

Ankilozan spondilitte serum immünoglobulinleri

Mehmet KIRNAP, Mustafa GÜLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, TRABZON

Serum immünoglobulinleri 20 ankilozan spondilitli hastada ölçüldü ve 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ortalama serum IgA seviyesi hasta grubunda 3.850 mg/ml) kontrol grubuna (2.790 mg/ml) göre %38 oranında daha yüksek olup, aralarında anlamlı bir fark vardı (p<0.05). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında IgG ve IgM yönünden anlamlı fark yoktu (p>0.05). [Türk Tıp Araştırma 1992; 10(5):272-275]

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Serum immünoglobulinleri

Ankilozan spondilit; özellikle genç erkeklerde, genellikle sakroiliak eklemlerden bel ağrısı ve tutukluğu ile, bazen periferik eklemlerden monoartrit bulgusu ile bazende topuk ağrıları ile veya iritis gibi belirtilerle başlayarak, vertebral kolonu tutan ve hareketlerini sınırlandıran kronik enflamatuar bir hastalıktır (1,2,3).

Ankilozan spondilitin prevalansı değişik oranlarda bildirilmekle birlikte %1 civarında olduğu, kadınlarda eski görüşlerin aksine çok daha sık görüldüğü ve erkek/kadın oranının birbirine yaklaştığı kabul edilmektedir. Hastalık 15-25 yaşları arasında başlamaktadır. Çocuklarda ve 50 yaşın üzerinde nadirdir (4,5).

Ankilozan spondilitin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bazı enfeksiyon ajanları, kalıtım, allerji, travma ve psikik faktörler suçlanmaktadır.

Ankilozan spondilit ağırlık vertebral kolon eklemlerinde olmak üzere vücudun pek çok eklemi tutabilir. Özellikle sakroiliak eklemler, kostovertebral eklemler ve apofizer eklemler etkilenir.

Klinik olarak belde ağrı, hareket tutukluğu, adale spazmı, ileri dönemde göğüs ekspansiyonunda azalma, atipik siyatalji, üveit gibi belirtiler ortaya çıkar.

Ankilozan spondilitte, diğer enflamatuar hastalıkların aksine laboratuvar bulgularının önemi daha az belirgindir (5). Çeşitli çalışmalarla serum IgA değerlerinin ankilozan spondilitli hastalarda yükselmiş olduğu gösterilmiştir (6,7,8).

Geliş Tarihi: 15.3.1991

Kabul Tarihi: 16.7.1992

Yazışma Adresi: Mehmet KIRNAP
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp ve Rehabilitasyon ABD, TRABZON

Çalışmamızda, ankilozan spondilitli hastalarda serum immünoglobulin değerleri araştırılıp kontrol grubuyla karşılaştırılarak sunulmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğinde Ocak 1990-Eylül 1990 tarihleri arasında başvuran, Newyork 1966 kriterlerine göre kesin ankilozan spondilit tanısı konulan 4'ü kadın, 16'sı erkek toplam 20 hasta ve yaş ve seks olarak ankilozan spondilitli hastalara benzer 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı.

Hasta grupta yaş ortalaması 35.65 ± 2.21 (19-57) yaş, ortalama hastalık süresi 8.05 ± 1.36 (2-20) yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 36.05 ± 2.09 (22-57) yaş idi.

Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı; öğretmen 5, memur 4, serbest meslek 3, öğrenci 3, emekli memur 2, ev kadını 2 ve terzi 1 şeklindeydi. Kontrol grubunun mesleklere göre dağılımı ise; memur 8, öğretmen 4, serbest meslek 3, ev kadını 3 ve öğrenci 2 şeklindeydi.

Hastalarda ve kontrol grubundaki kişilerde immünoglobulin seviyeleri (IgA, IgG, IgM) çalışıldı. Kan örnekleri, açken ve saat 9.00-11.00 arasında alındı. Ayrılan serumlar -20°C de dipfrizde saklandı ve toplu olarak çalışıldı. İmmünoglobulinlerin tayininde Radyal immün difüzyon metodu kullanıldı. Referans değer olarak, kullanılan kit için verilen normal değerler alındı.

Verilerin elde edilmesinden sonra, hasta ve kontrol grubunda aritmetik ortalama (X) ve standart hata (SH) değerleri hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme metodu olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı (9).

BULGULAR

immunoglobulin seviyelerinin hasta ve kontrol grubundaki aritmetik ortalama ve standart hata değerleri Tablo 1'de ve hasta grubunda referans değerlerden sapma, sayı ve yüzdeleri Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, immunoglobulinlerden sadece IgA sınıfında, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$), IgG ve IgM sınıflarında ise anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ortalama IgA değerleri %38, IgG değerleri %13.5 oranında hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ortalama IgM değerleri ise %0.2 oranında hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, referans değerlerden sapmalar, IgA sınıfında 9 (%45) vakada yükselme, IgG sınıfında 8 (%40) vakada yükselme, 1 (%5) vakada düşme ve IgM sınıfında 7 (%35) vakada yükselme şeklinde idi.

TARTIŞMA

Ankilozan spondilitin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, enfektif etyolojiyi destekleyen bir çok indirekt kanıt vardır (10). Özellikle klebsiella grubu bakteriler suçlanmaktadır. Bazı çalışmalarda klebsiella taşıyıcılığı ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon bulunmamasına (11,12) ve kontrol grubu ile ankilozan spondilitli hasta grubu arasında klebsiella taşıyıcılığı yönünden anlamlı bir fark olmamasına (13) karşın, bazılarında aktif hastalıkla klebsiella pnömoniye ve diğer enterobakterilerin birlikte bulunuşu anlamlı kabul edilmiştir [10,14]. Klebsiella pnömoniyaya karşı IgA antikorlarının, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak ankilozan spondilitli hastalarda yüksek bulunuşu (15) ve

yine ankilozan spondilitli hastalarda Klebsiella pnömoniye ve E. Coli'ye karşı IgA sınıfı antikorların insidansının anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koyan (16) çalışmalar etyo-patogeneze enterik bakteriler tezini desteklemektedir. Ayrıca hastalık aktivitesi ve semptomlarında sıklıkla bariz değişimler görülen hastalar, organizmanın enfeksiyona cevabının bir çok diğer belirtilerine sahiptirler. Bütün bunlara rağmen bugüne kadar hiç bir enfektif etyolojik ajan tam olarak kabul edilmemiştir.

Ankilozan spondilitli hastalarda kontrol grubuna göre lenfosit konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, T hücreleri yüzdesinin anlamlı olarak azalmış olduğu bulunmuş ve etyopatogeneze immünolojik değişikliklerin rol oynayabileceği düşünülmüştür (17). Bir başka çalışmada ise; ankilozan spondilitli hastalarda B hücrelerinin ve yardımcı T hücrelerinin hiperaktif, buna karşın supresör T hücrelerinin deprese olduğu ortaya konmuş, lenfositlerin anormal fonksiyonunun serumda dolaşan immün komplekslerin ve immunoglobulinlerin seviyelerinin yükselmesine neden olabileceği belirtilmiştir (18).

Ankilozan spondilitli hastalarda immunoglobulin seviyelerini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır.

IgA seviyelerini ortaya koyan çalışmalarda; Sanders ve arkadaşları (19), ankilozan spondilitli hastalarda, Jones ve arkadaşları (20) 59 ankilozan spondilitli hastanın 8'inde ve Franssen ve arkadaşları (21) ankilozan spondilitli hastalarının %38'inde serum IgA seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. Diğer yandan; serum IgA seviyeleri yönünden ankilozan spondilitli hastalarla kontrol grupları karşılaştırıldığında bir çok çalışmada hasta gruplarında serum IgA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (13,15,21-27).

Tablo 1. Ankilozan spondilitli hastalarda ve kontrol grubundaki immunoglobulin sonuçlarının ortalama değerleri

İmmunoglobulin	Hastalar (X±SH)	Kontrol Grubu (X±SH)	İki grup arasındaki fark yüzdesi
IgA (mg/ml)	3.850 ± 0.44* (1.350-10.000)	2.790 ± 0.26 (0.920-4.860)	38.0
IgG (mg/ml)	17.920 ± 1.77 (1.830-31.700)	15.790 ± 1.56 (9.150-31.700)	13.5
IgM (mg/ml)	2.225 ± 0.21 (0.722-3.800)	2.230 ± 0.23 (1.060-5.650)	0.2

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Tablo 2. Ankilozan spondilitli hastalarda immunoglobulin seviyelerinde referans değerlerden sapma sayı ve yüzdeleri.

immunoglobulin	Referans Değerler	Yüksek		Düşük		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
IgA	0.71-3.60 mg/ml	9	45	—	—	9	45
IgG	6.58-18.37 mg/ml	8	40	1	5	9	45
IgM	0.40-2.63 mg/ml	7	35	—	—	7	35

IgG seviyeleri yönünden yapılan çalışmalarda; Franssen ve arkadaşları (21) hastalarının %19'unda serum IgG seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bazı çalışmalarda ankilozan spondilitli hastalarla kontrol grupları karşılaştırıldığında, hasta gruplarında serum IgG seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunurken (15,21,25), bazı çalışmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (13,22,23,26).

IgM yönünden ise; Franssen ve arkadaşları ankilozan spondilitli hastalarının %5'inde serum IgM seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır (21). Ayrıca; ankilozan spondilitli hastalarla kontrol grupları arasında IgM seviyeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bazı çalışmalarda tespit edilirken (21,25), diğer bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (13,15,22,23,26).

Çalışmamızda, ortalama serum IgA seviyesinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark ($p<0.05$) ve hasta grubunda %38'lik bir yükseklik tespit ettik. IgG'de %13.5'luk bir yükseklik ve IgM'de %0.2'lik bir düşüklük bulmamıza karşın, her ikisinde de iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık ($p>0.05$).

Bulgularımız, Çalgüneri ve arkadaşları (13), Jones ve arkadaşları (20), Laurent ve Panayi (22), Robinson ve arkadaşları (23), Cowling ve arkadaşları (26) ve Mackiewicz ve arkadaşları (27)'nin bulgularıyla uygunluk göstermektedir. Diğer yandan IgA seviyelerinin yüksek oluşuna ilaveten; Trull ve arkadaşları (15) ve Sanders ve arkadaşları (19), IgG seviyelerini de anlamlı olarak yüksek bulmaları, Franssen ve arkadaşları (21) ve Veys ve Van Laere (25) IgG ve IgM seviyelerinde de anlamlı olarak yükselme bulmaları nedeni ile çelişkilidir. Ancak hastalarımızda her ne kadar anlamlı bir fark olmamasına karşın, kontrol grubuna göre IgG ortalama seviyesinin %13.5 oranında daha yüksek oluşu ve yine IgG nin 8 hastada, IgM ninde 7 hastada referans değerlerin üzerinde olması nedeni ile kısmen de olsa bu araştırmacıların bulgularıyla da uygunluk gösterdiğini söyleyebiliriz.

Serum IgA'nın önemli kaynağı lenfoid dokuyla birlikte gastrointestinal sistemdir ve yükselmiş serum IgA seviyeleri gastrointestinal immun stimülasyonu yansıtabilir (19).

Tüm bu verilerin ışığında araştırmacıların çoğu gibi biz de; ankilozan spondilitte, hastaların gastrointestinal sisteminde uyarıcı bir ajanın olabileceği ve bunun da ankilozan spondilit'in etyo-patogenezinde rol oynayabileceği görüşündeyiz.

Serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis

Serum immunoglobulins were measured in 20 patients with ankylosing spondylitis and compared with those in 20 healthy subjects. The mean serum IgA was 38% higher in patients with ankylosing spondylitis (3.850 mg/ml) than in controls

(2.790 mg/ml) ($p<0.05$). But there was no significant difference in IgG and IgM levels between controls and patients with ankylosing spondylitis. [Turk J Med Res 1992; 10(5):272-275]

Key Words: Ankylosing spondylitis, Serum immunoglobulins

KAYNAKLAR

- Engleman EG, Engleman EP. Ankylosing spondylitis. Medical Clinics of North America 1977; 61 (2): 347-64.
- Gümüüşdiş G, Doğanavşargil E. Ankilozan spondilit. Romatizmal Hastalıklar. Tuna N (ed) Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1982:377-92.
- Karcioğlu M. Ankilozan spondilit. Cüreklibatır F (ed). Ankilozan spondilartrit. Ege Üniversitesi Matbaası, 1981:1-17.
- Lisse JR. Ankylosing spondylitis. An optimistic outlook. Postgrad Med 1989; 86(1): 147-53.
- Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989:1021-37.
- Kinsella TD, Espinoza L, Vasey FB. Serum complement and immunoglobulin levels in sporadic and familial ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1975; 2:308-13.
- Langness U, Banavsky D, Alexopoulos J, Kriegel W, Burger R. Differentiation of inflammation and ossification in spondylarthritis ankylopoietica. Acta Rheum Scand 1971; 17:15-22.
- Nikbin RB, Brewerton DA, Byrom N. Lymphocyte function in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1975; 34:49-54.
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınevi, 1989:114-6, 247.
- Ebringer RW, Cawdell DR, Cowling P, Ebringer A. Sequential studies in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1978; 37:146-51.
- Shinebaum R, Neumann VI, Hopkins R, Cooke EM, Wright V. Attempt to modify Klebsiella carriage in ankylosing spondylitis patients by diet: Correlation of Klebsiella carriage with disease activity. Ann Rheum Dis 1984;43:196-9.
- Warren RE, Brewerton DA. Faecal carriage of klebsiella by patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1980; 39: 37-44.
- Calguneri M, Swinburne L, Shinebaum R, Cooke Em, Wright V. Secretory IgA: Immune defence pattern in ankylosing spondylitis and klebsiella. Ann Rheum Dis 1981; 40:600-4.
- Cowling P, Ebringer R, Cawdell D, Ishii M, Ebringer A. C-Reactive protein, ESR and klebsiella in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1980; 39:45-9.
- Trull A, Ebringer A, Panayi G, Ebringer R, James DCO. HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis. Clin Exp Immunol 1984; 55:74-80.
- Mateicka F, Kozakova D, Cebecauer L, Ondrasik M, Bosmanky K. Protilatky proti klebsiella pneumoniae pri ankylozujucej spondylitide. Cas lek Cesk 1989 (Abstract); 128(5):132-4.

17. Fan PT, Clements PJ, Yu DTY, Opelz G, Bluestone R. Lymphocyte abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36:471-3.
18. Liu HC, Hsieh KH. Abnormal in vitro immunoglobulin synthesis of lymphocytes and increased circulating immune complex in patients with ankylosing spondylitis. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 1986 (Abstract); 19(1):1-6.
19. Sanders KM, Hertzman A, Escobar MR, Littman BH. Correlation of immunoglobulin and C reactive protein levels in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:273-6.
20. Jones DW, Mansell MA, Samuell CT, Isenberg DA. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1987;26(5):341-5.
21. Franssen MJAM, Van De Putte LBA, Grubnou FWJ. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: A prospective study. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:766-71.
22. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1983;42:524-8.
23. Robinson ACR, Teeling M, Casey Eb. Hepatic function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:550-2.
24. Van de Wall Bake AWL, Peeters AJ, Ark AVD, Daha MR, Cats A, Es LAV. Immunoglobulin synthesis by peripheral blood lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15(9):1410-4.
25. Veys EM, Van Laere M. Serum IgG, IgM and IgA levels in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:493-6.
26. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1980; 39:545-9.
27. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL, Linten SVD, Kushner I. Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of ai-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:99-103.