

Strokovni prispevek/Professional article

POMEN TOPNEGA RECEPTORJA ZA INTERLEVKIN-2 PRI SEPSI

SIGNIFICANCE OF SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR IN SEPSIS

*Tatjana Pokrajac¹, Branka Wraber², Marija Gubina², Ana Zlata Dragaš², Bojana Beovič³,
Igor Muzlovič³*

¹ Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, 4260 Bled² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana³ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-06-26, sprejeto 2001-10-04; ZDRAV VESTN 2001; 70: 737-40

Ključne besede: *t-IL-2R; sepsa; časovna dinamika; diagnoza; prognoza*

Izvleček – Izhodišča. Topni receptor za interleukin-2 (*t-IL-2R*) sodi med topne citokinske receptorje in neposredno odraža množino receptorja za IL-2 na limfocitih T, ki je poleg IL-2 pomemben za specifični imunski odziv. Namen naloge je bil dokazati diagnostično in prognostično vrednost *t-IL-2R* pri sepsi.

Bolniki in metode. V obdobju treh let smo pregledali 64 odraslih zdravih dajalcev krvi, ki so bili zajeti pri sistematičnih pregledih. Pregledali smo 50 odraslih bolnikov s kliničnimi znaki in laboratorijskimi kazalniki sepse, zdravljenih v enoti za intenzivno zdravljenje na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Kliničnem centru v Ljubljani. *t-IL-2R* v serumu in plazmi smo merili s testi ELISA firme Eurogenetics (Belgija).

Rezultati. Dokazali smo, da je srednja vrednost koncentracije *t-IL-2R* pri septičnih bolnikih s pozitivno in negativno hemokulturo v primerjavi z zdravimi značilno višja ($p < 0,05$). Srednja vrednost koncentracije *t-IL-2R* je pri septičnih bolnikih, ki so umrli, značilno višja ($p < 0,05$) kot pri tistih, ki so preživeli. Srednja vrednost koncentracije *t-IL-2R* se pri septičnih bolnikih s pozitivno hemokulturo ne razlikuje v primerjavi s septičnimi bolniki z negativno hemokulturo. Srednja vrednost koncentracije *t-IL-2R* se pri sepsi, povzročeni z gram pozitivnimi in gram negativnimi povzročitelji, statistično značilno ne razlikuje. Časovno spreminjanje nam kaže povečane vrednosti *t-IL-2R* v prvih 48 urah.

Zaključki. Koncentracija *t-IL-2R* je povečana pri odraslih septičnih bolnikih. Povečane vrednosti *t-IL-2R* so značilno povezane s smrtnostjo bolnikov.

Uvod

Odzivnost limfocitov T je odvisna od delovanja receptorskih beljakovin, ki vežejo IL-2 na površini celic. Njihova oblika je različna glede na afiniteto posameznih beljakovin do liganda. Razlikujemo tri polipeptidne verige: alfa (IL-2R α), beta (IL-2R β) in gama (IL-2R γ). IL-2R α in IL-2R β vežeta IL-2 s šibko afiniteto, vse tri verige pa tvorijo močno afinitetni receptor na membra-

Key words: *s-IL-2R; sepsis; time dynamics; diagnosis; prognosis*

Abstract – Background. The soluble interleukin-2 receptor (*s-IL-2R*) is a soluble cytokine receptor which directly reflects the levels of the IL-2 receptor on lymphocytes T, which, along with the IL-2 itself, is important for the specific immune response.

The aim of the study. We attempted to prove diagnostic and prognostic significance of *s-IL-2R* in sepsis cases.

Patients and methods. In the period of three years we examined 64 healthy blood donors and subjects in systematic health examinations and examined 50 septic patients with clinical and laboratory symptoms of sepsis treated in units for the intensive therapy of adults at the Clinic for Infectious Diseases and Febrile States at the Clinic Centre of Ljubljana. The assay for *s-IL-2R* was performed with a kit from Eurogenetics (Belgium).

Results. We proved that the median concentration of *s-IL-2R* in septic patients with positive and negative blood culture are significantly higher than healthy subjects ($p < 0,05$) and were also significantly higher in the blood of dead patients than in the blood of survivors ($p < 0,05$). The mean concentration of *s-IL-2R* did not differ in septic patients with positive blood culture from those with negative blood culture and did not differ for gram negative pathogens from those for gram positive pathogens. Time dynamics showed the increase levels of *s-IL-2R* for the first 48 hours.

Conclusions. *s-IL-2R* levels are elevated in adults with sepsis. Elevation of *s-IL-2R* are significantly associated with death.

ni spodbujenih limfocitov T. Veriga alfa se v literaturi pojavlja z imenom antigen Tac (T cell activation antigen) ali CD25. To je eden od označevalcev aktivacije limfocitov T. Kodira ga en sam gen na kromosomu 10 (1-3). Vendar membranski IL-2R ni edina oblika tega receptorja, ki jo zaznamo pri procesu aktivacije. Aktivirani kloni limfocitov T in mononuklearni fagociti izločajo topno obliko antigena Tac brez transmembranskega in citoplazmatskega dela, ki ima manjšo molekularno

maso (40.000 do 45.000) kot na membrano vezani receptor. Afiniteta topnega receptorja za IL-2 (t-IL-2R) za vezavo z IL-2 je enaka kot pri šibko afinitetnem IL-2Ra. Omenjajo dva možna mehanizma sproščanja t-IL-2R:

- proteolitična odcepitev IL-2R α s celične površine,
- izločanje proteina, ki nastane zaradi različnih začetnih mest pri prepisu gena za receptor ali različnih posttranskripcijskih modifikacij mRNK za ta receptor (4).

Vloga t-IL-2R ni jasna. Za nekatere topne citokinske receptorje je dokazana njihova zaviralna vloga pri imunskem sistemu (5), drugi spet kažejo zmožnost, da v kompleksu s citokinom izzovejo prenos signala v notranjost celice (6–8). Pri t-IL-2R so možne različne razlage, za nobeno pa ni dovolj trdnih dokazov. Kroemer meni, da bi bil lahko to stranski izdelek aktiviranih limfocitov T brez posebne vloge v imunskem odzivu (9). Raziskovalci, ki so se trudili dokazati, da ta topni receptor deluje zaviralno na učinkovanje IL-2 v in vivo in in vitro sistemih, so to dokazali le pri visokih koncentracijah topnega receptorja, ki pa jih v organizmu redko najdemo. Kljub temu menijo, da bi topni receptor lahko deloval kot inhibitor aktivnosti IL-2 in s tem uravnaval avtokrini učinek IL-2 (6, 10). Zaradi pomanjkanja neposrednega dokaza, da so topni receptorji inhibitorji IL-2, je Rubin s sodelavci prvi menil, da bi ta protein lahko deloval tudi kot nosilec IL-2 v zunajceličnem prostoru, pri stiku z močno afinitetnim receptorjem na membrani tarčne celice pa bi IL-2 zlahka prešel nanj. Temu mnenju se pridružujejo tudi drugi raziskovalci in menijo, da je IL-2, vezan na tak nosilec, zaščiten pred proteolizo (11).

Zdaj menimo, da je količina t-IL-2R v serumu kazalnik aktivacije imunskega sistema v organizmu, saj korelira z aktivnostjo procesa pri malignih in avtoimunskih boleznih, pri reakcijah zavrnitve presadka in pri različnih infekcijskih boleznih. V nizkih koncentracijah ga najdemo tudi v serumu in urinu pri zdravih ljudeh, koncentracija pa naraste deset- do stokrat pri naštetih boleznih. Z uspešnim zdravljenjem se tudi njegova koncentracija v serumu zniža (11, 12).

Namen

Namen naloge je bil dokazati, da je koncentracija t-IL-2R pri kontrolni skupini in pri septičnih bolnikih značilno različna. Iz razlik v koncentracijah t-IL-2R in s proučevanjem časovnega spreminjanja t-IL-2R smo poskušali dokazati njegovo diagnostično in prognozično vrednost pri sepsi.

Bolniki in metode

Bolniki

V našo prospektivno študijo smo vključili dve skupini preiskovancev.

V kontrolni skupini je bilo 64 zdravih dajalcev krvi obeh spolov in različne starosti (od 19 do 62 let). Zajeti so bili pri sistematičnih zdravstvenih pregledih. Imeli so anamnezo brez posebnosti in osnovne krvne preiskave (sedimentacija, število levkocitov, število eritrocitov, hemoglobin, diferencialno krvno sliko) v okviru normalnih vrednosti. Preiskovancem smo odvzeli kri za plazmo (v epruvete z antikoagulansom EDTA) in kri za serum (v epruveto brez antikoagulansa).

Drugo skupino je sestavljalo 50 odraslih bolnikov različne starosti s kliničnimi znaki in laboratorijskimi izvidi za sepso, zdravljenih v enoti za intenzivno zdravljenje na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Kliničnem centru v Ljubljani. Bolnikom smo ob sumu na sepso odvzeli kri za hemokulturo in za citokine. Pri preučevanju časovnega spreminjanja t-IL-2R pri štirih septičnih bolnikih smo odvzeli kri ob postavljenem sumu na sepso in nato 1 uro, 2, 4, 8, 24, 36 in 48 ur po prvem odvzemu.

Metode

Klinični in laboratorijski parametri za diagnozo sepse

Pri bolniku s sumom na sepso smo ugotavljali naslednje klinične znake in laboratorijske parametre (Bonnovi kriteriji sepse): telesna temperatura več kot 38 °C ali manj kot 36 °C, srčni utrip, večji od 90 utripov na minuto, frekvenca dihanja več kot 20 vdihov na minuto ali Pa(CO₂) manj kot 32 mmHg, hipotenzija, letargija in oligurija, število polimorfonuklearnih levkocitov (PMN) več kot 12 × 10⁹/l ali manj kot 4 × 10⁹/l, več kot 10% nezrelih levkocitov (13, 14). Bolnikom smo merili tudi CRP v serumu (CRP > 7 mg/l).

Metoda za hemokulturo VITAL

Septičnim bolnikom smo odvzeli kri za hemokulturo. Steklenice za aerobno in anaerobno rast smo vložili v avtomatizirani sistem za hemokulture VITAL (BioMerueux, Francija). Naprava temelji na zaznavanju CO₂, spremembi pH in spremembi oksidoredukcijskega potenciala v steklenici. Te spremembe povzročajo mikrobnost v gojišču. Steklenice imajo vgrajeno posebno fluorescenčno kemikalijo. Računalnik zazna zmanjšanje fluorescence v steklenici in s tem prve znake mikrobne rasti tako, da lahko nemudoma začnemo z laboratorijskimi postopki kulture in identifikacije (15).

Merjenje koncentracije t-IL-2R

Koncentracijo topnih receptorjev v serumu in plazmi smo določevali z metodo ELISA z reagenti Eurogenetic (Belgija). Pri testih smo sledili navodilom proizvajalcev.

Statistična obdelava podatkov

Izračunali smo povprečne vrednosti (aritmetična sredina), standardne deviacije in značilne razlike med srednjimi vrednostmi t-IL-2R pri različnih skupinah (Studentov t-test in test χ^2) s programskim paketom Microstat (Ecosoft Inc.).

Rezultati

Srednja vrednost in standardna deviacija koncentracije t-IL-2R v plazmi kontrolne skupine je bila 77,20 ± 35,70 E/ml. Srednja vrednost in standardna deviacija koncentracije t-IL-2R v serumu kontrolne skupine je bila 59,70 ± 34,90 E/ml. Ugotovili smo, da se srednje vrednosti koncentracije t-IL-2R v plazmi in serumu statistično značilno ne razlikujeta ($p > 0,05$). Določili smo normalno koncentracijsko območje v serumu in plazmi za t-IL-2R. Normalno koncentracijsko območje smo izračunali tako, da smo srednjim vrednostim koncentracije t-IL-2R v plazmi in serumu kontrolne skupine prišteli in odšteli dve standardni deviaciji. Normalno koncentracijsko območje za t-IL-2R v plazmi, merjeno s testi ELISA (Eurogenetics), je od nezaznavnega do 148,60 E/ml, normalno koncentracijsko območje za t-IL-2R v serumu, merjeno s testi ELISA (Eurogenetics), je od nezaznavnega do 129,50 E/ml.

Dvajsetim septičnim bolnikom s pozitivno hemokulturo in 30 septičnim bolnikom z negativno hemokulturo smo izmerili koncentracijo t-IL-2R v plazmi. Izračunali smo srednje vrednosti t-IL-2R pri vseh septičnih bolnikih. Ugotovili smo, da je srednja vrednost koncentracije t-IL-2R pri septičnih bolnikih povečana v primerjavi z normalnimi vrednostmi ($p < 0,01$), pri bolnikih s pozitivno hemokulturo je trikrat višja ($p < 0,01$), pri bolnikih z negativno hemokulturo pa je štirikrat višja od zgornje meje normale ($p < 0,01$). Srednja vrednost koncentracije t-IL-2R se pri septičnih bolnikih z negativno hemokulturo in pri septičnih bolnikih s pozitivno hemokulturo značilno ne razlikuje (tab. 1).

Od 50 bolnikov s kliničnimi znaki sepse je umrlo šest bolnikov, ostali so preživeli. Ugotavljali smo, ali se koncentracija

Tab. 1. Koncentracija topnega receptorja za interleukin-2 (t-IL-2R) v plazmi zdravih dajalcev (kontrolne skupine) in septičnih bolnikov s pozitivno in negativno hemokulturo: srednje vrednosti, standardne deviacije in statistične razlike med skupinami.

Tab. 1. Concentration of soluble interleukin-2 receptor (s-IL-2R) in plasma of healthy blood donors control group and in plasma of septic patients with positive and negative blood culture: mean values, standard deviations and statistical differences between groups.

Skupine Groups	t-IL-2R / s-IL-2R E/ml / U/ml X ± SD	Statistična razlika Statistical difference
Kontrolna skupina Control group No = 54	77,20 ± 35,70	kontrolna skupina / pozitivna hemokultura control group / positive blood culture p < 0,01
Pozitivna HK Positive BC No = 20	460,00 ± 262,34	kontrolna skupina / negativna hemokultura control group / negative blood culture p < 0,01
Negativna HK Negative BC No = 51	694,68 ± 807,42	pozitivna hemokultura / negativna hemokultura positive blood culture / negative blood culture NS

t-IL-2R – topni receptor za interleukin-2, X – srednja vrednost, SD – standardna deviacija, No – število vzorcev, HK – hemokultura, p – statistične razlike, NS – ni signifikantno
s-IL-2R – soluble interleukin-2 receptor, X – mean value, SD – standard deviation, No – number of samples, BC – blood culture, p – statistical differences, NS – not significant

Tab. 2. Koncentracija topnega receptorja za interleukin-2 (t-IL-2R) v plazmi septičnih bolnikov, ki so preživeli, in septičnih bolnikov, ki so umrli: srednje vrednosti, standardne deviacije in statistične razlike med skupinami.

Tab. 2. Concentration of soluble interleukin-2 receptor (s-IL-2R) in plasma of septic patients who survived and septic patients who died: mean values, standard deviations and statistical differences between groups.

Skupine Groups	t-IL-2R / s-IL-2R E/ml / U/ml X ± SD	Statistična razlika Statistical difference
Preživeli Survivors No = 67	520,20 ± 341,23	preživeli / umrli survivors / dead patients p < 0,01
Umrli Dead patients No = 6	1190,61 ± 1729,91	

t-IL-2R – topni receptor za interleukin-2, X – srednje vrednosti, SD – standardne deviacije, No – število vzorcev, p – statistične razlike
s-IL-2R – soluble interleukin-2 receptor, X – mean values, SD – standard deviation, No – number of samples, p – statistical differences

Tab. 3. Koncentracija topnega receptorja za interleukin-2 (t-IL-2R) v plazmi septičnih bolnikov z gram pozitivno in gram negativno sepsjo: srednje vrednosti, standardne deviacije in statistične razlike med skupinami.

Tab. 3. Concentration of soluble interleukin-2 receptor (s-IL-2R) in plasma of septic patients with gram positive and gram negative sepsis: mean values, standard deviations and statistical differences between groups.

Skupine Groups	t-IL-2R / s-IL-2R E/ml / U/ml X ± SD	Statistična razlika Statistical difference
Gram pozitivna sepsa Gram positive sepsis No = 13	459,98 ± 239,00	gram pozitivna sepsa / gram negativna sepsa gram positive sepsis / gram negative sepsis NS
Gram negativna sepsa Gram negative sepsis No = 8	467,01 ± 298,79	

t-IL-2R – topni receptor za interleukin-2, X – srednje vrednosti, SD – standardne deviacije, No – število vzorcev, p – statistične razlike, NS – ni signifikantno
s-IL-2R – soluble interleukin-2 receptor, X – mean values, SD – standard deviation, No – number of samples, p – statistical differences, NS – not significant

t-IL-2R značilno razlikuje pri umrlih in pri preživelih. Izračunali smo srednjo vrednost koncentracije t-IL-2R pri umrlih in pri preživelih. Ugotovili smo, da je srednja vrednost koncentracije t-IL-2R statistično značilno višja pri umrlih kot pa pri preživelih (p < 0,01) (tab. 2).

Pri 20 septičnih bolnikih s pozitivno hemokulturo smo pri dvanajstih izolirali 13 gram pozitivnih bakterij (koagulaza negativni stafilokoki – 4, Staphylococcus aureus – 5, Staphylococcus epidermidis – 2, Streptococcus pneumoniae – 1, Streptococcus pyogenes – 1) in pri 8 gram negativne bakterije (Escherichia coli – 5, Klebsiella sp. – 1, Enterobacter – 1, Bacteroides fragilis – 1).

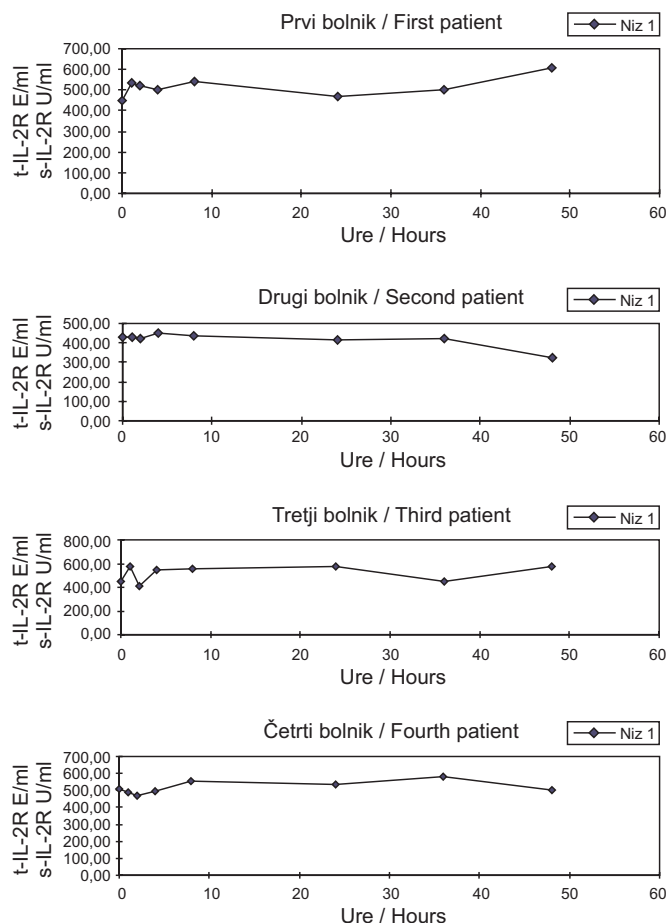
Ugotavljali smo, ali se koncentracija t-IL-2R razlikuje pri sepsi, povzročeni z gram pozitivnimi in gram negativnimi bakterijami. Izračunali smo srednje vrednosti koncentracije t-IL-2R pri sepsi, povzročeni z gram pozitivnimi in gram negativnimi bakterijami, in ugotovili, da se statistično ne razlikujeta (tab. 3).

Pri štirih septičnih bolnikih smo merili časovno spreminjanje t-IL-2R. Bolnikom smo odvzeli kri za t-IL-2R ob pričakovani bakteriemiji 1 uro, 2 uri, 4 ure, 8 ur, 24 ur, 36 ur in 48 ur po prvem odvzemu. Bolniki so imeli klinične znake in laboratorijske kazalnike sepse, vendar pa nismo izolirali povzročitelja sepse iz hemokulture. Izvor okužbe smo našli v drugih kulturah. Vsi štirje bolniki so preživeli. Ugotovili smo, da je koncentracija t-IL-2R povečana v prvih 48 urah pri vseh štirih bolnikih (sl. 1).

Razpravljanje

Avtorji opisujejo različne vrednosti koncentracij topnih mediatorjev, merjenih v plazmi in serumu z isto metodo (16). Kot razlog za to navajajo različne fizikalno-kemijske lastnosti plazme in seruma (17, 18). V naši raziskavi smo določili srednje vrednosti in standardne deviacije koncentracije t-IL-2R in njihovo koncentracijsko območje v plazmi in serumu zdravih ljudi. Ugotovili smo, da se koncentracija t-IL-2R v plazmi oziroma v serumu značilno ne razlikuje (p > 0,05). Avtorji navajajo, da z vsako menjavo reagentov za določitev t-IL-2R dobimo različne rezultate, ki med seboj niso neposredno primerljivi. Zato predlagajo, da je pri vsaki zamenjavi reagentov treba na novo določiti normalno koncentracijsko območje (19).

Vrednosti t-IL-2R so povečane pri različnih bolezenskih stanjih: pri akutnih bakterijskih in virusnih okužbah, avtoimunskih boleznih, levkemijah in podobno (11, 20). Spear in kolegi opisujejo povečano koncentracijo t-IL-2R v krvi pri septičnih novorojenčkih (12). Delogu in sodelavci pa opisujejo povečano koncentracijo t-IL-2R tudi pri odraslih septičnih bolnikih (21). Mi smo v naši nalogi ugotovili, da je koncentracija t-IL-2R povečana v plazmi septičnih bolnikov in se statistično značilno razlikuje od normalnih vrednosti. Koncentracija t-IL-2R je povečana pri 88,2% naših septičnih bolnikov. Ugotovili smo, da je koncentracija t-IL-2R povečana pri septičnih bolnikih, pri katerih smo izolirali povzročitelja iz krvi, in pri tistih, pri katerih je bila hemokultura negativna. Bolniki so bili po vseh kliničnih in laboratorijskih kazalnikih septični, pri večini smo odkrili izvor okužbe v ostalih kužninah, zato menimo, da je povečana koncentracija t-IL-2R v krvi septičnih bolnikov dober kazalnik sepse, vendar pa nam ne napove povzročitelja (gram pozitivna ali gram negativna sepsa).



t-IL-2R – topni receptor za interlevkin-2
s-IL-2R – soluble interlevkin-2 receptor

Graf 1. Časovna dinamika koncentracije t-IL 2R pri štirih bolnikih – normalno koncentracijsko območje je od nezaznavnega do 148,6 E/ml.

Graph 1. Time dynamics of concentration of s-IL-2R in four patient – normal concentration range is from unmeasurable to 148,6 E/ml.

Deng in sodelavci pišejo v svoji študiji o citokinih pri transplantaciji srca, da so trije bolniki umrli zaradi sepse v času študije in da so imeli zelo povečano koncentracijo TNF, IL-6 in t-IL-2R v primerjavi z 12 bolniki, ki so bili klinično stabilni (22). V naši nalogi smo izračunali srednjo vrednost koncentracije t-IL-2R v plazmi septičnih bolnikov, ki so umrli, in pri tistih, ki so preživelih. Ugotovili smo, da je srednja vrednost koncentracije t-IL-2R statistično značilno višja pri umrlih bolnikih kot pri preživelih.

V literaturi ni znanih kliničnih študij o časovnem spreminjanju koncentracije t-IL-2R v plazmi septičnih bolnikov. Z našo študijo smo ugotovili, da je koncentracija t-IL-2R povečana v prvih 48 urah pri vseh štirih preživelih bolnikih.

Zaključki

Merjenje topnih receptorjev za citokine v krvi ni standarden postopek, zato je treba za vrednotenje rezultatov pri bolnikih določiti normalno koncentracijsko območje. Normalno koncentracijsko območje za t-IL-2R v plazmi, merjeno s testi ELISA (Eurogenetics), je od nezaznavnega do 148,60 E/ml, nor-

malno koncentracijsko območje za t-IL-2R v serumu, merjeno z istimi testi, je od nezaznavnega do 129,50 E/ml.

Pri določevanju citokinov v krvi bolnikov s kliničnimi znaki sepse smo dokazali, da je koncentracija t-IL-2R v plazmi značilno višja v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($X \pm SD_{\text{zdravi}} = 77,2 \pm 35,7$; $X \pm SD_{\text{bolni - poz HK}} = 460 \pm 262,34$; $X \pm SD_{\text{bolni - neg HK}} = 694,68 \pm 807,42$; $p < 0,01$).

Koncentracija t-IL-2R je bila pri bolnikih, ki so umrli, značilno višja kot pri bolnikih, ki so preživelih ($X \pm SD_{\text{preživelih}} = 520,20 \pm 341,23$; $X \pm SD_{\text{umrli}} = 1190,61 \pm 341,23$; $p < 0,01$).

Pri primerjavi rezultatov med skupinama bolnikov s pozitivno in negativno hemokulturo smo ugotovili, da v koncentraciji t-IL-2R ni statistično značilnih razlik ($X \pm SD_{\text{bolni-pozHK}} = 460 \pm 262,34$; $X \pm SD_{\text{bolni-negHK}} = 694,68 \pm 807,42$).

Časovno spreminjanje ravni t-IL-2R kaže, da je koncentracija t-IL-2R povečana v prvih 48 urah pri vseh štirih bolnikih.

Pri septičnih bolnikih, okuženih z različnimi povzročitelji, ni mogoče napovedati odziva t-IL-2R, ki bi bil značilen za gram pozitivne oziroma gram negativne bakterije.

Literatura

- Leonard WJ, Depper JM, Robb RJ, Waldman TA, Green WC. Characterisation of the human receptor for T cell growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 6057-60.
- Robb RJ, Kutny RM. Structure-function relationships for the IL-2 receptor system. IV. Analysis of the sequence and ligand binding properties of soluble Tac protein. J Immunol 1987; 139: 855-62.
- Bilač M. Interlevkin 2 in njegov specifični receptor v primarnih kulturah mononuklearnih celic. Diplomski naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1996.
- Kosmina B, Lavrenčič A. Časovna odvisnost strjevanja interlevkina 2 in receptorja za interlevkin 2. Med Razgl 1992; 31: 151-63.
- Kondo N, Kondo S, Shimizu A, Honjo T, Hamuro J. A soluble 'anchorminus' interlevkin 2 receptor suppress in vitro interlevkin 2-mediated immune responses. Immunology Letters 1988; 299-308.
- Dower SK, Smith CA, Park LS. Human cytokines receptors. Clin Immunol 1990; 10: 289-99.
- Gillis S. Cytokine receptors. Curr Opin Immunol 1991; 3: 315-19.
- Botran RF. Soluble cytokine receptors: their role in immunoregulation. FASEB J 1991; 5: 2567-74.
- Kroemer G, Wich G. The role of interlevkin 2 in autoimmunity. Immunol Today 1989; 10: 246-51.
- Keystone EC, Show KM, Bombardier C, Chang C, Nelson DL, Rubin LA. Elevated soluble interlevkin-2 receptor levels in the sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 844-9.
- Rubin LA, Nelson DL. The soluble interlevkin-2 receptor: biology, function and clinical application. Ann Int Med 1990; 113: 619-27.
- Spear ML, Stefano JL, Fawcett, Proujansky R. Soluble interlevkin-2 receptor as a predictor of neonatal sepsis. J Pediatr 1995; 126: 982-5.
- Bone RC. Why new definition of sepsis and organ failure are needed. Am J Med 1993; 95: 348-50.
- Vincent JL, Bihari D. Sepsis, severe sepsis or sepsis syndrome: need for classification. Intensive Care Med 1992; 18: 255-7.
- VITAL. Procedures Manual. BioMerieux. Lyon: RCS.
- Pokrajac T, Wraber B, Gubina M, Dragaš AZ, Koren S. Measurement of concentration of inflammatory cytokines and soluble interlevkin-2 receptor in human blood. 4th International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis (Proceedings Book). Munich, 1997: 7-11.
- Dinnarello CA, Cannon JG. Cytokine measurements in septic shock. Ann Intern Med 1993; 119: 853-4.
- Cannon JG, Nerad JL, Poutsiska DD, Dinarello CA. Measuring circulating cytokines. J Appl Physiol 1993; 75: 1897-902.
- Pokrajac T. Pomen citokinov TNF, IL-1 β , IL-6 in t-IL-2R pri sepsi. Doktorska naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2000.
- Karrer U, Aeschlimann L, Fassbender K et al. Interlevkin-6, löslicher Interlevkin-2-Rezeptor (sIL-2R) und Microheterogenität des alpha-1 sauren Glykoproteins (AGP): neue Marker der Akut-Phase-Reaktion? Schweiz Med Wschr 1992; 122: 233-6.
- Delogo G, Casula MA, Maucini P, Tellan G, Signore L. Serum neopterin and soluble IL-2R for prediction of a shock state in gram negative sepsis. J Crit Care 1995; 10: 64-71.
- Deng MC, Erren M, Kammerling I et al. The relation of interlevkin-6, tumor necrosis factor- α , IL-2, and IL-2 receptor levels to cellular rejection, allograft dysfunction, and clinical events early after cardiac transplantation. Transplantation 1995; 60: 1118-24.