

**ROMATOİD ARTRİT (RA) VE SİTOKİNLER :  
İNERLÖKİN-1 (IL-1), İNERLÖKİN-6 (IL-6), TÜMÖR NEKROZİS  
FAKTÖR ALFA (TNF- $\alpha$ ) VE İNERFERON GAMA (IFN- $\gamma$ )**

**Kürşat Özoran\*      Necla Tülek\*      Nurşen Düzgün\*\***

Romatoid Artrit (RA) terimi, ilk olarak 1876 yılında Sir Alfred Baring Garrod tarafından kullanılmakla beraber, hastalığın tanımlanması 1800 yılında Landre Beauvals'e kadar uzanır. RA teriminin Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) tarafından kabulü ise 1941 yılına kadar zaman almıştır (15).

Romatoid Artrit; kronik ve sistemik bir inflamatuvar hastalık olup, kırıldak erozyonu, kemikte hasar ve eklemlerin fibröz ankilozuna neden olabilen kronik bir sinovit ile karakterlidir (23). Bilinmeyen bir antijenik uyarı sonrasında gelişerek eklemden harabiyet meydana getiren RA ile postinfeksiyöz olarak gelişen reaktif artrit arasındaki ana patogenetik farklılık bugün tam olarak bilinmemektedir. RA'de hastalığın kronisitesi ve eklemden erozyon gelişmesinde sitokinlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (19). T-hücreleri ve diğer immün kompetan hücreler, antijen ile karşılaştıklarında, cevap olarak birçok immünolojik aktif madde üretir ve salgırlar, Bu maddelere sitokin ismi verilmektedir (22). Sitokinler; hücre gelişimini, olgunlaşmasını veya fonksiyonlarını etkileyen solubl peptidlerdir. Bu sitokinlerin bir alt gurubuna da interlökin adı verilmektedir. Bir immünopeptidin interlökin olarak isimlendirilebilmesi için şu 3 özelliğe sahip olması gerekmektedir (7) :

- 1) Lökositler tarafından üretimi uyarılabilmelidir.
- 2) İnflamatuvar cevaplar esnasında fonksiyon göstermelidir.
- 3) Primer sıralarının bilinmesi gerekir.

\* A.Ü.T.F. İmmünoloji Bilim Dalı, Uzman Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü.T.F. İmmünoloji Bilim Dalı, Profesörü

Geliş Tarihi : Kasım 8, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

Klasik hormonlar gibi sitokinler de çok düşük konsantrasyonlarda aktif olan birer glikoproteindir ve sinyaller yolu ile bir veya daha fazla sayıda spesifik hücre yüzey molekülüne bağlanarak etki gösterirler (22). Sitokinlerin hücre metabolizması üzerinde parakrin veya otokrin etkileri bulunmaktadır, bunlar kondrosit bölünmesini, matris sentezini ve yıkımını geriletebilir veya arttırabilirler. Tek bir sitokin diğerinin etkisini başlatabilir veya antagonize edebilir (17). Sitokinler karakteristik olarak multipl ve birbirlerinin içine geçen biyolojik aktiviteye sahiptirler ve hem kendileri hem de diğer sitokinler için reseptörlerin yapımı ve ekspresyonunu sağlarlar. Genellikle meydana gelen sitokinlerin spektrumu, immün cevabın şiddeti, süresi ve karakterini belirler (22).

RA gibi kronik inflamasyon ile karakterli bir otoimmün hastalıkta T-hücre fonksiyonlarının, örneğin sitokin salınmasının önemi halen açık değildir. Sinovyal hücre proliferasyonu meydana getiren birçok sitokin, RA'de membran hiperplazisi ve pannus oluşumundan sorumlu tutulmuştur (4). Burada RA'de hastalık patogenezinde sorumlu tutulan başlıca sitokinler ve bunların hastalık tablosundaki önemi gözden geçirilecektir.

#### İNTERLÖKİN - 1 (IL - 1) :

Aralarında monosit, B-hücreler, keratinositler, mesangial hücreler ve endotelin de bulunduğu birçok hücre tipi tarafından meydana getirilebilmektedir (22). İlk olarak 1940 yılında lökositik pirojen olarak tanımlanmış olup, yaklaşık 10 000 dalton molekül ağırlığındadır. Deney hayvanlarına verildiğinde ateş, koloni stimulan faktörlerin (CSF) salınımında artış, nötrofili, iştahsızlık, uyku ve akut faz proteinlerinin sentezine yol açar. Daha yüksek dozlarda hipotansiyon, lökopeni ve kardiak debi de artmaya neden olur. IL - 1'in metabolik etkileri olarak, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, tromboksan A oluşumu, prostaglandin sentezinde artma, lipoprotein lipaz inhibisyonu, sodyum atılımında artma ve albumin sentezinde azalma sayılabilir (16).

Bugün için molekül ağırlıkları özdeş olan ancak yükleri bakımından farklılık gösteren 2 çeşit IL - 1 tanımlanmıştır : IL - 1 $\alpha$  ve IL - 1 $\beta$ . Bunların benzer fonksiyonel etkileri olduğu görülmekle beraber, son zamanlardaki çalışmalara göre bellek T-hücreleri, IL - 1 $\alpha$  yı sentez ve sekrete ederken, IL - 1 $\beta$  yı sentez etmemektedir (22). IL - 1'in diğer ro-

matizmal hastalıklar yanında RA'nın patogeneğinde de majör rolü olduğu düşünülmektedir. IL - 1 $\alpha$  ve IL - 1 $\beta$ 'nin RA ile ilişkili biyolojik aktiviteleri arasında :

- 1) Hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma ile vasküler endotelial hücrelerin aktivasyonu
- 2) Bağ dokusu hücreleri ve polimorfonükleer lökositler (PML) den prostaglandin sentezinin uyarılması
3. Kondrosit ve osteoklastların uyarılması ve kemik ve kırıkta rezorpsiyonu ile proteoglikan yıkımı, proteoglikan sentezinin inhibisyonu, kollajenaz sentezi ve kemikten kalsiyum salınımı sayılabilir (8).

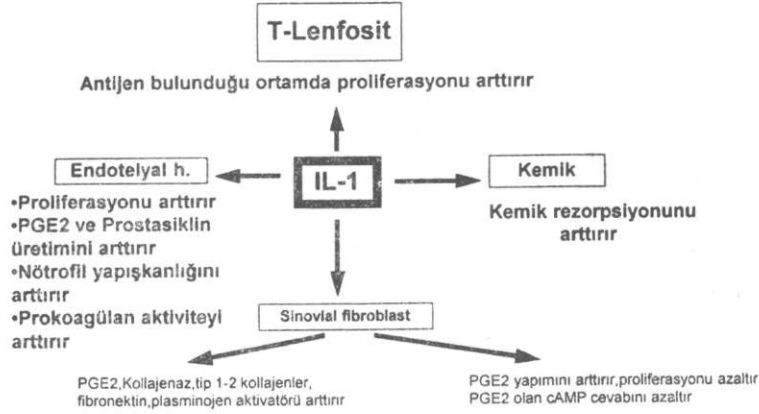
İnterlökin - 1 RA'li hastalarda hem inflamatuvar eklem sıvılarında hem de aktif hastaların periferik kanlarında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. IL - 1, fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücrelerden aralarında kollajenaz, plasminojen aktivatör ve prostoglandinlerin de bulunduğu birçok inflamatuvar faktörün salınımına neden olarak kemikte rezorpsiyona yol açmaktadır (3,8,21).

Yapılan çalışmalarda, ortalama plazma IL - 1 $\beta$  düzeyi aktif RA'li hastalarda aynı yaşdaki sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine IL - 1 $\beta$  ile konvansiyonel hastalık aktivite ölçümleri arasında (+) korelasyon bulunurken, kan hemoglobin düzeyleri arasında (—) korelasyon saptanmıştır. Plazma IL - 1 $\alpha$  düzeyi ile herhangi bir ilişkisi saptanamamıştır. Bu bulgunun, IL - 1'in eritropoetin üzerine olan antagonistik etkisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (8).

IL - 1, metalloproteinaz sentez ve sekresyonu ile matriks degradasyonu yaptığı dozların 10 - 100 kat daha az miktarı ile proteoglikan ve tip 2, 9, 11 kollajenlerin sentezini azaltır. Bu bakımlardan IL - 1 $\beta$ , IL - 1 $\alpha$ 'dan daha kuvvetlidir. IL - 1 aynı zamanda in vivo olarak kırıkta sentezini inhibe eder (17). IL - 1'in diğer sitokinleri uyarıcı özelliğinin, RA'deki kronik inflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (8). IL - 1'in etkileri şekil 1'de özetlenmiştir.

Bütün bunlara ilave olarak bir de IL - 1 reseptör antagonisti (IL - 1ra) bulunmaktadır, ancak bu IL - 1ra, biyolojik olarak aktiviteye sahip değildir. En az iki adet IL - 1ra bulunmaktadır. Buna göre IL - 1ra, tip - 1 reseptörler tarafından meydana getirilen etkileri antagone ederken, tip - 2'nin reseptörlere etkisi bulunmamaktadır. Tip-1

## Şekil 1: IL-1 ETKİLERİ



IL - 1 reseptörü, T hücreleri, fibroblast, monosit, sinovyal hücre, keratinosit, endotelial hücre ve kondrositlerde eksprese olur. Tip - 2 IL - 1 reseptörü ise B hücreleri, makrofaj ve nötrofillere eksprese olur. Bu reseptörlerin ortaya çıkması inflamasyon ve hasar esnasında meydana gelen faktörler tarafından kontrol edilmektedir (11).

Halen RA'li hastalarda IL - 1ra'nin tedavide kullanılmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir (16).

### TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR - ALFA (TNF- $\alpha$ ) :

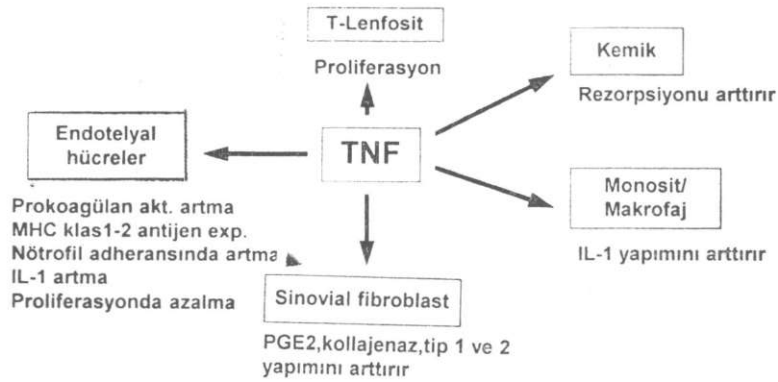
TNF- $\alpha$ , endotoksin ile karşılaşmış makrofajlar tarafından meydana getirilen ve salınan potent bir biyolojik madde olup kaşektin olarak da bilinir (22). TNF'nin bulunması, 1800'lerde Coley'in piyojenik bakteri ekstresi ile tedavi edilen hastalarda dramatik anti-tümör cevabın elde edildiğine dair tanımlamalar yapmasına kadar uzanmaktadır (16).

TNF- $\alpha$  ve IL-1, inflamatuvar eklem hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen birçok biyolojik aktiviteyi paylaşmaktadırlar (12). IL-1 gibi TNF de in vitro olarak immün sistem üzerinde kuvvetli etkilere sahiptir. Bunlar arasında T-hücre proliferasyonunda, MHC klas 1 ve 2 ekspresyonunda artış ve diğer sitokinlerden IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 sentezinin uyarılması sayılabilir (8). RA'li eklemlerde TNF'nin aşırı yapımının, IL-1 sentezine neden olduğu öne sürülmektedir. Yapılan birçok araştırmada RA'lı hastaların sinovial sıvılarında yüksek seviyede TNF- $\alpha$  bulunduğu bildirilmiştir (14).

Tavşanlarda sinovyal eklem aralığına TNF- $\alpha$  ve IL-1 enjekte edilince, sinerjistik bir etkileşim sonrası, eklem boşluğunda lökosit infiltrasyonu ile beraber bir sinovit gelişir. Nötrofil lökosit ve monositler den oluşan bu infiltrasyonunun, IL-1 ve TNF- $\alpha$  etkisi ile lokal olarak kemotaktik faktörlerin uyarılması ve endotelial hücrelerde ICAM-1, ELAM-1 ve V-CAM gibi adhezyon moleküllerinin artışına bağlı olduğu öne sürülmüştür (2).

IL-1 ve TNF'den birisinin fazla miktarda yapılmasının diğerinin yapımını uyardığı, in vitro olarak gösterilmiştir. TNF'ün eklem sıvısı veya kandaki değerleri, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir (8). TNF'nin RA'deki etkilerini özetleyecek olursak : (1) (Şekil 2).

## Şekil 2: TNF ETKİLERİ



- 1) PGE2 ve kollajenaz yapımını arttırarak kıkırdak harabiyetine neden olur.
- 2) Osteoklastları aktive ederek kemikte rezorpsiyona neden olur.
- 3) IL-1 sentezini uyarır.
- 4) HLA klas-1 ve 2 ekspresyonunu uyarır.
- 5) Adhezyon molekülü ICAM-1'i uyarır.
- 6) T ve B-hücre aktivasyonunda rol alır.

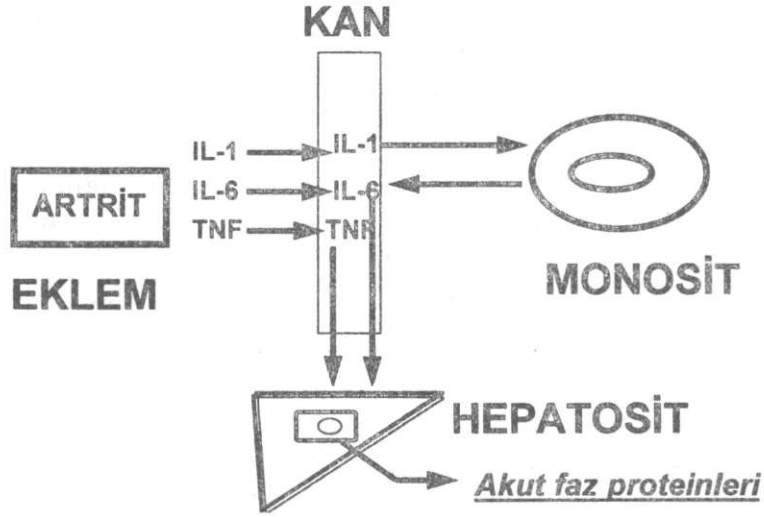
**İNTERLÖKİN-6 (IL-6) :**

İnsanda 26 kd molekül ağırlığında bir protein olan IL-6, aralarında monosit, fibroblast ve endotelial hücrelerin de bulunduğu birçok hücrenin uyarılması sonucu sentez edilerek ortama salınmaktadır (9). IL-6 başlangıçta B-hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır çünkü aktive B-hücreleri tarafından antikor salınımını uyarır (13). Son yıllarda IL-6'nın sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve farklılaşım sağlayıcı etkileri yanında, hepatik akut faz proteinlerinin ve plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarımına neden olduğu bildirilmiştir (6).

IL-6, RA'li eklemlerden alınan inflamatuvar sıvılarda, serumdaki seviyelerinin 1000 katına ulaşan değerlere kadar saptanabilirken, osteoartritli hastaların eklem sıvılarında bulunmamıştır. Araştırmalarda RA'lı hastaların serum IL-6 düzeyleri ile CRP, fibrinojen ve haptoglobülin arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna göre IL-6'nın RA'de akut faz cevabının majör aracısı olduğu düşünülmektedir (9). Yine IL-6, taze olarak izole edilen RA'li sinovyal hücrelerden spontan olarak salınmaktadır. Bu hücrelerden elde edilen IL-6 ise kuvvetli bir şekilde immünglobülin ve akut faz protein sentezine neden olmaktadır (8). IL-1 ve TNF yalnız başlarına hepatositlerden akut faz protein sentezinde çok az role sahip iken, aktive monositler ile beraber IL-6 bulunduran ortam, akut faz protein cevabının ortaya çıkmasında kuvvetli bir uyarıcıdır (9).

Sinovyal sıvıda, monosit/makrofaj kaynaklı IL-1, TNF ve IL-6 gibi sitokinler kolaylıkla ölçülebilmektedir. Sinovial sıvıdaki sitokinlere bakarak TNF'ün, IL-1 düzeylerini arttırdığı, bunu takiben de IL-6 seviyelerinde yükselme meydana geldiği ve böylece eklemdaki akut inflamasyonun aracısı olduğu öne sürülmüştür (9). Eklemdaki inflamasyona sitokin cevabı şekil 3'de özetlenmiştir.

### Şekil 3: EKLEMDEKİ İNFLAMASYONA SİTOKİN CEVABI



#### GAMA - İNTERFERON (IFN - $\gamma$ ) :

İnterferonlar (IFN) başta antiviral etkileri ile tanımlanmış olmalarına rağmen, bugün immün sistem üzerinde farklı birçok etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Kaynaklandığı hücre, yapıları ve fonksiyonları bakımından farklı interferonlar bulunmaktadır. 30'dan fazla alt gurubu bulunan alfa ve beta IFN tanımlanmıştır. Viral infeksiyonlara cevap olarak monosit ve makrofajlar tarafından yapılmaktadır. İmmün uyarıya cevap olarak meydana getirilen ve T-hücreler tarafından sentez edilen tipine gama-interferon (IFN- $\gamma$ ) denilmektedir. Bütün IFN'lar, verildikleri antijene karşı hücreSEL ve hümoral immüneyi birçok seviyede etkileyebilmektedir (22).

RA'de sinovyal dokularda çok sayıda T-hücreyi olmakla beraber, IFN- $\gamma$ 'ya çok az rastlandığı veya rastlanmadığı bildirilmiştir (4,10,20). Bunun nedenleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Çok düşük konsantrasyonlarda bile yakın hücreSEL çevrede biyolojik olarak etkili olmaktadır. IFN- $\gamma$ , in vitro olarak romatoid sinovyal hücrelerin inflamasyon araçlarından prostoglandin-E2 ve kollajenaz sentezini inhi-

be etmektedir (4). Ancak bu inhibitör aktivite yalnızca bu hücreler IL-1 $\beta$  ile uyarıldıktan sonra ortaya çıkmaktadır (8). Ayrıca IFN- $\gamma$  yalnız başına MHC klas-2 ekspresyonunu başlatan en etkili sitokindir (1).

RA'lı hastalardan alınan sinovial sıvıdaki mononükleer hücrelerin spontan olarak salgıladıkları IL-8'de IFN-8 tarafından inhibe edilmektedir. IFN- $\gamma$ 'nın potansiyel olarak antiinflamatuvar olabilecek bir diğer etkisi de, in vitro paradoksik olarak TNF tarafından başlatılan MHC klas-2 ekspresyonu ve RA sinovial hücreler tarafından kollajenazın sentezini antagonize edebilmesidir (5,8). Bu in vitro etkiler, RA'de IFN- $\gamma$ 'nın belirgin eksikliği ile beraber değerlendirildiğinde (4), hastalığın tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bütün bu araştırmalardaki ortak sonuç IFN- $\gamma$  ile orta derecede bir semptomatik rahatlamanın, meydana geldiğidir. Ancak IFN- $\gamma$  tedavisi ile hastalarda antinükleer antikorlar ortaya çıkmaktadır ve bir hastada da Sistemik Lupus Eritematozus geliştiği bildirilmiştir (8). Bunlardan dolayı RA'lı hastalarda bugün için tedavide IFN- $\gamma$  kullanılması önerilmemektedir.

### ÖZET

Romatoid Artrit'de (RA) eklemler T ve B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreleri içeren kronik inflamasyonun görüldüğü bölgelerdir. Bu hücrelerin etkileşmesi ile sitokinler ortaya çıkar. RA'lı hastaların sinovial sıvılarında makrofajlar tarafından meydana getirilen IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  fazla miktarlarda saptanırken, T-hücre kökenli IFN-gama ya bulunamamış veya çok düşük seviyelerde ölçülebilmıştır. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın birçok fonksiyonundan dolayı bu sitokinlerin RA'deki kollajenaz ve prostoglandin E2 yapımının artışından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Sonuç olarak RA'lı hastaların eklemlerinde bulunan sitokinler hastalık olayının yaygınlaşmasında esas rolü oynamaktadır.

Anahtar kelimeler : Romatoid Artrit, Sitokinler, İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör nekrozis faktör-alfa, İnterferon-gama

### SUMMARY

#### Rheumatoid Arthritis and Cytokines

Joints in Rheumatoid Arthritis (RA) are sites for chronic inflammation involving T-cells, B-cells, macrophages and dendritic cells.



When these cells interact cytokines are likely to be produced. The macrophage derived cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  have usually been detected in large quantities in the synovial fluid of patients with RA whereas T-cell produced cytokines such as IFN- $\gamma$  are absent or present in small quantities. IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  have several functions which suggest that they participate in the chronic disease process of RA such as increasing production of collagenase and prostoglandin E2. As a final conclusion, cytokines in the joints of patients with RA seem sentral for the propagation of the disease process.

Key words : Rheumatoid Arthritis, Cytokines, Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor necrosis factor-alpha, Interferon-gama

#### KAYNAKLAR

1. Brennan FM Field M Chu CQ et al. : Cytokine expression in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 30 (supp) : 76-80, 1991.
2. Brennan FM Maini RN Feldman M : TNF-alfa. Br J Rheumatol 31 : 293-298, 1992.
3. Chang DC Baptiste P Schur PH : The effect of antirheumatic drugs on IL-1 activity and IL-1 and IL-1 inhibitor production by human monocytes. J Rheumatol 17 : 1148-1157, 1992.
4. Chen E Keystone C Fish EN : Restricted cytokine expression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 36 : 901-910, 1993.
5. Chin JE Winterrowd GE Krzesicki RF et al : Role of cytokines in inflammatory synovitis. Arthritis Rheum 33 : 1776-1786, 1993.
6. Dasgupta B Corkill M Kirkham B et al : Serial estimation of IL-6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 19 : 22-25, 1992.
7. Duff GW : Arthritis and interleukins. Br J Rheumatol 27 : 2-6, 1988.
8. Duff GW : Cytokines and anticytokines. Br J Rheumatol 32 (supp) : 15-20, 1993.
9. Emery P Luqmani R : The validity of surrogate markers in rheumatic disease. Br J Rheumatol 32 (supp) : 3-8, 1993.
10. Holt I Cooper RG Denton J et al : Cytokine interrelationship and their association with disease activity. Br J Rheumatol 31 : 725-733, 1992.
11. Krane SM : Mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis. In : Arthritis and allied conditions. McCarty DJ, Koopman WJ. (Eds). Lea and Febiger pp 763-779, 1993.

12. Lombard PR Punzi L Hasler F et al : Solubl TNF receptor in human inflammatory synovial fluids. *Arthritis Rheum* 36 : 485-489, 1993.
13. Madhok R Crilly A Watson J et al : Serum IL-6 levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 52 : 232-234, 1993.
14. Manicourt DH Triki R Fukuda K et al : Levels of circulating TNF- alfa and IL-6 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36 : 490-499, 1993.
15. McCarty DJ : Clinical picture if rheumatoid arthritis. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ. (Eds). Lea and Febiger pp 781-809, 1993.
15. Pike MC Synderman R : Structure and function of monocytes and macrophages. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp : 347-375, 1993.
17. Poole AR : Cartilage in health and disease. In : *Arthritis and allied conditions*. Mc Carty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp : 279-333, 1993.
18. Ridderstad A Valugardi MA Möller E : Cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 23 : 219-223, 1993.
19. Saxne T Palladino MA Heinegard D et al : Detection of tumor necrosis factor alfa but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 31 : 1041-1045, 1988.
20. Sewell KL Trentham DE : Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 341 : 283-290, 1993.
21. Soder O Madsen K : Stimulation of chondrocyte DNA synthesis by IL-1. *Br J Rheumatol* 27 : 21-26, 1988.
22. Suzuki N Kansas G Engleman EG : Lymphocytes. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp : 377-387, 1993.
23. Tetta C Camussi G Modena V et al : Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 49 : 665-667, 1990.