

## Sistemik Lupus Eritematozusta İmmüoglobulin Düzeyleri: IgA Aktivite Kriteri mi?

Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER\*, Dr. Nuhmehmet BÜYÜKBERBER\*\*, Dr. Murat TURGAY\*\*\*,  
Dr. Güner TOKGÖZ\*\*\*

*Sistemik Lupus Eritematozus'ta (SLE), özellikle IgG ve IgA serum düzeylerinde artış birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada SLE'li hastalarda hem aktif hem de remisyon dönemlerinde immüoglobulin düzeylerini ölçerek, özellikle serum IgA konsantrasyonunun aktivite kriteri olup olamayacağını, ek olarak geniş bir SLE serisinde selektif IgA yetmezliğinin oranını ve bunların diğer laboratuvar ve klinik parametreleriyle korelasyonunu araştırdık.*

*SLE'li hasta gruplarından elde ettiğimiz sonuçlarla, SLE' de; 1) Aktif dönemde IgG ve IgA'da artış görüldüğünü, 2) Remisyonunda sadece IgG'nin arttığını, 3) IgG'nin aktivite kriteri olabileceğini ancak remisyon dönemlerinde de arttığı için standartizasyonun mümkün olamayacağını, 4) IgA yüksekliğinin aktivite kriteri olamayacağını gösterdik.*

*Ayrıca çalışmamızda literatürle uyumlu olarak selektif IgA eksikliği, aktif SLE'li hasta grubunda %1.76, remisyonunda olan SLE'li hasta grubunda %2.15 olarak bulundu. Selektif IgA eksikliği ile böbrek tutulumu, herhangi bir laboratuvar ve klinik parametre yada tedavi modeli arasında, pozitif veya negatif bir korelasyon gösterilemedi.*

**Anahtar kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus (SLE), İmmüoglobulin A (IgA), İmmüoglobulin G (IgG)

### Serum İmmüoglobulin Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Is IgA Level an Activity Criterion?

*IgG and IgA levels are found to be elevated in systemic lupus erythematosus (SLE) in several studies. In this study, we measured the immunoglobulin levels of the patients with SLE in both activation and remission periods, and tried to determine if the IgA levels can be used as an activity criterion. We also tried to determine the rate of the selective IgA deficiency in a large population of SLE patients and correlation of these findings with other laboratory and clinical parameters.*

*The findings from these patients with SLE suggest that: 1) IgG and IgA levels are elevated in activation periods. 2) IgG levels remains elevated in remission periods. 3) Elevation IgG levels could be a indicator of activity of SLE, but since it remains elevated in remission periods, standardization could not be possible. 4) Elevation of IgA levels could not be an activation criterion.*

*Also, the selective IgA deficiency was seen 1.76% of the SLE patients with activation and 2.15% of the SLE patients in remission period. There was no negative or positive correlation between the selective IgA deficiency and renal involvement, or other laboratory and clinical parameters*

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus (SLE), İmmüoglobulin A (IgA), İmmüoglobulin G (IgG)

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı

SLE. sebebi bilinmeyen farklı organ ve sistemlerin tutulumu ile seyreden, alevlenme ve remisyonlarla karakterize kronik bir otoimmün hastalıktır. SLE'de B hücrelerinin hiperaktivitesi ve otoantikör yapımı sözkonusudur. Hastalarda aktif T hücrelerinde de artış vardır ve bunların bir kısmı B hücrelerinin otoantikör yapımına katkıda bulunur. SLE' li hastaların B lenfositleri, invitro kültür ortamlarında henüz bilinmeyen bir mekanizma ile, herhangi bir stimülasyon olmaksızın, spontan olarak proliferer olur ve immünoglobulin üretirler(1). Periferik kandaki immünoglobulin üreten B lenfosit sayısı ile, hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur(2). SLE'de aşırı miktarda otoantikör üretiminden poliklonal B lenfosit aktivasyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir(3-5).

Poliklonal B hücre aktivasyonunun patogeneğinde altta yatan primer defekt bilinmemektedir. Son çalışmalarda T hücrelerinde yapılan ve B hücreleri üzerinde reseptörleri bulunan sitokinlerin bu aktivasyonla ilgili olabilecekleri bildirilmektedir(6).

SLE'de B hücrelerinin hem sayısında, hem de aktivitesinde artış gösterilmiştir(2,3,7). Hastalığın başladığı dönemde veya aktif dönemlerde, en yüksek düzeyde poliklonal aktivasyon sözkonusudur. Bu otoantijenlere bağlı immün stimülasyonun, spesifik antikör cevabını arttırdığını ve devam ettirdiğini düşündürmektedir.

SLE'de belirgin T hücre anormallikleri vardır. Hatta bu anormallikler patogenezele ilgili olabilir. Çünkü anti-DNA ve diğer otoantikörler T hücre bağımlıdır. SLE'de T hücreleri, otoantikör oluşturan B hücrelerini suprese edemiyor, hatta yardım ediyor olabilir(5). SLE'de supressor (CD8+) ve supressör inducer (CD4+ 2H4+) hücrelerde eksiklik olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun hastalıktan sorumlu defekt mi, yoksa anti-T cell antikörlere sekonder mi olduğu bilinmemektedir(8). Aktif SLE' li hastaların periferik lenfositleri invitro kültür ortamında anti-DNA antikörlerini oluşturmaktadır. Bu ortama eklenen CD4+, (CD4-/CD8-) ve CD3+ T Helper hücreleri, B hücrelerinin antikör yapımını artırmaktadır. Buna karşın remisyondaki SLE'li hastalarda ve sağlıklı kişilerde T Helper hücrelerinin bu yardımı görülmemektedir(9).

SLE aktivasyon ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Aktivitenin değerlendirilmesi prognoz ve tedavi yönünden çok önemlidir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde çok sayıda klinik ve laboratuvar parametre kullanılmaktadır. Bunların içinde kantitatif değerlendirmeye imkan veren parametreler hastanın takibinde ve tedavinin değerlendirilmesinde daha kullanışlıdır.

SLE'de özellikle IgG ve IgA serum düzeylerinde artış birçok çalışmada gösterilmiştir. IgM de artış daha az bildirilmiştir(10,11). Ancak çalışmaların çoğunda aktivasyon ve remisyon dönemleri ayrı ayrı çalışılmamış yada aktivasyon ve remisyon dönemleri aynı hastalarda çalışılmadığı için kişisel farklılıklar ve o anda var olan IgA'ı etkileyebilecek kişisel ek faktörler tam ekarte edilememiştir.

Bu çalışmada biz, SLE'li hastalarda hem aktif, hem de remisyon dönemlerinde, immunoglobulin düzeylerini ölçerek, özellikle serum IgA konsantrasyonunun aktivite kriteri olup olmayacağını, ek olarak geniş bir SLE serisinde selektif IgA yetmezliğinin oranını ve bunların diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyonunu araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

### HASTALAR

Çalışmamızda 1992-1994 süresi içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı kliniğine başvuran, ARA kriterlerine göre SLE tanısı almış aktivasyon yada remisyonunda olan hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu çalışma grubu olarak alındı.

SLE'li hastaların 113'ü aktif olup bunların 58'i takiplerinde remisyon girerek aynı zamanda remisyonunda olan gruba dahil edildi. Yani 58 SLE'li hastanın hem aktivasyon hem de remisyon verileri elde edilebildi. Ellibeş hastada ise remisyon verileri elde edilemedi. SLE'li 93 hasta remisyonunda olup bunların 58'i aktif grupta da yeralmaktaydı. Remisyonunda olan 35 hastada ise aktivasyon dönemleri yakalanmadığı için sadece

remisyon verileri elde edilebildi. Kontrol grubu 76 sağlıklı bireyden oluştu.

Aktif SLE'li hasta grubundaki 113 hastanın 102'si kadın (%90.2), 11'i erkekti (%9.8). Hastaların yaşları 15-63 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması  $30.2 \pm 11.0$  yıl idi. Hastalık süreleri  $29.9 \pm 45.7$  ay olarak tespit edildi.

Remisyonunda olan SLE'li hasta grubundaki 93 hastanın 83'ü kadın (%89.3), 10'u erkekti (%11.7). Bu gruptaki hastaların yaşları 15-64 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması  $31.6 \pm 10.6$  yıl idi. Bu grubun hastalık süreleri  $37.6 \pm 31.1$  ay olarak tespit edildi.

Kontrol grubundaki 76 sağlıklı bireyin 69'u kadın (%90.7), 7'si erkekti (%9.3). Bu grubun yaşları 17-56 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması  $32.2 \pm 10.0$  idi.

## METOD

Çalışmada aktif SLE'li ve remisyonunda SLE'li, 2 grup hastada total serum IgA(g/L), IgG(g/L), IgM(g/L) düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızları(mm/1.saat), RF(IÜ/ml), CRP(mg/L), protein elektroforezi(%), ANA, anti-ds DNA(IÜ/ml), C3(g/L) ve C4(g/L) düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubunda ise serum IgA, IgG, IgM düzeyleri ölçüldü. Bu ölçümlerin tümü A.Ü Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı bünyesindeki İmmünoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Hastaların eritrosit sedimentasyon hızının ölçülmesinde klasik Westergren metodu kullanıldı.

IgA, IgG, IgM, C3, C4 düzeyleri Nefelometrik yöntemle Behring Nephelometer 100 Analyzer'de Behring'den temin edilen kitlerle çalışıldı. CRP ve RF, Latex Aglutinasyon yöntemiyle Behring firmasından temin edilen Rapitex CRP, Rapitex RF reaktifleriyle yarı kantitatif yolla çalışıldı.

ANA immünfloresan yöntemle Ortho firmasından temin edilen kitlerle, anti-ds DNA RIA yöntemiyle Dpc'nin kitleri kullanılarak çalışıldı.

Albumin, alfa1 globulin, alfa2 globulin, beta globulin, gama globulin düzeyleri protein elektroforezi sonuçlarından elde edildi. Protein elektroforezi Beckman'dan elde edilen kitlerle çalışıldı ve Elektroforezier Beckman Appraise Dansitometer'de değerlendirildi.

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi) ve korelasyon analizleri kullanıldı.

## SONUÇLAR

Aktif SLE'li hasta grubundaki 113 hastanın yaş, hastalık süresi, serum IgA, IgG, IgM düzeyleri, sedimentasyon hızı, Hb, Htc, CRP, RF, ANA, Anti-ds DNA, C3, C4, albumin, alfa1 globulin, alfa2 globulin, beta globulin, gama globulin düzeyleri Tablo 1'de, remisyonunda olan SLE'li hasta grubundaki 93 hastanın aynı değerleri ise Tablo 2'de görülmektedir.

Aktif SLE'li hasta grubu, remisyonunda olan SLE'li hasta grubuyla karşılaştırıldığında, yaşlar, hastalık süreleri ve beta globulin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Buna karşılık özellikle sedimentasyon hızı ( $p<0.001$ ), CRP ( $p<0.001$ ), ANA ( $p<0.001$ ), Anti-ds DNA ( $p<0.001$ ), RF ( $p<0.05$ ), alfa2 globulin ( $p<0.01$ ), gama globulin ( $p<0.001$ ), alfa1 globulin ( $p<0.05$ ), düzeyleri olmak üzere IgG ( $p<0.05$ ) ve IgM ( $p<0.05$ ) düzeyleri aktif SLE'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hemoglobin ( $p<0.001$ ), Htc ( $p<0.001$ ), C3 ( $p<0.01$ ), C4 ( $p<0.05$ ), Albumin( $p<0.001$ ) değerleri ise aktif grupta belirgin düşüktü. IgA düzeyi ise aktif SLE'li hasta grubunda daha yüksek bulundu ancak diğerleri kadar anlamlı değildi ( $p= 0.055$ ) (Tablo 3).

Aktif SLE'li hasta grubu, kontrol grubu verileriyle (tablo 4), karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet olarak gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Ancak özellikle IgG düzeyleri ( $p<0.001$ ) ve IgA düzeyleri ( $p<0.05$ ) aktif SLE'li hasta grubunda anlamlı yüksekti. IgM düzeyi ise iki grup arasında farklı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Remisyonunda olan SLE'li hasta grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet olarak gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Ancak özellikle IgG düzeyleri remisyonunda olan SLE'li hasta grubunda anlamlı yüksekti ( $p<0.001$ ). IgA ve IgM düzeyleri ise her iki grup arasında farklı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 1.** Aktif SLE'li hastaların istatistiksel sonuçları

	N	Ortalama	Median	SS
Yaş	113	30.21	29.00	11.09
Süre	113	29.96	18.00	45.72
Sedim	113	82.88	80.00	31.21
Hb	113	10.86	10.80	1.91
Htc	113	32.10	32.00	5.56
CRP	113	49.58	24.00	50.77
RF	113	32.32	0.00	99.95
ANA	113	2.41	3.00	1.20
Anti-ds DNA	113	68.90	68.90	107.80
C3	113	0.47	0.40	0.31
C4	113	0.15	0.11	0.12
IgG	113	20.27	19.60	9.51
IgM	113	2.49	2.07	2.11
IgA	113	3.57	2.96	4.00
Albumin	99	47.85	48.70	9.29
Alfa1 Globulin	99	3.56	3.20	2.57
Alfa2 Globulin	99	12.51	12.10	4.08
Beta Globulin	99	11.03	10.80	3.60
Gama Globulin	99	24.96	23.50	10.93

Kısaltmalar: N: Vaka sayısı, SS: Standart Sapma

**Tablo 2.** Remisyonda olan SLE'li hastaların istatistiksel sonuçları

	N	Ortalama	Median	SS
Yaş	93	31.67	31.00	10.61
Süre	93	37.66	24.00	31.14
Sedim	93	28.41	26.00	12.67
Hb	93	12.64	13.00	1.60
Htc	93	37.35	38.00	4.47
CRP	93	11.35	2.00	30.91
RF	93	5.75	0.00	20.47
ANA	93	1.44	1.00	1.22
Anti-ds DNA	93	21.13	10.00	22.29
C3	92	0.59	0.61	0.21
C4	92	0.19	0.14	0.14
IgG	93	17.31	16.10	6.90
IgM	93	1.96	1.86	0.96
IgA	93	2.79	2.73	1.30
Albumin	76	55.56	56.75	7.32
Alfa1 Globulin	76	2.79	2.60	1.30
Alfa2 Globulin	76	10.73	10.15	3.52
Beta Globulin	76	11.19	10.50	2.56
Gama Globulin	76	19.40	18.55	8.40

Aktif SLE'li hasta grubunda IgA ile diğer veriler arasında grup içi korelasyon-regresyon analizleri yapıldı. Sadece IgG ile orta dereceli bir korelasyon tespit edildi ( $r = 0.281$ ). Remisyonda olan SLE'li hasta grubunda ise IgA ile sedim arasında orta derecede ( $r = 0.291$ ), IgM ( $r = 0.365$ ), ve IgG ile güçlü ( $r = 0.449$ ) pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Kontrol grubunda da IgA ile IgG düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon dikkati çekti ( $r = 0.297$ ,  $r = 0.490$ ).

Aktif SLE'li 113 hastadan 2'sinde (%1.76), IgA düzeyi 0.5 g/L altında bulundu. Bir hastada ise immünoglobulin düzeyleri IgG+IgM eksikliği ile uyumluydu. Remisyonda olan SLE'li 93 hastanın 3'ünde (%3.22) IgA düzeyi 0.5 g/L altında

**Tablo 3.** Aktif ve remisyonda olan SLE'li hasta gruplarının immünoglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	SS	p
Aktif SLE IgG	113	20.28	9.51	p<0.05
Remisyon SLE IgG	93	17.31	6.91	
Aktif SLE IgM	113	2.49	2.12	p<0.05
Remisyon SLE IgM	93	1.96	0.96	
Aktif SLE IgA	113	3.57	4.01	p=0.05
Remisyon SLE IgA	93	2.80	1.31	

**Tablo 4.** Kontrol grubunun istatistiksel sonuçları

	N	Ortalama	Median	SS
Yaş	76	32.28	33.50	10.03
IgG	76	14.56	14.60	2.41
IgM	76	2.13	2.05	0.87
IgA	76	2.56	2.51	0.94

**Tablo 5.** Aktif SLE'li hasta grubuyla kontrol grubunun immünoglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	SS	p
Aktif SLE IgG	113	20.28	9.51	p<0.001
Kontrol IgG	76	14.57	2.42	
Aktif SLE IgM	113	2.49	2.12	p<0.05
Kontrol IgM	76	2.136	0.873	
Aktif SLE IgA	113	3.57	4.01	p<0.05
Kontrol IgA	76	2.567	0.942	

**Tablo 6.** Remisyonda olan SLE'li hasta grubuyla kontrol grubunun immünoglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	SS	p
Remisyon SLE IgG	93	17.31	6.91	p<0.001
Kontrol IgG	76	14.57	2.42	
Remisyon SLE IgM	93	1.967	0.963	p<0.05
Kontrol IgM	76	2.136	0.873	
Remisyon SLE IgA	93	2.80	1.31	p>0.05
Kontrol IgA	76	2.567	0.942	

bulundu. Bunlardan 1 hastada IgA ve IgM birlikte eksikliği, diğer 2 hastada (%2.15) ise selektif IgA eksikliği mevcuttu. Bir hasta hem aktif, hem de remisyonda olduğu dönemde, selektif IgA eksikliği göstererek her iki grupta da yer aldı.

Aktif SLE'li 113 hastadan 14'ünde (%12.38), IgA düzeyi 5 g/L üzerinde bulundu. Bunların tümünde immünoglobulin düzeyleri ve protein elektroforezleri poliklonal hipergamaglobulinemi ile uyumluydu. Remisyonda olan SLE'li 93 hastadan 6'sında (%6.45) IgA düzeyi 5 g/L

üzerinde bulundu. Bunların immünoglobulin düzeyleri ve protein elektroforezleri de poliklonal hipergamaglobulinemi ile uyumluydu. Üç hastada hem aktif, hem de remisyonda olduğu dönemde IgA düzeyi 5 g/L üzerinde olduğu için her iki grupta da yer aldılar.

IgA düzeyi 0.5 g/L altında ve 5 g/L üzerinde olan bu hastalar yaş, hastalık süresi, diğer laboratuvar parametreleri, klinik özellikler, böbrek yada diğer sistem tutulumları açısından kendi genel gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermediler ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde IgA 0.5 g/L altında değildi.

## TARTIŞMA

Sistemik Lupus Eritematosus'ta hastalığın hangi dönemde olduğunu gösteren klinik ve laboratuvar bulguları iyi belirlenmiştir. Bu laboratuvar bulguları arasında eritrosit sedimentasyon hızının ölçümü, CRP, alfa2 globulin, RF, ANA, anti-ds DNA, fibrinojen, haptoglobulin düzeyleri sayılabilir.

Bizim çalışmamızda da SLE için aktivasyon belirleyicisi olarak iyi bilinen, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, alfa2 globulin, ANA ve anti-ds DNA düzeylerinin yüksekliği, albumin, C3, C4, Htc düzeylerinin düşüklüğü, aktif SLE'li hasta grubunun remisyonda olan SLE'li hasta grubuyla karşılaştırılmasıyla teyid edildi. Ayrıca aktif SLE'li hasta grubunda gama globulin ve alfa1 globulin de anlamlı yüksek bulundu.

SLE'de serum immünoglobulin konsantrasyonlarında poliklonal artış, yapılan çok sayıdaki çalışmada gösterilmiştir(3-5,10-12). Bu çalışmada biz farklı olarak SLE'li hastalarda hem aktif hem de remisyon dönemlerinde immünoglobulin düzeylerini ölçerek, özellikle serum IgA konsantrasyonunun aktivite kriteri olup olamayacağını, ek olarak geniş bir SLE serisinde selektif IgA yetmezliğinin oranını ve bunların diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyonunu araştırdık.

SLE'de hastalığın başladığı dönemde veya aktif dönemlerde, en yüksek düzeyde poliklonal aktivasyon sözkonusudur. Bu, otoantijenlere bağlı

immün stimülasyonun, spesifik antikor cevabını arttırdığını ve devam ettirdiğini düşündürmektedir. Fauci ve arkadaşları hem periferik kanda, hem de kemik iliğinde spontan B hücre proliferasyonunu göstermişlerdir(13).

SLE'li hastalarda lenfosit fonksiyonlarının incelendiği Saiki ve arkadaşlarının çalışmasında periferik kanda IgA salgılayan hücrelerin predominantlığı gösterilmiştir (11). Conley ve arkadaşları, 20 SLE'li hastada total IgA ve IgA1 serum düzeylerinin normal popülasyondan daha yüksek, IgA2'nin ise benzer olduğunu bildirmişlerdir. SLE'de IgA1 alt sınıfında ki bu artışın her alt sınıfın farklı mekanizmalarla regüle edildiğini ve fonksiyonlarının farklı olduğunu belirtmişlerdir(10). Kuştimur ve arkadaşları SLE'li 96 hastada serum IgA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ve selektif IgA eksikliğinin %3.12 ile kontrol grubundan 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(12).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak, aktif SLE'li hasta grubunda poliklonal hipergamaglobulinemi tespit edildi. Bu artış normal bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında oldukça anlamlıydı. Remisyonda olan SLE'li hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise sadece IgG yüksekti. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak aktif ve remisyonda olan SLE'li hasta grupları karşılaştırıldığında, IgG aktif SLE'li hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmasına rağmen, IgA yüksekliği istatistiksel anlamlılık göstermedi( $p=0.055$ ). Bu verilerle SLE' de; 1) Aktif dönemde IgG ve IgA artış göstermektedir, 2) Remisyonda sadece IgG artmaktadır, 3) IgG aktivite kriteri olabilir (ancak IgG remisyon dönemlerinde de arttığı için aktivite kriteri olarak standartizasyonu mümkün müdür?), 4) IgA yüksekliği aktivite kriteri olamaz sonuçlarına varıldı. Ancak remisyonda olan SLE'li hasta grubuyla karşılaştırıldığında IgA'nın aktif SLE'li hasta grubunda  $p=0.055$ 'lik sınırdan anlamsızlığa rağmen, yüksek bulunması, IgA'nın IgG ile tüm gruplarda korelasyon göstermesi ve aktif SLE'li hasta grubunun %12.38'inde IgA artarken %1.76'sında azalmış olması da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bu artışta destekler nitelikteydi.

Otoimmün hastalıklarda immün regülatuar mekanizmalar bozulduğu için

hipergamaglobulinemilerin yanında hipogamaglobulinemiler de normal populasyondan daha sık görülmektedir. SLE'de kalıcı panhipogamaglobulinemiler, olgu bildirimleri şeklindedir. Bu olgu bildirimlerinde SLE'de bu dönüşümü immüno-supressif tedavinin başlattığı ve immüno-globulin salgılayan hücrelerin diferansiyasyonunda bir defektin buna neden olabileceği yorumu yapılmaktadır(14,15). Yüksek doz kortikosteroidlerin aktif SLE'li hastalarda uzun süreli kullanımı ile, özellikle IgG, daha değişken olarak ta IgA ve IgM düzeylerinde düşme olduğu bildirilmiştir(15-17). Sussman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, total immüno-globulinlerin azalmasından yüksek doz (60 mg/gün) kortikosteroid tedavisinden çok immüno-supressif tedavinin sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir(15). Peters ve arkadaşlarının bildirdiği SLE'li panhipogamaglobulinemili 1 hastada B hücre defekti ile T supressör aktivitesinde artış birlikteliği gösterilmiştir(18). Ashman ve arkadaşları SLE'li, panhipogamaglobulinemi gelişmiş 2 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, azalmış immüno-globulin üretiminden, B hücrelerinde cevapsızlık yada azalmış cevap, T supressör aktivitesinde artma ve subnormal T helper düzeylerini sorumlu olarak bildirmişlerdir(14). Bizim çalışmamızda SLE'li hastaların hiçbirinde panhipogamaglobulinemi tespit edilmemiştir.

Selektif IgA eksikliği özellikle SLE'de sık bildirilmektedir. Normal populasyonda selektif IgA eksikliğinin prevalansı %0.25 ile %0.03 oranında bildirilirken SLE'de bu oran %0.95 ile %9.7 arasında bildirilmektedir(13,19-21). Bizim çalışmamızda selektif IgA eksikliği aktif SLE'li hasta grubunda %1.76, remisyonda olan SLE'li hasta grubunda %2.15 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise selektif IgA eksikliği tespit edilmedi. Bu sonuçlar literatürle, özellikle de etnik ve çevresel farklılıklar gözönüne alındığında, Kuştimur ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. Bir hastada hem aktif, hem de remisyon dönemlerinde IgA eksikliğinin devamlılık göstermesi, 3'ünde de hem aktivasyon, hem de remisyon dönemlerinde IgA düzeylerinin 5 g/L üzerinde devamlılık göstermesi, IgA üzerinde, SLE aktivasyonu dışında, genetik ve/veya çevre gibi kişisel faktörlerin de etkili olabileceğini akla getirmektedir. Cleland ve arkadaşlarının bildirdiği, SLE'li ve IgA eksikliği olan 2 hastadan birinde

inkomplet penetran otozomal dominant gen gösterilmişken, diğerinde genetik ilişki gösterilememiştir(20).

Yewdall ve arkadaşları 138 SLE'li hastada yaptıkları çalışmada özellikle böbrek tutulumu olanlarda selektif IgA eksikliğinin normal populasyondan 20 kat fazla olduğunu, bunun defektif T hücre regülasyonu veya immün komplekslerin eliminasyonunda bir yetmezliğe bağlı olabileceğini bildirmişlerdir(21). Bizim çalışmamızda selektif IgA eksikliği ile böbrek tutulumu yada herhangi bir laboratuvar ve klinik parametre arasında, pozitif yada negatif bir korelasyon gösterilememiştir. Ek olarak kortikosteroid tedavi almayan yada çok düşük dozlarda (10 mg/g altında prednisone) alan remisyon grubuyla, orta yada yüksek doz (20-60 mg/g arasında prednisone) tedavi alan aktif grubun, IgA eksikliği yönüyle aralarında anlamlı farklılık gösterilemeyişi de kortikosteroid tedavinin selektif olarak IgA' da çok akut bir azalmaya neden olmadığını göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Steinberg AD, Krieg AM, Gourley MF, Klinman DM. Theoretical and experimental approaches to generalized autoimmunity. *Immunol Reviews* 1990; 118: 129-63.
2. Blaese RM, Grayson I, Steinberg AD. Increased immunoglobulin secreting cells in the blood of patients with active systemic lupus erythematosus: correlation of laboratory and clinical assessment of disease activity. *Am J Med* 1980; 69:345-50.
3. Klinman DM, Steinberg AD. Systemic autoimmune disease arises from polyclonal B cell activation. *J Exp Med* 1987; 165: 1755-60.
4. Delfraissy JF, Segond P, Galanaud P, Wallon C, Massias P, Dormant J. Depressed primary invitro antibody response in untreated systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1980; 66: 141-46.
5. Israeli ML, Quismorio FP, Horwitz DA. CD8+ lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus sustain, rather than suppress, spontaneous polyclonal IgG production and synergize with CD4+ cells to support autoantibody synthesis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1216-25.
6. Kishimoto T. Factors affecting B cell growth and differentiation. *Ann Rev Immunol* 1985; 3: 133-46.
7. Klinman DM. Polyclonal B cell activation in lupus-prone mice precedes and predicts the development

- of autoimmune disease. *J Clin Invest* 1990; 86: 1249-54.
8. Morimoto C, Steinberg AD, Letvin NL, Hagan M, Takeuchi T, Daley J. A defect of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus patients demonstrated with anti-2H4 antibody. *J Clin Invest* 1987; 79: 762-68.
  9. Shivakuma S, Tsokos GC, Datta SK. T cell receptor alpha/beta expressing double-negative (CD4-/CD8-) and CD4+ T helper cells in humans augment the production of pathogenic anti-DNA autoantibodies associated with lupus nephritis. *J Immunol* 1989; 143: 103-112.
  10. Conley ME, Koopman WJ. Serum IgA1 and IgA2 in normal adults and patients with systemic lupus erythematosus and hepatic disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 26: 390-97.
  11. Saiki O, Saeki Y, Kishimoto S. Spontaneous immunoglobulin A secretion and lack of mitogen-responsive B cells in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1985; 76(5): 1865-70.
  12. Kuştımur S, Gülmezoğlu E. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritli hastalarda selektif IgA eksikliği. *Mikrobiyol Bul* 1985; 19(4): 190-99.
  13. Fauci AS, Moutsopoulos HM. Polyclonally triggered B cells in the peripheral blood and bone marrow of normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 577-84.
  14. Ashman RF, White RH, Wiesenhutter C, et al. Panhypogamaglobulinemia in systemic lupus erythematosus: in vitro demonstration of multiple cellular defects. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 465-73.
  15. Sussman GL, Rivera VJ, Kohler PF. Transition from systemic lupus erythematosus to common variable hypogamaglobulinemia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 32-35.
  16. Butler WT, Rossen RD: Effects of corticosteroid on immunity in man: decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high dose methylprednisolone. *J Clin Invest* 1973; 52: 2629-40.
  17. Settipange GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 162-66.
  18. Peters J, Astrup L, Andersen V. Hypogamaglobulinemia in systemic lupus erythematosus: report of a case with evidence for spontaneously activated T suppressor cells. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 145-49.
  19. Calabozo RM, Gamir GM, Medina LJ, Diaz-Miguel PC, Alonso RA. Selective deficiency of IgA in autoimmune disease. *Rev Clin Esp* 1990; 186(4): 163-65.
  20. Cleland LG, Bell DA. The occurrence of systemic lupus erythematosus in two kindreds in association with selective IgA deficiency. *J Rheumatol* 1978; 5(3): 288-93.
  21. Yewdall V, Cameron JS, Nathan AW, Neild G, Ogg CS, Williams DG. Systemic lupus erythematosus and IgA deficiency. *J Clin Lab Immunol* 1983; 10: 13-18.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Turgut Özal Tıp Merkezi  
İç Hastalıkları ABD  
44300 Malatya/TÜRKİYE