

BÖBREK TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA SERUM SOLUBL İNTERLÖKİN-2 RESEPTÖR DÜZEYİ ÖLÇÜMÜNÜN AKUT REJEKSİYON TANISINDAKİ DEĞERİ

THE VALUE OF SERUM SOLUBLE INTERLEUKİN-2 RECEPTOR LEVELS IN DIAGNOSIS OF ACUTE REJECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Dr. Kenan ATEŞ*, Dr. Deniz AYLI*, Dr. Murat DURANAY*, Dr. Şehsuvar ERTÜRK*, Dr. Bülent ERBAY*, Dr. Neva! DUMAN*, Dr. Hüseyin TUTKAK*, Dr. Oktay KARATAN*, Dr. Ergün ERTUG*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı* , immünoloji Bilim Dalı**

ÖZET

T lenfosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak 15 renal transplant alıcısından ve 15 sağlıklı bireyden alınan serum örneklerinde solubl interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyi ölçüldü. Pretransplant serum sIL-2R düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0.0001$). Bu değerler transplantasyon sonrası greft fonksiyonu stabil olan hastalarda anlamlı olarak azaldı ($p < 0.0001$). Akut rejeksiyonlu hastalardaki serum sIL-2R düzeyi diğer nedenlere bağlı greft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ($p < 0.001$) ve stabil greft fonksiyonlu hastalardan ($p < 0.0001$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuçlar, serum sIL-2R düzeyi izlenmesinin akut rejeksiyonun erken tanısında rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut rejeksiyon, Böbrek transplantasyonu, Serum SIL-2R düzeyi

GİRİŞ

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda akut rejeksiyon (AR) sık karşılaşılan bir sorun olup, özellikle immünsupresif tedavi şemalarına siklosporin A'nın (CsA) girmesinden sonra, erken tanısı ve greft fonksiyonu bozukluğuna yol açan diğer nedenlerden ayırt edilmesi güçlük arzedeabilmektedir. Kesin tanının ancak invaziv bir yöntem olan böbrek biyopsisi ile konulmasına karşın, potansiyel komplikasyonları nedeniyle biyopsinin sık başvurulan bir tanı yöntemi olması arzu edilmektedir. Bu nedenle, günümüzde invaziv olmayan yeni tanı yöntemlerine gereksinim vardır.

Yapılan çalışmalarda, T lenfosit aktivasyonunu takiben bu hücrelerin yüzeyinde interlökin-2 (IL-2) reseptör ekspresyonunun arttığı ve muhtemelen proteoli-

SUMMARY

Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels were measured as a marker of T lymphocyte activation in serial serum samples from 15 renal transplant recipients and 15 healthy subjects. Pretransplant serum sIL-2R levels were significantly elevated above the normal controls ($p < 0.0001$). These values were decreased in patients with stable graft function after transplantation ($p < 0.0001$). In patients with acute rejection, serum sIL-2R levels were significantly higher than in those with other causes of graft dysfunction ($p < 0.001$) or stable graft function ($p < 0.0001$). The results suggest that serum sIL-2R monitoring may have a role in the early diagnosis of acute rejection.

Key Words: Acute rejection, Renal transplantation, Serum sIL-2R levels.

Ük bir parçalanma sonucu bu reseptörlerin solubl bir formda salgılandığı, bu şekilde T lenfosit aktivasyonu sırasında serumda solubl interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (1,2). Nitekim, T lenfosit aktivasyonu ile seyreden pek çok hastalıkta serum sIL-2R düzeyinin arttığı gösterilmiş ve bu parametrenin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilceği düşünülmüştür (3-6).

Akut rejeksiyonun patogeneğinde T lenfosit aktivasyonu primer rol oynadığından, serum SIL-2R düzeyinde bir artış olması beklenmektedir. Bu noktadan hareket ederek, serum sIL-2R düzeyi ölçümlerinin AR tanısındaki değerini irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyon Merkezinde böbrek transplantasyonu yapılan 15 hasta ile 15 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Hastaların 10'u erkek, 5'i kadın olup, yaş ortalaması 28.1 ± 9.1 yıl (14-45) idi. Onüç olguya canlı akrabadan, iki olguya ise kadavradan transplantasyon yapılmıştı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 32.8 ± 11.4 yıl (21-51) bulundu.

İmmünesupresif tedavi olarak, 13 olguda prednizolon, azathioprine ve CsA'dan oluşan üçlü, iki olguda ise prednizolon ve azathioprine' den oluşan ikili şema kullanıldı. Akut rejeksiyon tanısı: 1) Serum kreatinin düzeyinde progressif artış; 2) Ateş, idrar miktarında azalma, greft böbrekte büyüme ve hassasiyet, kan basıncında yükselme, lenfositöz gibi eşlik eden semptom ve bulguların varlığı; 3) Greft fonksiyon bozukluğuna neden olan diğer faktörlerin tespit edilememesi esas alınarak konuldu. Üç olguda biyopsi ile AR'un varlığı histopatolojik olarak doğrulandı. Greft fonksiyon bozukluğu saptanan tüm olgulara greft böbrek doppler ultrasonografi ve sintigrafik inceleme yapıldı.

Kontrol grubu bireylerden ve transplantasyon öncesi immünesupresif tedaviye başlanmadan, transplantasyon sonrası greft fonksiyonunun normale döndüğü ve herhangi bir nedenle greft fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığı dönemlerde hastalardan alınan kan örnekleri 30 dakika içinde 1200 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve serum örnekleri -70 °C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü, tüm serumların oda sıcaklığına gelmesi beklendikten sonra, sIL-2R'nün iki farklı epitopunu tanıyan 2 monoklonal antikor kullanılarak (IMMUNOTECH S.A.) ELISA yöntemiyle serum sIL-2R düzeyi tayin edildi (2). Kontrol ve hasta grubundan elde edilen toplam 65 serum örneğinde sIL-2R düzeyi ölçümlendi.

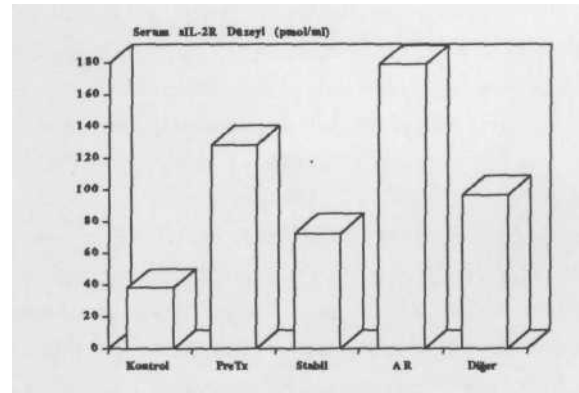
Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak bildirildi. İstatiksel değerlendirmeler; ortalamalar için Mann-Whitney U testi, korelasyonlar için lineer regresyon analizi kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Ortalama 3 aylık izlem süresinde 6 AR atağı ve 5 diğer nedenlere bağlı greft fonksiyon bozukluğu (2 CsA nefrotoksitesisi, 1 akut tübüler nekroz, 1 greft böbrek renal arter stenozu ve 1 greft böbrek renal ven trombozu) gözlemlendi.

Transplantasyon öncesi ortalama serum sIL-2R düzeyi 128.7 ± 41.6 pmol/ml olup, kontrol grubu ortalama-

sından (38.3 ± 10.9 pmol/ml) anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.0001$). Bu değer, transplantasyon sonrası greft fonksiyonunun normale döndüğü dönemde (72.9 ± 28.8 pmol/ml) anlamlı olarak azalmakta ($p < 0.0001$), fakat kontrol grubundan yüksek olmaya devam etmektedir ($p < 0.01$). Akut rejeksiyon atağı sırasında ölçülen ortalama serum sIL-2R düzeyi (179.2 ± 25.4 pmol/ml) hem transplantasyon öncesi ($p = 0.01$), hem de greft fonksiyonunun normale döndüğü dönemden ($p < 0.0001$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Rejeksiyon dışı greft fonksiyon bozukluklarında ölçülen ortalama düzey (97.0 ± 20.4) AR sırasındaki ortalama düzeyden anlamlı olarak düşük olup ($p < 0.001$), transplantasyon öncesi ve sonrası değerlerle farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. Ortalamas serum sIL-2R düzeyleri

Transplantasyon sonrası yapılan değerlendirmede, serum sIL-2R düzeyi ile BUN ve serum kreatinin düzeyleri ve idrar miktarı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, AR sırasında T lenfosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen serum sIL-2R düzeyinin belirgin bir biçimde yükseldiği saptandı. Greft antijenlerine karşı lenfosit aktivasyonu kompleks bir olaylar zinciri sonucu gerçekleşir. Basitçe, antijen sunan hücreler tarafından greft antijenlerinin tanınması ve IL-1 yapımı, istirahatteki T lenfositlerinin aktivasyonuna neden olur. Daha sonra bu hücrelerin yüzeyinde IL-2R reseptörleri ekspresse olur ve IL-2 salgılanır. IL-2'nin spesifik reseptörleriyle etkileşimi, T lenfositlerinde proliferasyon ve diferansiyasyona yol açar. Böylece, T lenfosit aracılı sitotoksikite ortaya çıkar ve aynı zamanda diğer inflamatuvar hücreler o bölgede toplanır (7). Aktive T lenfositler IL-2 reseptörlerinin solubl bir formunu salgırlar ve bu şekilde T lenfosit akti-

vasyonu sırasında serumda sIL-2R düzeyi artmış olarak saptanabilir (2).

Transplantasyon öncesi kontrol grubuna göre yüksek olan serum sIL-2R düzeyi, transplantasyonu takiben greftin fonksiyon göstermesi ile azalmakta, AR atakları sırasında belirgin olarak artmakta, fakat CsA nefrotoksitesisi, vasküler sorun ve akut tübüler nekroz gibi diğer greft fonksiyon bozukluklarında anlamlı değişiklik göstermemektedir. Bu şekilde, serum sIL-2R düzeyi ölçümünün AR tanısında basit ve hızlı bir test olarak kullanılabilmesi izlenimi edinilmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da; böbrek, karaciğer ve kalp gibi solid organ transplantasyonları sonrasında gelişen AR atakları sırasında serum sIL-2R düzeyinde ve kanda ve greftte IL-2R pozitif T4 Lenfosit sayısında artış olduğu bildirilmiştir (8-12).

Özellikle sitomegalovirus (CMV) başta olmak üzere, greft fonksiyon bozukluğuna da neden olabilen bazı viral infeksiyonlar sırasında serum sIL-2R düzeyinde artış olabileceği bildirilmiştir (8,9). Çalışmamızda, izlem süresinde CMV infeksiyonu gözlenmedi. Bu durum, AR tanısında serum sIL-2R düzeyi ölçümünün değerini bir miktar azaltmakla beraber, CMV infeksiyonunun tipik klinik bulguları ve serolojik testleri ile iki antijenin ayrımı kolayca yapılabilir.

Transplantasyon öncesi saptanan yüksek serum sIL-2R düzeyinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Gerçekte T lenfosit fonksiyon bozukluğu olan üremik hastalarda, bu artışın T lenfosit aktivasyonuna bağlı olması olası görünmemektedir. Muhtemel bir açıklama, bu artışın azalmış renal klirens ile ilişkisi olduğudur. Nitekim, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışmada, renal fonksiyon kaybının bir sonucu olarak serum sIL-2R düzeyinin arttığı gösterilmiştir (13). Ancak, çalışmamızda diğer greft fonksiyon bozukluklarında serum sIL-2R düzeyinde artış olmaması ve serum sFL-2R düzeyi ile BUN ve kreatinin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyonun saptanamaması, azalmış renal klirens görüşünün doğruluğunu şüpheye düşürmektedir. Colvin ve arkadaşları da, sIL-2R düzeyi ile BUN ve kreatinin düzeyleri arasında ilişki tespit edememişlerdir (8). Bu soruyu yanıtlamak için, ileri çalışmalar gereklidir.

Transplantasyon öncesi artmış bulunan serum sIL-2R düzeyi, greft fonksiyonunun normale dönmesi ile azalmakta, ancak kontrol grubuna göre yüksek olmaya devam etmektedir. Bunun olası nedenleri, en azından bazı hastalarda etkili immünsupresyon sağlanamaması ve takip eden birkaç gün içinde klinik rejeksiyonun or-

taya çıkacak olmasıdır. Nitekim, greft fonksiyonunun stabil olduğu dönemde serum sIL-2R düzeyi 100 pmol/ml'nin üzerinde bulunan dört hastanın ikisinde 2 ve 3 gün sonra klinik AR kanıtları ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda, serum sIL-2R düzeyinin klinik rejeksiyondan 2 gün önce yükselmeye başladığının gösterilmiş olmasına karşın (9), herhangi bir haberci değişiminin saptanamadığı çalışmalar da mevcuttur (8).

Sonuç olarak, kesin tanısı ancak invaziv bir yöntem olan greft böbrek biyopsisi ile konulabilecek akut rejeksiyonun erken tanısında ve diğer greft fonksiyon bozukluklarından ayırt edilmesinde, serum sIL-2R düzeyi ölçümünün duyarlı bir parametre olduğu görüşündeyiz. Ayrıca, transplantasyon sonrası dönemde sIL-2R düzeyinin düzenli bir şekilde izlenmesi, immünsupresif tedavi etkinliğinin denetlenmesini de sağlar.

KAYNAKLAR

1. Uchiyama T, Broder S, Waldmann TA. A monoclonal antibody reactive with activated and functionally mature human T cells. *J Immunol* 1981;126:1393-1397.
2. Rubin LA, Kurmann CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 1985; 135:3172-3177.
3. Chilosi M, Semenzato G, Cetto G, et al. Soluble interleukin-2 receptors in sera of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1987;70:1530-1535.
4. Semenzato G, Bambara LM, Biasi D, et al. Increased serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1988; 8: 447-452.
5. Komp DM, Shapiro E, Me Namara J. Soluble IL-2 receptor in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1988; 71:1172-1174
6. Yorioka N, Hirabayashi A, Kanahara K, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor in patients with glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1990;10: 181-185.
7. Rao KV. Mechanism, pathophysiology, diagnosis, and management of renal transplant rejection. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1039-1057.
8. Colvin RB, Fuller TC, Mac Keen PC, Ip SH, Cosimi AB. Plasma interleukin 2 receptor levels in renal allograft recipients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;43: 273-276.
9. Comaby A, Simpson MA, Vann Rice R, Dempsey RA, Madras PN, Monaco AP. Interleukin-2 production in plasma and urine, plasma interleukin-2 receptor levels and urine cytology as a means of monitoring renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1988; 20: 108-110.
10. Bock GH, Neu L, Long C, et al. An assessment of serum and urine soluble interleukin-2 receptor concentrations during renal transplant rejection. *Am J Kid Dis* 1994; 23: 421-426.
11. Adams DH, Wang L, Hubscher SG, Elias E, Neuberger JM. Soluble interleukin-2 receptors in serum and bile of liver transplant recipients. *Lancet* 1989; 469-471.
12. Roodman ST, Miller LW, Tsai CC. Role of interleukin 2 receptors in immunologic monitoring following cardiac transplantation. *Transplantation* 1998; 45: 1050-1056.

13. Takamatsu T, Yasuda N, Ohno T, Kanoh T, Uchino H, Fujisawa A. Soluble interleukin-2 receptors in the serum of patients with chronic renal failure. *J Exp Med* 1988; 155: 343-347.