarımızda CD3+ ve CD8+ hücrelerindeki azalma saptadık. ARA'lı hastalarda CD3+ ve CD8+ seviyelerinin longitudinal izlenmesi ile hastalık hakkında daha fazla bilgi edinebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Akut romatizmal ateş, interlökin-2, T-hücre alt grupları

Akut romatizmal ateş (ARA halen gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (1,2). ARA oluşmasında streptokok antijenlerine karşı değişmiş ve duyarlanmış hücresel immün yanıtın rol oynadığı bilinmektedir (3,4).

Son yıllarda ARA'lı olgularda hücresel immün yanıtındaki değişiklikler özellikle Mısır ve Hindistan gibi hastalığın sık görüldüğü ülkelerde incelenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda aktif dönemde CD3+ (total T lenfosit belirleyici) hücrelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (5,6,7). CD4+ (T yardımcı) ve CD8+ (T baskılayıcı/sitotoksik) hücreleri ve CD4/CD8 hücre oranlarında ise azalma veya artış olduğu belirlenmiştir.

tir (5-9). IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF -alfa düzeylerini inceleyen çalışmaların sonuçları da birbirinden oldukça farklıdır (5,6,7,10,11).

Ülkemizde bu konuda az sayıda çalışma bulunması ve ARA'nın halen edinsel kalp hastalıklarına yol açması nedeniyle, ARA'lı aktif ve inaktif dönem olgularda T-lenfosit alt grupları ve serum IL-2 düzeylerini inceledik. Ayrıca ARA öyküsü olan, klinik bulguları düzelen ve akut faz reaktanları normal olan hastalarda IL-2 düzeyi ve T hücre alt gruplarının dağılımının tanıda yol gösterici olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Düzeltilmiş Jones kriterlerine göre ARA tanısı konulan yaşları 6-17 arasında değişen (20 K, 23 E) 43 olgu ve 30 kontrol çalışmaya alındı.

Olgular üç grupta incelendi:

Grup 1: Aktif dönemde tedaviye başlanmadan önce başvuran 19 olgu (Yaş: 7-15, median: 12) Bu grupta 14 hasta aktif kardit tanısı aldılar. Hastaların 12'si ilk atakta, 5'i ikinci, 2'si ise üçüncü atakta başvurdular.

Grup 2: ARA tanısı ile tedavi edilen, izlenen ve son 6-48 aydan beri romatizmal aktivasyon göstermeyen ve düzenli profilaksi uygulanan 24 olgu (Yaş: 6-17, median: 14). Bu gruptaki 16 hastada kronik romatizmal kalp hastalığı mevcuttu.

Grup 3: Sağlıklı çocuklardan oluşan, yakın zamanda aşı yapılmayan ve immün sistemi etkileyecek ilaç kullanmayan 2 ayrı kontrol grubu seçildi. 15 olgudan oluşan birinci kontrol grubunun yaşları 6-14 arasında (median: 10) olup, T hücre alt gruplarını karşılaştırmak için seçildi. IL-2 düzeylerinin karşılaştırıldığı ikinci kontrol grubu 15 olgudan oluşmakta idi ve yaşları 6-14 arasında idi (median: 8)

Olguların tümüne ARA tanısı için öykü, fizik inceleme yanısıra akut faz reaktanları (sedimantasyon, CRP), ASO titresi ve boğaz kültürü yapıldı. Kalp tutulumunu belirlemek amacıyla, oksültasyon, elektrokardiyogram, telekardiyogram ve ekokardiyografik inceleme yapıldı. Hastaların tümünde ve 15 kontrol olguda beyaz küre, total granülosit ve

lenfosit sayımları yapıldı. Tedaviye başlamadan önce T hücre alt grupları (CD3+, CD4+ ve CD8+) monoklonal antikorlar kullanılarak, indirekt immüofloresan yöntemi ile incelendi. (Sigma Chemical Co, St, Louis, USA)

IL-2 düzeyi 28 ARA'lı olgu ve 15 kontrolde "immunotech S.A. Marseille-France" kitleri kullanılarak, ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

İstatistik: Hasta ve kontrol grubun verileri aritmetik ortalama ve bir standart deviasyon kullanılarak hesaplandı. Karşılaştırmalar Tadpole istatistik programı kullanılarak, unpaired student's t testi ile yapıldı ve p değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Tablo 1'de hasta ve kontrol grubunun özellikleri gösterildi. Aktif dönem ARA olgularında sedimantasyon, ortalama total lökosit ve lenfosit sayısı inaktif dönem ve kontrol olgularına göre yüksek bulundu.

Tablo 2'de aktif ve inaktif dönem ARA olgularında ve kontrol grubunda T hücre alt gruplarının dağılımı gösterildi. Aktif ve inaktif dönem ARA olgularında CD3+ ve CD8+ lenfosit yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. (p<0,05) CD4+ lenfositlerde aktif ve inaktif dönemde kontrol grubuna göre önemli farklılık saptanmadı. (p>0,05) CD4: CD8 hücre oranlarında ise hem aktif, hem de inaktif dönemde kontrollere göre anlamlı yükseklik gözlemlendi. (p<0,05). Aktif ve inaktif dönem ARA olguları birbirleri ile karşılaştırıldığında, T hücre alt gruplarında fark bulunmadı. (p>0,05) Aktif ve inaktif kapak tutulumu olan ve olmayan olgular birbirleriyle ayrı ayrı

karşılaştırıldığında, T hücre alt gruplarında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3,4).

Aktif ve inaktif dönem ARA olgularında IL-2 düzeyleri incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. (p>0,05) (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Streptokok infeksiyonlarından sonra ARA gelişmesi için latent bir dönem olması, kalp kapaklarında T hücreleri ve makrofajların infiltrasyonu ve Aschoff nodüllerinde B hücrelerin varlığı hastalığın patogenezinde immün sistemin önemli rol oynadığını göstermektedir. (4,12,13).

Çalışmamızda aktif ve inaktif dönem ARA'lı olgularda CD3+, ve CD8+ lenfositlerinde azalma ve CD4 / CD8 hücre oranlarında anlamlı artış saptanmıştır. CD4+ lenfositlerde artış bulunmasına karşın, kontrol grubuna göre fark gözlenmemiştir. Zedan ve arkadaşlarının ARA'lı çocuklarda yaptığı çalışma bizim sonuçlarımızla oldukça benzerlik göstermektedir (5). Çeşitli araştırmalarda ARA'lı olgularda T hücre alt gruplarının dağılımında artma veya azalma yönünden değişik sonuçlar bildirilmesine karşın, birçoğunda ortak bulgu aktif dönemde CD3+ lenfositlerinin azalmasıdır (5-7,14). Bu hücrelerin başlıca miyokardiyumda ve diğer dokularda birikmesi azalmaya yol açmaktadır. Çalışmamızın sonuçları da CD3+ ve CD8+ lenfositlerinin azalmasının aktif dönem için

Tablo 1. Hastalar ve kontrol grubunun özellikleri.

	İNAKTİF	AKTİF	KONTROL
	İnaktif (n: 24)	Aktif (n: 19)	Kontrol (n: 15)
Ortalama yaş	14 (6 - 17) 12 K: 12 E	12 (7 - 15) 8 K: 11 E	10 (6 - 13) 7 K: 8 E
Kapak tutulumu	16 (8 MY, 6 MY + 1AY 1AY, 1 MY + MY)	14 (MY: 10, AY: 1 Ay + MY: 3)	YOK
C reaktif protein	23/24 Negatif	19/19 Pozitif	15/15 Negatif
Sedimantasyon ortalama	8,48 ± 4,54	86,63 ± 27,76*	9,55 ± 5,25
Ortalama ASO titresi	210	360	200
Ortalama total lökosit sayısı (x 10 <sup>9</sup> hücre/l)	9687 ± 2707	12436 ± 3003*	9387 ± 1818
Total lenfosit sayısı hücre / mm <sup>5</sup>	3147 ± 12,30	4311 ± 2164*	3800 ± 776

\* p < 0,05 Aktif grubun total lenfosit ve lökosit sayısı ve sedimantasyon değeri inaktif ve kontrol olgularına göre yüksek bulundu.

**Tablo 2. Aktif ve inaktif dönem ARA ve kontrol olgularda T hücre alt gruplarının dağılımı**

	Aktif ARA n: 19	İnaktif ARA n: 24	Kontrol n: 15
CD 3+ hücreleri (%)	38,98 + 15,01* (14 - 66,6)	46,8 + 11,3* (22 - 58)	53,57 + 6,65 (43,7 - 64)
CD4 + hücreleri (%)	37,47 + 9,18 (22,5 - 60)	37,1 + 8,7 (16,3 - 58)	32,29 + 5,37 (22,2 - 45)
CD8 hücreleri (%)	21,88 + 7,53* (10,2 - 36)	21,5 + 5,6* (11,3 - 37,59)	28,56 + 4,30 (21 - 35,2)
CD4 / CD8 oranı	1,94 + 0,197* (1,11 - 4,61)	1,9 + 0,9* (0,55 - 5,13)	1,13 + 0,17 (0,86 - 1,40)
* p < 0,05			

**Tablo 3. Aktif dönem ARA olgularında RKH olan ve olmayanlarda T hücre alt gruplarının yüzde değerleri**

	RKH var (n=14)	RKH yok (n= 5)
Lenfosit alt grupları (%) hücre)		
CD3+	49,3 ± 14,7	39,2 ± 13,7
CD4+	44,3 ± 11,1	39 ± 7,3
CD8+	21 ± 5,5	22 ± 8,2
CD4 / CD8	2,3 ± 1,3	1,79 ± 0,8
p>0,05		

**Tablo 4. İnaktif dönem ARA olgularında RKH olan ve olmayanlarda T hücre alt gruplarının yüzde değerleri**

	RKH var (n=16)	RKH yok (n= 8)
Lenfosit alt grupları (%) hücre)		
CD3+	46,8 ± 11,3	41,06 ± 11,3
CD4+	37,1 ± 8,7	36,54 ± 10,4
CD8+	21,5 ± 5,6	26,1 ± 7,9
CD4 / CD8	1,9 ± 0,9	1,6 ± 1,1
p>0,05		

iyi bir gösterge olduğunu vurgulamaktadır. Diğer araştırmalara benzer şekilde kardiyak tutulumu olana ve olmayan olgularda T lenfosit alt gruplarının dağılımında farklılık saptanmamıştır (5,6,15). Bu nedenle ARA'nın farklı klinik tablolarında T lenfosit alt gruplarındaki değişikliklerin rolü olmadığı düşünülmüştür.

Aktif dönemde saptadığımız CD3+ ve CD8+ lenfositlerindeki azalmanın hastaların uygun tedavi ve düzenli profilaksi almalarına karşın, iyileşme döneminde de devam ettiği gözlenmiştir. Zedan ve arkadaşlarının çalışmalarında ise inaktif dönemde CD8+ hücreleri artmasına karşın, CD3+ hücrelerindeki azalmanın devam ettiği bildirilmiştir (5). Alarcon ve arkadaşları ise inaktif dönemde CD4+ hücrelerinde aktif dönemde gözledikleri azalmanın devam ettiğini vurgulamışlardır (15). Morris ve arkadaşları aktif dönemdeki değişikliklerin 48 haftaya kadar uzadığını bildirmişlerdir (6). Narin ve arkadaşlarının araştırmalarında ise aktif dönemde saptanan değişikliklerin 3 ay sonra normale döndüğü belirtilmiştir (10). Çeşitli çalışmalarda T hücre alt gruplarında farklı değişiklikler gözlenmesi ve inaktif

**Tablo 5. Aktif ve inaktif dönem ARA olguları ile kontrol grubun IL-2 düzeyleri**

	Aktif ARA (n: 14)	İnaktif ARA (n: 14)	Kontrol (n: 15)
IL-2 (pg/ml)	11,82 + 5,85	10,81 + 8,8	17,53 + 6,02

dönemde normale dönüş sürelerinin de farklılığı bu konuda daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. IL-2 T hücrelerin mitojen veya allergenlerle uyarılmasından sonra salınan major lenfokindir (16). Naturel killer (NK) hücre sitotoksitesinin artmasına yol açarak, romatizmal ateşin patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (16). Çalışmamızda ARA'lı aktif ve inaktif dönem olgularda serum IL-2 düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Konu ile ilgili literatür incelendiğinde, serum IL-2 düzeylerinde değişiklik gözlenmeyen araştırmaların yanısıra artma ve azalma olduğunu bildiren çalışmalar da rastlanmıştır (5,6,9,15,17). Literatürde aktif dönemde IL-2 düzeyindeki artışın 3 ay sonra normale döndüğünü belirten çalışmalar olduğu gibi, yüksekliğin 48 haftaya kadar sürdüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (6,10).

Çalışmamızda Th-1 hücrelerinin ürünü olan IL-2 düzeylerinin normal bulunması ve literatürde de bunu destekleyen çalışmaların varlığı hastalığın oluşumunda T yardımcı hücrelerin TH2 tipinin aktivasyonunun araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu nedenle TH2 hücrelerinden sentezlenen IL-4, IL-5 ve IL-6 düzeylerinin incelenmesi konuya açıklık getirecektir.

Çalışmamızın en önemli eksikliği aktif dönemde başvuran hastaların kronik dönemde izlenememiş olmasıdır. Üç grubun karşılaştırılmasında varyans analizi kullanılmaması ve çalışmada hastalıklı kontrol grubu bulunmaması nedeniyle, sonuçların ARA'ya özgün olduğunu söyleyemeyiz. Sonuç olarak, ARA'lı hastalarda yapılacak benzer çalışmalarda bu noktalara dikkat edilmesi ve T hücre alt gruplarının longitudinal incelenmesinin konuya açıklık getireceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Chun LT, Reddy DV, Yamamoto LG: Rheumatic fever in children and adolescents in Hawaii. *Pediatrics*, 1987; 79: 549-552
2. Congeni B, Rizzo C, Congeni J, Srenivason VV: Outbreak of acute rheumatic fever in northeast Ohio. *J Pediatr* 1987; 111: 176-179
3. Gowrishanker R, Aggrawals SC: Leucocyte migration inhibition with human heart valve glycoproteins and group A streptococcal ribonucleic acid proteins in rheumatic heart disease and post streptococcal glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 519-525
4. Reed SE, Reid HFM, Fischetti VA et al: Serial studies on the cellular immune response to streptococcal antigens in acute and convalescent rheumatic fever patients in Trinidad. *J Clin Immunol* 1986; 6: 433-431
5. Zedan MM, El-Shennawy FA, Abou-Bakr HM, AL-Basousy M: Interleukin-2 in relation to T cell subpopulations in rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1373-1375
6. Morris K, Mohan C, Wahi PL et al: Increase in activated T cells and reduction in suppressor / cytotoxic T cell in acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease: A Longitudinal study. *J Infectious Disease* 1993; 167: 979-983
7. Reddy KS, Narula J: Immunologic and immunogenetic studies in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian J Pediatr* 1990; 57: 693-670
8. Ganguly NK, Amand IS: T cells and T cell subsets in rheumatic heart disease. *Indian J Med Res* 1982; 76: 854-858
9. Bhatia R, Narvala J, Reddy KS et al: Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease. *Clin Cardiol* 1989; 2: 34-38
10. Narin N, Kütükçüler N, Özyürek R et al: Lymphocyte subsets and plasma IL-1-alpha IL-2 ve TNF alpha concentrations in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 22: 49-52
11. Kütükçüler N and Narin N: Plasma interleukin-7 (IL-7) and IL-8 concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 383-385
12. Kemeny E, Griveve T, Marcus R et al: Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 52: 225-237
13. Smith RA: T cell growth factor. *J Immunol Rev* 1980; 51: 337-341
14. Hafez M, El-Shannawys F, El-Salab SH et al: Studies of peripheral blood T lymphocytes in assesment of disease activity in rheumatic fever. *British Journal of Rheumatology* 1988; 27: 181-186
15. Alarcon-Riquelme ME, Alarcon-Segovia AD, Lero-do-Abdala A, Alcocer-Valera J: T lymphocyte subsets, supressor and contrasupressor cell functions and production of IL-2 in the peripheral blood of rheumatic fever patients and their apparently healty siblings. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 5: 120-128
16. Gillisa S, Ferm MM, Ou W, Smith KA: T cell growth factor: parameters of production and quantitative microassay for activity. *J Immunol Rev* 1978; 120: 2027-2032
17. Ertuğrul H, Coşkun M, Yeğin O: Romatizmal ateşte sitokinler. 39. Milli Pediatri Kongresi bildiri özetleri. 1995 p. 249