

SARKOİDOZ HASTALIĞINDA ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLARININ ÖNEMİ PRELİMİNER BİR ÇALIŞMA*

Sevtap SİPAHİ, Muammer BİLİR, Fatma ÖZBAKIR,
Halil YANARDAĞ, Tülin ÇAĞATAY

Background and Design.- It is well-known that patients with sarcoidosis have humoral immunologic abnormalities. Increases in serum immunoglobulins and some autoantibodies as antinuclear antibody and rheumatoid factor have been reported. In a wide variety of autoimmune and non-autoimmune disorders, occurrence of antiphospholipid antibodies have been detected. Our purpose was to evaluate the relationship between the occurrence of antiphospholipid antibodies (APL-Ab) and sarcoidosis. IgG and IgM APL-Ab were estimated by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA) in 26 untreated sarcoidosis patients (with a mean age of 45.2 ± 16.8) whose diagnosis were established with histopathological and clinicoradiologic findings as well as 12 healthy controls (with a mean age of 45 ± 15.7).

Results.- No significant correlation was observed between serum APL-Ab level and sarcoidosis but only 4 of the 26 sarcoidosis patients who had skin lesions and eritema nodosum showed either positive IgG or positive IgM APL-Ab.

Conclusion.- This preliminary study suggests that further studies are needed to assess the relationship between skin lesions and APL-Ab levels in patients with sarcoidosis.

Sipahi S, Bilir M, Özbakır F, Yanardağ H, Çağatay T. The importance of antiphospholipid antibodies - a preliminary study. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30 (2): 175-178.

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen vücudun tüm organlarını tutabilen histopatolojik olarak nonkazeifiye epidermoid histiositli granülasyon dokusunun oluşması ile karakterize bir hastalıktır.¹

Sarkoidoz hastalığında immünolojik bozuklukların olduğu eskiden beri bilinmektedir.² Çeşitli yayınlarda serum immunglobulinleri, antinükleer antikorlar, romatoid faktör ve antilenfosit antikor seviyelerinde artış bildirilmiştir.³⁻⁵ Bu antikorların sarkoidoz hastalığındaki klinik önemi ise hâlâ tartışma konusudur.

Birçok yayında, otoimmün, infeksiyon ve tromboembolik hastalıklarda, hücre membran yapısında bulunan fosfolipidlere karşı antikor oluştuğu bildirilmiştir.^{6,7}

Bu nedenle, çalışmamızda sarkoidoz hastalığında, antifosfolipid antikor (AFL-A) seviyeleri ve hastalığın klinik özellikleriyle arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Randomize olarak seçilmiş, 20 kadın, 6 erkek toplam 26 sarkoidoz hastasında ve 4 erkek, 8 kadın, toplam 12 sağlıklı kontrolde IgM ve IgG cinsinden serum antifosfolipid antikor (AFL-A) düzeylerine bakıldı. Sarkoidoz tanısı, her hastada organ biyopsilerinde nonkazeifiye epitelooid histiositli granülasyon dokusunun saptanması ile konuldu. Hastaların hepsinde tanı transbronşial biyopsi ile konuldu. Yalnız 4 hastada hem transbronşial biyopsi hem de cilt biyopsisi pozitif. Kortikosteroid alan hastalar, antikor yapımının engellenmesi olasılığı düşünülerek çalışmadan çıkartıldı. Hastaların yaş ortalamaları 45.2 ± 16.8 , sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları 45 ± 15.7 idi. Radyolojik sınıflandırmaya göre 26 sarkoidoz hastasının 3'ü evre I (Bilateral hiler adenopati), 4'ü evre II (Bilateral hiler adenopati+parenkim infiltrasyonu), 19'ü evre III (yalnız parenkim infiltrasyonu) olarak dağılım

gösterdi. Hastaların başlangıçtan itibaren ortalama takip süreleri 24 aydı. Bu dönem sonunda evre I ve evre II'deki 7 hastanın 5'inde lezyonların tümüyle kaybolduğu gözlemlendi. Diğer hastalarda akciğer grafilerindeki lezyonlar persiste etti.

Fosfolipidlere karşı oluşan IgG ve IgM antikorları enzime bağlı bir immün absorban deney metodu ile ölçüldü. Bu bir solid faz ELISA yöntemi olup, "sandwich" prensibine dayanarak yapılmıştır. Kullanılan mikrotitre plaklarının kuyucukları saflaştırılmış sığır fosfolipidi ile kaplanmıştır. İlk aşamada, dilüe edilmiş serum örnekleri ve kontroller fosfolipid / antifosfolipid kompleksi oluşturmak üzere fosfolipid antijeni kaplı mikrokuyucukların içine inkübe edilmiştir. Bağlanmamış bileşikler ise yıkanarak atılmıştır.

Sonra peroksidaz işaretli IgG ve IgM antikorları substrat olarak kaynaklara ilave edilmiştir. Substratın ilavesinden sonra (azino-benzthiazoline sulfonate), son inkübasyon aşaması olarak NaOH ile reaksiyon durdurulmuştur. Mikrotitre okuyucu ile optik absorbans 492 nm'de okunmuştur. Kontrol olarak 12 sağlıklı erişkinden elde edilen serum örnekleri kullanılmıştır. 12 sağlıklı erişkinden alınan her bir serumun optik absorbansı ölçüldü. 12 serumun herbirinin cut-off indeksi, her bireyin serumunun, optik absorbansının, kontrol serumunun optik absorbansına bölünmesiyle elde edilmiştir. Bu değerlerden ortalama ± 3 SD değerleri normal değerlerin üst limiti olarak belirlendi. Bu metodu kullanarak normal değerlerin üst sınırını aşan cut-off indeksleri pozitif olarak kabul edildi. Örneklerin sonuçları, standart eğriden GPL ünitesi olarak elde edilmiştir. IgG AFL-A için serum titresi 9 GPLÜ/ml, IgM AFL-A için ise 5 MPLÜ/ml normalin üst sınır değeri olarak normal kabul edilmiştir. Bu nedenle çalışmanın biyoistatistik analizinde ki-kare testi kullanılması uygun görülmüştür.

BULGULAR

26 sarkoidoz hastasının 4'ünde IgG AFL-A veya IgM AFL-A ya da her ikisi birden pozitifliği (% 15.3). 12 sağlıklı kontrol olgusunun hiçbirinde AFL-A pozitifliği tespit edilmedi. Bir erkek sarkoidozlu hastada hem IgG AFL-A, hem IgM AFL-A pozitifliği, diğer bir erkek hastada yalnız IgG AFL-A pozitifliği, iki kadın hastanın birinde IgG AFL-A, birinde ise IgM AFL-A pozitifliği saptandı (Tablo I). Antifosfolipid antikor seviyeleri yüksek bulunan 4 hastanın, 3'ünde eritema nodosum, 1'inde sarkoidoza ait cilt tutulumu saptandı. Deney grubu ile kontrol grubu arasında IgG ile IgM AFL-A düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (IgG AFL-A için $p > 0.2$, IgM AFL-A için $p > 0.3$).

Tablo I. Hasta ve Kontrol Grubundaki Antifosfolipid Antikor Değerleri

Sayı	Hasta		Kontrol	
	AFL-A IgM (<5 MPLÜ/ml)	AFL-A IgG (<9 GPLÜ/ml)	AFL-A IgM (<5 MPLÜ/ml)	AFL-A IgG (<9 GPLÜ/ml)
1	2.5	8.6	0.0	1.8
2	7.2*	0.4	0.2	1.1
3	3.5	5	0.5	1.5
4	3.5	1.9	2	2.4
5	4.8	19.2*	0.8	1.5
6	4.5	2.3	0.0	2.8
7	3.5	1.5	0.3	1.5
8	0.9	0.4	0.1	3.4
9	2.4	1.9	2	2.5
10	0.2	1.1	1.2	2
11	2	2.4	1.5	3
12	5.3*	11.2*	0.0	1.3
13	1.2	0.5		
14	3	2.9		
15	0	2.2		
16	3.7	4.8		
17	4.8	5.5		
18	3.5	3		
19	2.5	2		
20	3.4	12.8*		
21	0.8	2.2		
22	3	2.9		
23	1.8	2.2		
24	3.5	3		
25	4	5.2		
26	3	1.5		

* Normalin üstündeki IgG ve/veya IgM AFL-A değerleri

TARTIŞMA

Birçok hastalıkta, hücre membranlarının yapısında bulunan fosfolipidlere karşı antikorların oluştuğu bildirilmektedir.⁸ Bu antikorlar, IgG ve IgM cinsinden fosfolipid gliserol, fosfatidilinositol, fosfatidik asid ve kardiopine karşı oluşan antikorlardan meydana gelir.⁹ Serumda antifosfolipid antikorlarının yüksek bulunduğu hastalıklar, sistemik lupus eritematosus genç yaşta geçirilen akut serebrovasküler hastalıklar,¹⁰⁻¹² HIV ile ilişkili infeksiyonlar,¹³ derin ven trombozları, iskemik kalp hastalıkları ve cilt ve göz lezyonu olan sarkoidoz vakaları olarak bildirilmektedir.^{14,17} Bütün bu hastalıkların yanında, serumda antifosfolipid antikorları yüksek bulunan, ancak bunu açıklayabilecek, herhangi bir eşlik eden hastalığın bulunmadığı olgularda bildirilmiştir. Primer antifosfolipid antikor sendromu olarak tanımlanan bu olgularda sıklıkla arteriyel ve venöz trombozlar, tekrarlayan düşüklükler, trombositopeni ve nörolojik fonksiyon bozuklukları bildirilmektedir.^{6,7} Bu hastalıkların hiçbirisinde antifosfolipid yükselmesini açıklayacak ortak bir etyopatogenez yoktur. Bugüne kadar sarkoidoz ve antifosfolipid antikorları arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar oldukça kısıtlı sayıdadır.

1994 yılında Y. İna ve ark.'ları tarafından, akciğer grafisinde 2 ile 5 yıldır süren ve ekstratorasik tutulumu olan sarkoidoz olgularında antifosfolipid antikor düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Diğer bir çalışmada ise değişik hastalık gruplarından 106 kişide AFLA

düzeylei çalışılmıştır. (SLE, JRA, fibromyalji sarkoidoz, dermatomyozit ve skleroderma). Bu hastaların 7'si sarkoidoz olgusu olup, 2'sinde AFL-A düzeyi yüksek bulunmuştur.¹⁹

Bilindiği gibi, sarkoidoz hastalığında primer antifosfolipid antikor sendromundaki gibi arteriyel ve venöz trombozlar ve tekrarlayan düşükler görülmemektedir. Nitekim alışmamızda yer alan sarkoidoz olgularındaki antifosfolipid antikor düzeylerinin kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Buna karşılık bütün olgularda arasında AFL-A düzeyi yüksek bulunan olguların dördünden nde eritema nodozum, birinde ise cilt tutulumu bulunuşu dikkati çekmiştir. Yapılan bir çalışmada, benzer şekilde, deri ve göz lezyonu bulunan sarkoidoz olgularında IgM antifosfolipid antikor düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Sarkoidozdaki cilt lezyonları ile AFL-A düzeyleri arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta gruplarının yer aldığı çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Sarkoidoz hastalığında humoral immunolojik bozuklukların olduğu bilinmektedir. Nitekim, serum immnglobulinlerinde ve antinükleer antikor, romatoid faktör gibi otoantikordarda artış birçok yayında bildirilmiştir.

Birçok otoimmün ve otoimmün olmayan hastalıkta antifosfolipid düzeyinde artış tespit edilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda sarkoidoz hastalığı ile antifosfolipid antikorları arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı. Sarkoidoz tanısı histopatolojik ve kliniko-radyolojik bulgularla konmuş 26 sarkoidoz hastası (yaş ortalamalan; 45.2±16.8) ile 12 sağlıklı kontrolde (yaş ortalamaları, 45±15.7) enzim bağlı immunabsorban deneyi (Elisa) ile IgG ve IgM antifosfolipid antikor düzeyleri saptandı.

Antifosfolipid antikor düzeyleri ile sarkoidoz hastalığı arasında anlamlı derecede bir ilişki saptanmadı. Ancak cilt lezyonları ve eritema nodosumu bulunan 26 sarkoidoz hastasının 4'nde IgG ve/veya IgM antifosfolipid antikor düzeyleri yüksek bulundu.

Bu preliminer çalışma, sarkoidozda cilt tutulumu bulunan olgularla, antifosfolipid antikor pozitifliği arasındaki ilişkinin aydınlatılması için geniş çapta çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chusid EL and Siltbach LE. Sarkoidosis of the pleura. Ann Intern Med 1974; 81: 190-194.
2. Danielle RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. Ann Intern Med 1980; 92: 406-416.
3. Schneider RM, Worsley A, Lichtman S, Meyer RJ. Sarcoidosis with immune hemolytic anemia and thrombocytopenia: humoral aberrations responding to steroids or splenectomy. Mt Sinai J Med 1982; 49: 115-120.
4. Oresker I, Siltzbach LE. Changes in rheumatoid factor I activity during the course of sarcoidosis. Am J Med 1968; 44: 60-67.
5. Daniele RP, Downlands DT Jr. Antibodies to T cells in sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1976; 278: 88-100.
6. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anti-phospholipid antibodies. Clin Rheum Dis 1985; 11: 591-609.
7. Jockshin MD, Druzin ML, Goei S, Qamar T, Magid MS, Janovic L et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1985; 313:152.

8. Harris EN. Lupus Sclerosis. A possible pathogenetic role of. Ann Rheum Dis 1985; 49: 281.
 9. Cohen AJ, Philips TM, Kessler CM. Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986; 104: 175-180.
 10. Much J, Herbst KD, Rapaport SI: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. Ann Intern Med 1980; 92: 1569.
 11. Levine SR, Welch KM. The spectrum of neurologic disease associated with anticoagulants and anticardiolipin antibodies. Arch Neurol 1987; 44: 876-883.
 12. Hughes GRV. Thrombosis, abortion cerebral disease and the lupus anticoagulant Br Med J 1983; 287: 1088-1089.
 13. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol,1985; 285-286.
 14. Mosher DB, Fitzpatrick TB,Ortonne JP: Abnormalities of pigmentation. In. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Woff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in General Medicine: Textbook and 2nd ed New York: Mc Graw Hill 1979; 586-629.
 15. Scully MR, Mark EJ. Case Repord of the Massachusetts General Hospital. N Eng J Med 1990; 754-769.
 16. Klok AM, Geertzen R, Rothova A, Baarsma GS, Kiyistra A. Current Eye Res 1992; 11: 203-213.
 17. Ina Y, Yamamoto M, Takada K. Antiphospholipid antibodies in patients with sarcoidosis. Sarcoidosis 1990; 7: 161.
 18. Ina Y, Takada K, Yamamoto M, Sato T, Ito S, Sato S. Antiphospholipid Antibodies. A prognostic factor in Sarcoidosis. Chest 1994; 105: 1179-1183.
 19. Gedalia A, Malino YF, Garcio CO, Doggett S, Espinoza LR, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies in childhood rheumatic disorders. Lupus 1998; 7: 556-553.
-

- *Anahtar Kelimeler:* Sarkoidoz, Antifosfolipid Antikorlar. *Key Words:* Sarcoidosis, Antiphospholipid Antibodies; *Alındığı Tarih:* 13 Nisan 1999; Uz. Dr. Sevtap Sipahi, Uz. Dr. Muammer Bilir, Doç. Dr. Halil Yanardağ, Doç. Dr. Tülin Çağatay: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bronkopnomoloji Bilim Dalı; Dr. Fatma Özbakır: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı. *Yazışma Adresi (Address):* Dr. S. Sipahi, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bronkopnomoloji Bilim Dalı, 34303, İstanbul.