

ANKILOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SERUM IL-8 DÜZEYİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Yasemin TURAN¹, Serpil BAL², Serpil KARAYAGİZ², Alev GÜRGAN²

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) başlıca sakroiliak eklem ve lomber omurga olmak üzere aksiyel iskelet tutulumu ile giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinden sitokinlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amaçlarını AS'li hastalarda serum IL-8 düzeylerinin belirlenmesi ve IL-8 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin saptanması oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik değerlendirilmelerinde BASDAI, BASFİ, BASMİ ve Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) indeksleri kullanıldı. ELISA yöntemi ile serum IL-8 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş ve hastalık süreleri sırasıyla 35,4±10,8 yıl ve 75±97,1 ay olarak saptandı. Serum IL-8 düzeyleri ortalama 67,3±22,9 pg/mL olarak ölçüldü. Serum IL-8 düzeyinin diğer klinik ve laboratuvar parametreler ile karşılaştırılmasında, sadece C-reaktif protein düzeyi (P=0,048) ve BASDAI (P=0,005) ile anlamlı ilişki gösterdiği gözlemlendi.

Sonuç: BASDAI ve CRP AS'li hastaların klinik aktivitelerini değerlendirmede kullanılan iki önemli parametredir. Bu çalışmada saptanan serum IL-8 ile BASDAI ve CRP arasındaki ilişki serum IL-8 düzeylerinin hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilecek objektif bir belirteç olduğunu gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, hastalık aktivitesi, interlökin-8

Correlation Between Serum IL-8 Levels and Disease Activity in Patients With Ankylosing Spondylitis

SUMMARY

Objective: Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disorder of the axial skeleton, affecting mainly the sacroiliac joints and the lumbar spine. Cytokines are believed to be responsible for the pathogenesis of the disease. The aims of this study were to determine serum interleukin-8 (IL-8) levels in AS patients and also to determine the relationship between these levels and disease activity.

Materials and Methods: Twenty-eight patients with a diagnosis of AS according to the modified New York criteria were included in this study. BASDAI, BASFI, BASMI and Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) indexes were used for clinical evaluation of the patients. Serum IL-8 levels were measured by ELISA.

Results: The mean age and disease duration of the patients were 35.4(10.8) years and 75(97.1) months respectively. The mean serum IL-8 level was 67.3(22.9) pg/mL. Among the evaluated clinical and laboratory parameters a significant correlation was observed only between serum IL-8 levels and CRP (p=0,048) and also BASDAI (P=0,005).

Conclusion: BASDAI and CRP are two important clinical parameters which are used in the evaluation of disease activity in AS patients. Finding a significant relationship between serum IL-8 level and these two parameters may indicate that serum IL-8 level could be used as an objective marker to monitor the disease activity in AS patients.

Key words: Ankylosing spondylitis, disease activity, interleukin-8

Ankilozan Spondilit (AS) özellikle sakroiliak eklemler ve aksiyel iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹. Ankilozan spondilit patogenezinden otoimmün ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bazı sitokinlerin immunopatogenezde önemli rol oynadıklarını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır²⁻⁵.

İnterlökin-8 (IL-8) inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almakta ve akut inflamasyon bölgesine lökositleri çekebilme yeteneğine sahip olan bir kemokin olarak bilinmektedir⁶⁻⁹.

Spondiloartropati hastalarında serum interlökin-8 (IL-8) düzeyi ile hastalık aktivitesinin klinik parametreleri ile olan ilişkisini gösteren bir çalışma olmakla birlikte⁴ AS hastalarında benzer bir çalışmaya rastlamadık. Bu sebeple bu çalışmada, AS

hastalarında bir pro-inflamatuvar sitokin olan serum IL-8 düzeyini ölçmek ve hastalığın klinik parametreleri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya modifiye New York kriterlerini¹⁰ karşılayan 28 AS hastası (23 erkek) dahil edildi. Malignitesi olan, akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, gebeler, sistemik enflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik verileri kaydedildi. Visüel analog skala ile istirahat ağrı şiddeti (VAS; 0-10cm), doktorun ve hastanın global değerlendirmesi (VAS;0-10cm) ölçüldü. Hastalık süresi (ay) ve sabah tutukluğu süresi (dakika) kaydedildi. Hastalık

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

Tablo 1. Ankilozan spondilit hastalarının bazı klinik ve laboratuvar özellikleri

	Ortalama(SS)	En düşük-en yüksek değer
Yaş [yıl]	35,4 (10,8)	40,8-130,3
Hastalık süresi [ay]	75 (97,1)	4-360
Sabah tutukluğu süresi [dakika]	90,5 (110,5)	0-300
VAS-ağrı [cm]	5,6 (2,6)	1-10
VAS-doktorun global değerlendirmesi [cm]	5,2 (2,5)	1-10
VAS-hastanın global değerlendirmesi [cm]	5,6 (2,6)	1-10
BASDAI	3,8 (1,9)	0-7,5
BASFI	3,6 (2,3)	0-8,8
BASMI	4,2 (1,3)	3-9
MASES	4,5 (3,9)	0-12
İnterlökin-8 düzeyi [pg/mL]	67,3 (22,9)	40,8-130,3
CRP düzeyi [mg/dL]	20,9 (20,8)	2-87,2
ESH [mm/saat]	39,7 (22,4)	6-95

BASDAI;Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, BASFI:Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks, BASMI:Bath Ankilozan Spondilit Metrolojik İndeks MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, SS:Standart sapma

aktivitesi, BASDAI ölçütü^{11,12}, fonksiyonel değerlendirme BASFI ölçütü^{13,14}, metrolojik ölçümler için BASMI¹⁵ kullanıldı.

Entesis tutulumunun değerlendirilmesi Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) ile yapıldı. Bu indekse göre 13 farklı entesis bölgesi palpasyon yöntemi ile değerlendirilir. Bu entesis bölgeleri; 1.kostokondral eklemler, 7. kostakondral eklemler, spina iliaka posterior süperior, spina iliaka anterior süperior, iliak krestler, 5. lomber spinöz proses ve Achilles tendonlarıdır. Toplam skor 0-13 arasındadır¹⁶.

Laboratuvar incelemede eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi not edildi. Serum IL-8 düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Sitokin ölçüm yöntemi: Hastaların kanları toplandı. Serumları ayrıldı ve hemen buzlu bir kaba alındı. Serumlar daha sonra -20 derece olan dondurucu içinde bekletildi. Sekiz saat içinde sandwich ELISA yöntemi ile IL-8 düzeyi ölçüldü ve pg/mL olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 11 programı kullanıldı. Demografik veriler için deskriptif analiz ve IL-8 düzeyinin klinik parametrelerle karşılaştırılması verilerin normal dağılım göstermesi nedeniyle Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaş ve hastalık süreleri sırasıyla 35,4±10,8 yıl ve 75±97,1 ay olarak saptandı. Hastalık süresi ortalaması 75 ±97,1 ay, sabah tutukluğu süresi ise ortalama 90,5 ±110,5 dakika olarak bulundu. Hastalık aktivitesi ortalama değeri 3,8±1,9, BASFI ortalama değeri 3,6±2,3, BASMI ortalama değeri 4,2±1,3 olarak hesaplandı. MASES ortalama değeri ise 4,5±3,9 idi. Serum IL-8 düzeyleri ortalama 67,3±22,9 pg/mL olarak ölçüldü. Çalışmaya katılan hastaların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Serum IL-8 düzeyinin diğer klinik ve laboratuvar

parametreler ile karşılaştırılmasında, sadece CRP (P=0,048) ve BASDAI (P=0,005) ile anlamlı ilişki gösterdiği gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Ankilozan spondilit hastalarında serum IL-8 düzeyinin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi

		Serum IL-8 Düzeyi (pg/mL)
Hastalık Süresi	r	-0.016
	p	0.934
VAS ağrı	r	0.114
	p	0.564
VAS doktor	r	0.185
	p	0.345
VAS hasta	r	-0.124
	p	0.528
Sabah tutukluğu	r	0.189
	p	0.334
BASDAI	r	0.514
	p	0.005*
BASFI	r	0.277
	p	0.153
BASMI	r	0.237
	p	0.225
ESH	r	0.089
	p	0.678
CRP	r	0.407
	p	0.048*

TARTIŞMA

Ankilozan spondilit hastalığının patogenezi günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir¹⁷. Birçok proinflatuvar sitokin patogeneze rolü olduğu gösterilmiştir. IL 8'de proinflatuvar bir sitokindir ve inflamasyon bölgesine lökosit toplanmasına sebep olmaktadır⁹. Spondiloartropati hastalarında yapılan bir çalışmada artmış IL-8 dirençli bakteriyel antijenlerin bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür⁴. Ankilozan spondilit hastalığının etyopatogenezinde de bakteriyel antijenlerin rolü daha önce gösterilmiştir¹⁸. Bu sebeple AS hastalığı ile IL-8 ilişkisi bu antijenlere bağlı olabileceği düşünülebilir.

Sonel ve ark.ları spodiloartropatili hastalarda IL-8 ve diğer sitokinlerin değerlerini ölçmüşlerdir. Hastalık aktivitesi yüksek olanlarda IL-8 düzeyinin de yüksek olduğunu görmüşlerdir. Yine aynı yazarlar spodiloartropatili hastalarının klinik takibinde IL-8'in kullanılabileceğini vurgulamışlardır⁴. Ancak sadece AS hastalarında yapılmış benzer bir ilişki bulunmamaktadır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü kontrol grubunun olmamasıdır. Bu konuda yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonucuna göre IL-8'in günümüzde hastalık aktivitesini takip ettiğimiz iki parametre (CRP, BASDAI) ile ilişkili olması bu sitokinin AS hastalarının klinik takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sitokin ile hastalık takibinin kısıtlayıcı yönü bu ölçümün ESH ve CRP ölçümüne oranla daha pahalı olmasıdır. Bunun yanı sıra AS'li hastalarda yapılan bir çalışmada periferik artriti olsun veya olmasın hastalık aktivitesini göstermede ESH ve CRP'nin tam yeterli olmadığını vurgulanmıştır¹⁹. Yani hastalık aktivitesini takip etmek için yeni biyomarkırlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda IL-8 düzeyi ile hastalık süresi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçümler ve entesit indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hastalık süresi, fonksiyonel durum ve metrolojik ölçüm değerleri ile bir ilişki olmaması IL-8 düzeyinin hastalığın kronikleşmesi ile ilgili olmadığını göstermektedir. Aslında metrolojik ölçümlerin kötüleşmesi de hastalığın kronikleşmesi ile artmaktadır. Dorenbosch ve arkadaşları MASES ile AS hastalık aktivitesi indeksi arasında anlamlı ilişki olduğunu vurgulamışlardır²⁰. Çalışmamızda, entesit sayısı ile IL-8 düzeyi arasında anlamlı ilişkinin olmaması hastalarımızın toplam entesit skorunun düşük olmasına bağlanabilir (ortalama 4,5, SS:3,9).

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmamasıdır. Bu konu üzerine yapılacak daha fazla hasta sayısı olan ve kontrol grubunun bulunduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; AS hastalarının hastalık aktivitesini takip etmekte kullandığımız iki önemli parametre olan BASDAI ve CRP ile IL-8 arasındaki anlamlı ilişki, bize serum IL-8 düzeyinin AS hastalığının klinik aktivitesini takip etmek için kullanılabilecek bir biyomarkır olabileceğini gösterebilir. Ancak hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile bu görüş desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Spondyloarthropathies: Ankylosing spondylitis. Kelley's textbook of rheumatology, seventh edition, Harris ED (ed), Elsevier, Philadelphia, 2005 : 1125-42.
2. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioğlu E, Yorgancıoğlu R. Comparison of serum IL-1 β , IL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2007; 26: 211-5.
3. Gratacos J, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, Molina R, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol 1994; 33(10): 927-31.
4. Sonel B, Tutkak H, Düzgün N. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. Joint Bone Spine 2002; 69: 463-7.
5. Toussiot E, Lafforgue P, Boucraut J, Despieds P, Schina A, Bernard D, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondyloarthropathies. Rheumatol Int 1994; 13(5): 175-80.
6. Kumar V. Basic pathology. 5th edition: W.B. Saunders, Philadelphia, 1995: 25-40.
7. Roitt I, Brosstoff J, Male D. Immunology. Fourth edition: Mosby, London: 1998.
8. Lin E, Calvono E, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery 2000; 127(2):117-26.
9. Rot A. Endothelial cell binding of NAPI/IL-8: Role in neutrophil migration. Immunol Today 1992; 51: 236-65.
10. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for the modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 3618.
11. Garrett SL, Jenkinson TR, Kennedy LG, Kennedy LG, Whitelock HC, Gaisford P, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. J Rheumatol 1994; 21: 2286-91.
12. Akkoç Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazlı Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. Rheumatol Int 2005; 25(4): 280-4.
13. Calin A, Garrett SL, Whitelock HC, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). J Rheumatol 1994; 21:2281-5.
14. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. Clin Rheumatol 2005; 24(1): 41-7.
15. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H C, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The bath AS metrology index. J Rheumatol 1994; 21: 1694-8.
16. Dorenbosch LH, Spoorenberg A, Van Tubergen A. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62:127-32.
17. van der Linden S, van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12(4): 263-8.
18. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella--the evidence. Clin Rheumatol. 2007; 26(6): 858-64.
19. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E,

- Dougados M. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1999; 26(4): 980-4.
20. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62(2):127-32.

YAZIŞMA ADRESİ

*Yrd. Doç.Dr. Yasemin TURAN
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik
Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, AYDIN*

*Telefon : 0232 4441256
E-Posta : dryaseminturan@gmail.com*

*Geliş Tarihi : 17.08.2008
Kabul Tarihi : 15.09.2008*