

## ELAZIĞ CÜZZAM HASTANESİNDEKİ LEPRAMATÖZ LEPRALI HASTALARIN C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, IFN- $\gamma$ VE IL-4 DÜZEYLERİ

Ahmet ERENŞOY<sup>1</sup> Fulya İLHAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Elazığ -TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 01.12.2005 Kabul Tarihi: 14.12.2005

### ÖZET

Lepra kronik bir hastalıktır. Etkeni *Mycobacterium leprae* intrasellüler bir bakteridir. Tüberküloid tipte Th1cevabı, ve lepramatöz tipte Th2 cevabı baskındır. IFN- $\gamma$  Th1 cevabının spesifik göstergesidir. IL-4 Th2 cevabında salınır. Erythema nodosum leprosum (ENL) sırasında C<sub>3</sub>'de belirgin bir düşme olurken, lepramatöz lepralılarda hastalığın aktivasyon veya düzelme dönemlerinde önemli değişimler olmadığı belirtilmiştir

Bu çalışmada, tedavi altında olan nörolojik fonksiyon bozukluğu ve değişik organ amputasyonları gelişmiş lepralı hastalardaki immün cevap profilini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

Çalışma grupları yaşları 15-70 arasında değişen 50 lepramatöz lepralı hastadan, kontrol grupları yaşları 18-70 arasında değişen 45 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrol grubunda C<sub>3</sub> (P< 0.05) ve IFN- $\gamma$  (P< 0.001); hastalarda IL-4 seviyeleri, (P< 0.05), anlamlı şekilde yüksek bulundu. Her iki grupta C<sub>4</sub> seviyeleri farklı değildi. Ayrıca C ve C<sub>4</sub> seviyeleri arasında önemli korelasyon mevcuttu (r= 0.281).

Sonuç olarak lepramatöz lepralı hastalarda Th2 polarizasyonu, IL-4 artışı ve C<sub>3</sub> seviyelerinde azalma belirgin iken C<sub>4</sub> seviyelerinde önemli farklılıklar olmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Lepra, IL-4, IFN- $\gamma$ , C<sub>3</sub>.

### ABSTRACT

#### C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, IFN- $\gamma$ ve IL-4 Levels in the Patients with Lepromatous Leprosy in Elazig Leprosy Hospital

Leprosy is a chronic diseases. Agent *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*) is an intracellular bacteria Th1 response at tuberculoid type and Th2 response at lepromatous type is dominant. IFN- $\gamma$  is the spesific indicator of Th1 response. IL-4 is released at Th2 response. C<sub>3</sub> levels reduce clearly Erythema Nodosum Leprosium (ENL). There aren't any important changes C<sub>3</sub> levels in the lepromatous leprosy at the stages of activation and recovery.

In this study, it was aimed to bring up immun response profile in lepromatous leprosy patients who are being treated and have neurologic dysfunction and many organs amputation.

Work group was constituted from 50 lepromatous leprosy patients whose ages were changing from 15 to 70. Control group was constituted from 45 healty individuals whose ages were changing from 18 to 70. C<sub>3</sub> (P< 0.05) and IFN- $\gamma$  levels (P< 0.001) were meaningfully higher in control group and IL-4 levels(P< 0.05) in patient group. C<sub>4</sub> levels were not different both of groups. In addition, the important correlation were between C<sub>3</sub> and C<sub>4</sub> levels (r= 0.281).

In conclusion, it was determined that Th2 polarisation, IL-4 levels increased and C<sub>3</sub> levels decreased clearly in patients with lepromatous leprosy in long period. There was no important difference in the C<sub>4</sub> levels.

**Key Words:** Leprosy, IL-4, IFN- $\gamma$ , C<sub>3</sub>.

### GİRİŞ

Lepra kronik infeksiyöz bir hastalık olup, farklı klinik tipleri mevcuttur. Hastalık tüberküloid lepra ve lepramatöz lepra olmak üzere iki uç formla karakterize olmakla birlikte; indeterminate, borderline tüberküloid, midborderline ve borderline lepramatöz lepra gibi ara tipleri de vardır (1). Dolaşımda bu klinik tipler, T hücre alt grupları ve T hücre cevaplarında farklılıklar oluşturur. Daha önce yapılmış çalışmalar; tüberküloid tipte Th1, lepramatöz tipte ise Th2 cevabının baskın olduğunu

ortaya koymuştur (2). *Mycobacterium leprae* intrasellüler bir bakteridir. Leprada makrofaj aktivasyonu sonucu gelişen hücrel immün reaksiyonların, koruyucu immünite ve hastalığa direnç için gerekli olduğu düşünülmektedir (3). Th1 cevabı, lepra spesifik antijene karşı verilen güçlü, gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılıktır ve lezyonlarda basili sınırlamaya yöneliktir (2). Th2 tipinde oluşan humoral immün cevap güçlü olmasına karşın, *M.leprae* spesifik T hücre cevabı zayıftır ve hastalık

ağır seyrederek. Th1 cevabının spesifik göstergesinin IFN- $\gamma$ , Th2 cevabının ise IL-4 olduğu bilinmektedir.

Lepralı hastalarda kompleman düzeylerinde de değişimler olduğu bildirilmesine rağmen, elde edilen bulgular arasında çelişkiler olduğu görülmüştür. Eritema nodozum leprozumlu (ENL) ve lepramatöz lepralı hastalarda yapılan karşılaştırmada; ENL sırasında faktör B ve C<sub>3</sub>'de belirgin bir düşme olurken lepramatöz lepralı hastalarda hastalığın aktivasyon veya düzelme dönemlerinde önemli değişimler olmadığı belirtilmiştir (4).

Çalışmamızda, sitokinler gibi immün aktivasyonu yansıtabilen daha spesifik parametrelerle, kompleman düzeylerini birlikte değerlendirmenin uygun olacağı düşünüldü.

Bu çalışma; çeşitli alt üst extremité amputasyonları ve oftalmolojik, nörolojik sekelleri gelişmiş olan ve 10-30 yıldır tedavi ve gözlem altındaki lepramatöz lepralı hastalarda uzun dönemdeki Th polarizasyonunu araştırmak ve kompleman aktivasyonunu değerlendirmek amacı ile planlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma grubu; Elazığ Deri-Zührevi ve Lepra Hastalıkları Hastanesi tarafından izlenmekte olan yaşları 15-70 ( $52 \pm 20$ ) arasında değişen toplam 50 (16 kadın, 34 erkek) lepramatöz lepralı hastadan, kontrol grubu ise yaşları 18-70 ( $54 \pm 21$ ) arasında değişen 45 (20 kadın, 25 erkek) sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Sitokin ölçümü (IFN- $\gamma$  ve IL-4): PeliKine human IFN- $\gamma$  ve PeliKine human IL-4 kitleri (Central Laboratory of the Netherlands) kullanılarak ELİSA yöntemiyle yapıldı.

C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> ölçümleri: Space C<sub>3</sub> ve Space C<sub>4</sub> kitleri (Alfa Wassermann Diagnostics, Italy) kullanılarak Schiapperelli Biosystems Space Unit ile turbidimetrik yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel olarak Grupların karşılaştırılmasında SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Gruplarda karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Ayrıca, veriler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon testi ile araştırıldı.

## BULGULAR

Hasta ve kontrol grubuna ait verilerin değerlendirilmesinde: C<sub>3</sub> ve IFN- $\gamma$  düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda; IL-4 ise hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). C<sub>4</sub> değeri açısından iki grup arasında fark izlenmedi. Ayrıca, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri arasında pozitif korelasyon ( $r =$

0,281) saptandı. IFN- $\gamma$  ile IL-4 ( $r = -0,610$ ) ve IFN- $\gamma$  ile C<sub>4</sub> arasında ( $r = -0,262$ ) ise negatif korelasyon bulundu. Bu parametrelerin hasta ve kontrol grubundaki ortalama değerleri tablo 1 de sunuldu.

**Tablo 1.**

Parametreler	Hasta	Kontrol	p
C <sub>3</sub> (g/L)	1,47 $\pm$ 0,52	1,77 $\pm$ 0,46	P<0,05
C <sub>4</sub> (g/L)	0,30 $\pm$ 0,12	0,29 $\pm$ 0,10	p>0,05
IL-4 (pg/ml)	1,10 $\pm$ 0,65	0,34 $\pm$ 0,27	P<0,05
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	0,11 $\pm$ 0,10	3,45 $\pm$ 1,25	P<0,001

## TARTIŞMA

*M. leprae* intrasellüler bir bakteri olduğu için hastalık tipik olarak hücrel immün aktivasyonla seyretmektedir. Normalde bu tür mikroorganizmalar, CD4+ T hücrelerinin Th1 fenotipine farklılaşmasını güçlü bir şekilde uyarırlar. Th1 hücreleri ise IFN- $\gamma$  salgılayarak fagosite edilen patojenin makrofajlar tarafından öldürülmesini sağlayan reaktif oksijen radikalleri ve enzim üretimini aktive ederler (5). Lepramatöz leprada *M. leprae*'ya karşı hücrel immün yanıt zayıftır ve bakteriler fagozomdan kaçarak makrofajların sitoplazmasında çoğalırlar. Makrofajlar bu bakteriyi öldürmede yetersiz kalırlar. Bunun nedenlerinden birinin bakteriyi çevreleyen lipid yapılı fenolik glikolipid 1 (PGL-1) olduğu düşünülmektedir. Çünkü, PGL-1 toksik serbest radikaller için koruyucu rolü oynar (6). Diğer bir nedeni ise lepramatöz lepralı hastalarda hem IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin düşük olması hem de hücrel yanıtı baskılayan IL-4, IL-5 ve IL-10 düzeylerinin yüksek bulunmasıdır.

Bakteriyel çoğalma, makrofaj aktivasyonunun yetersiz kalması ve Th2 sitokinlerin inhibitör etkisi sonucu, ciltte ve kemiklerde destrüktif lezyonlar ortaya çıkmaktadır (5). İntrasellüler mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklarda spesifik sitokin üretim patternlerinin bilinmesi, T lenfosit alt gruplarını ortaya koymak için yeterli olarak kabul edilir (4). Bunlardan, IFN- $\gamma$  bir yandan makrofajları aktive ederken bir yandan da kompleman aktivasyonu ve opsonizasyon yapan antikor üretimini de uyarır. IFN- $\gamma$  eksikliğinin tipik olarak izlendiği lepramatöz lepralı hastalarda kompleman komponentleri de dolaylı olarak etkilenebilir. Yapılan bazı çalışmalar C<sub>3</sub> düzeylerinin yükseldiğini veya değişmediğini bildirmektedir (7, 8, 9). Çalışmamızda da C<sub>3</sub> düzeylerinde yükselme saptandı. Ancak C<sub>4</sub> düzeyleri ile ilgili veriler değişmektedir, Genitau ve ark.(8) C<sub>4</sub>'ün normal kaldığını veya yükseldiğini bildirirken Rao ve ark'nın (7) çalışması bizim sonuçlarımıza paralel olarak C<sub>4</sub>'ün değişmediğini belirtmektedir.

Bu sonuç, lepramatöz lepralılarda kronik dönemde de C<sub>3</sub>'deki yükselmenin devam ettiğini göstermektedir, bu da bize immün aktivasyonu işaret edebilir. Lepradaki immünolojik cevaptaki farklılıkları yansıtan çeşitli çalışmalar vardır (9-13). Örneğin, Meksika'da yapılan bir çalışmada lepramatöz lepralı hastalarda IL-1Ra'nın arttığı, Th2, IL-4 ve IL-10 sitokin düzeylerinin değişmediği ve Th1 sitokinlerinin (IFN- $\gamma$  ve IL-2) ise azaldığı belirtilmiştir (9). Bilindiği gibi IL-12, Th1 hücreleri tarafından salınan IFN- $\gamma$ 'nın ve dolayısıyla da hücrel yanıtın en güçlü indükleyicisidir. IL-12 reseptör ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada; tüberküloid leprada T hücrelerin IL-12'ye cevap verdikleri yani yeterli IFN- $\gamma$  düzeyleri sağlayabildikleri buna karşın, lepramatöz tipte ise Th1 cevabının görülmediği hatta baskılandığı bildirilmiştir. Tüberküloid tipteki hastalar, patojenin üremesini sınırlandırabilirken, lepramatöz lepralı hastalarda zayıf cevap ve yaygın infeksiyon görülmektedir (10).

Çalışmamızda; IFN- $\gamma$  düzeylerindeki düşme saptanırken, Th2 polarizasyonunu gösteren IL-4'deki yükselme dikkat çekiciydi.

Hastalığın dönemi, alt tipleri ve şiddetine bağlı olarak ölçülen sitokin düzeylerinde değişiklik olabilmektedir. Bu ölçüm farklılıkları, hastalığın geniş klinik yelpazesinden kaynaklanabilir. Dolayısı ile bizim hasta grubumuz tamamen destrüktif lezyonları olan lepramatöz lepralılarından oluştuğu için

#### KAYNAKLAR

1. Sharma N, Sharma VK, Gupta A, Kaur I, Ganguly NK. Immunological defect in leprosy patients: Altered T-lymphocyte signals. FEMS Immunology and Medical Microbiology 1999; 23: 355-362.
2. Verhagen CE, Tineke CTM, Buffing AM. Type 1- and Type 2-like lesional skin-derived Mycobacterium leprae-responsive T cell clones are characterized by coexpression of IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$  and IL-4/IL-5/IL-13, respectively. J Immunol 1998; 160: 2380-2387.
3. Barral-Netto M, Santos S, Santos I, et al. Immunochemotherapy with interferon- $\gamma$  and multidrug therapy for multibacillary leprosy. Acta Tropica 1999; 72: 185-201.
4. Seghal VN, Sharma V, Sharma VK. Comprehensive evaluation of complement components in the course of type I (Lepra) and type II (ENL) reactions. Int J Dermatol 1989; 28 (1): 32-35.
5. Ed: Ustçalebi. Basis and Clinical Microbiology Güneş Inc 1999.
6. Kılıçtırgay K. Sitokinler. İmmünoloji. Güneş & Nobel Tıp Kitapevi Bursa 2000.
7. Rao TD, Rao PR. Serum immune complexes in erythema nodosum leprosum reactions of leprosy Indian J Lepr 1988; 60 (2): 189-195.
8. Geniteau M, Adam C, Verroust P, et al. Immune complexes and complement in leprosy. Nouv Presse Med 1981; 10 (45): 3697-3700.
9. Fafutis-Morris M, Guillen-Vargas CM, Navarro-Fierro S, et al. Serum IL-1ra is elevated in lepramatous leprosy patients. Int J Lepr Mycobact Dis 1999; 67 (3): 287-291.
10. Kim J, Uyemura K, Van Dyke MK, et al. A role for IL-12 receptor expression and signal transduction in host defense in leprosy. J Immunol 2001; 167 (2): 779-786.
11. Nath I, Vemuri N, Reddi AL, et al. Dysregulation of IL-4 expression in lepramatous leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum. Lepr Rev 2000; 71 Suppl: 130-137.

sitokin profili açık olarak Th2 polarizasyonunu işaret etmekteydi. Kısaca, lepramatöz leprada hücrel cevap zayıftır, dolayısıyla IFN- $\gamma$  ve IL-2 düzeyleri düşüktür (11).

Fare modeli ve insanlarda yapılan çalışmalar T hücre sitokin üretim profilinin infeksiyonun seyrini etkileyebildiğini göstermiştir. Örneğin, IFN- $\gamma$  ve IL-2 infeksiyona karşı dirençle ilgili iken, Th2 sitokinlerden olan IL-4 ve IL-10'un progressif hastalıkla birlikte olduğu görülmektedir (12). Lepramatöz lepralılarda Th2 tipteki cevaba paralel olarak IL-10 düzeyleri de yükselmekte ve dolayısıyla sitokin cevabı baskılanmaktadır (11, 12). Sonuçta, bu sitokin güdümü hastalığın aktif dönemde kalmasına ve yaygınlığına neden olmakta, dolayısıyla vücut mikroorganizmaya karşı güçlü bir yanıt verememektedir. Tedavi sonrasında ise lepramatöz lepralı hastaların *M.leprae*'ya cevap olarak daha fazla IL-10 saldıkları; tüberküloid lepralı hastalarda ise IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  salınımının yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (12, 13).

Sonuç olarak, çalışmamız; lepramatöz lepralı hastalarda uzun dönemde Th1 cevabının baskılandığını, immün yanıtın Th2'ye polarize olduğunu, makrofaj aktivasyonunun ise yetersiz kaldığını, kompleman aktivasyonunun ise devam etmekte olduğunu göstermiştir.

12. Misra N, Selvakumar M, Singh S, et al. Monocyte driven IL-10 and PGE2 are associated with the absence of Th1 cells and in vitro T cell supression in lepramatous leprosy. Immunol Lett 1995; 48 (2): 123-128.
13. Lima MC, Pereira GM, Rumjanek FD, et al. Immunological cytokine correlates of protective immunity and pathogenesis in leprosy. Scand J Immunol 2000; 51 (4): 419-428.

---

Yazışma Adresi: Ahmet ERENSOY, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 23119, Elazığ-TÜRKİYE  
Tel: 0424 2333555-2172 e-posta: aerensoy@yahoo.com

---