

Romatoid Artrit'te Serum İmmunoglobulin Düzeyleri: IgA Aktivite Kriteri mi?

Dr. Süleyman Büyükberber*, Dr. Murat Turgay**, Dr. Gülay Kınıklı**, Dr. Güner Tokgöz**

Romatoid Artrit'te (RA), immün regülatuar mekanizmalarda bozukluk sonucu B lenfositlerde hiperaktivasyon ve aşırı miktarda immünoglobulin (Ig) yapımı vardır. Özellikle IgG ve IgA serum düzeylerinde artış birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada biz, RA'lı hastalarda hem aktif hem de remisyon dönemlerinde immünoglobulin düzeylerini ölçerek, özellikle serum IgA konsantrasyonunun aktivite kriteri olup olmayacağını, ek olarak geniş bir RA serisinde selektif IgA yetmezliğinin oranını ve bunların diğer laboratuvar ve klinik parametreleriyle korelasyonunu araştırdık.

RA'lı hasta gruplarından elde ettiğimiz sonuçlarla RA'da; 1) Aktivasyon döneminde görülen poliklonal hipergamaglobulineminin remisyon döneminde görülmediğini, 2) IgA artışının RA için güçlü, IgG artışının ise daha zayıf bir aktivite kriteri olarak kabul edilebileceğini tespit ettik. Ayrıca normal populasyonda %0.25 ile %0.03 oranında bildirilen selektif IgA eksikliği bizim RA'lı hasta grubumuzda hiçbir hastada mevcut değildi.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, İmmünoglobulin A (IgA), İmmünoglobulin G (IgG)

Serum immunoglobulin levels in rheumatoid arthritis: Is IgA level an activity criterion?

As a consequence of impaired immune regulatory mechanisms there is a hyperactivity of B lymphocytes and excessive immunoglobulin production in rheumatoid arthritis (RA). Elevated levels of IgG and IgA are shown in several studies. In this study, we measured the immunoglobulin levels of the patients with RA 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 RA patients and correlation of these findings with other laboratory and clinical parameters.

The findings from these patients with RA suggest that: 1) Polyclonal hypergamaglobulinemia, which is seen in activation periods, is not seen in remission periods. 2) Elevation IgA levels seems to be a strong and elevation of IgG is a weak indicator for activity of RA. Also, the selective IgA deficiency, that is seen in 0.025% to 0.03% of the normal population, was not present our RA patient group.

Key Words: Rheumatoid Arthritis (RA), Immunoglobulin A (IgA), Immunoglobulin G (IgG)

RA, primer olarak eklemleri tutarak simetrik poliartropatiye yolaçan, aktivasyon ve remisyonlarla seyreden kronik, sistemik bir konnektif doku hastalığıdır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi dolaşımdaki

immünoglobulin salgılayan hücrelerin ölçümü ile invivo B hücre aktivasyonu RA'da da gösterilmiştir(1,2). Zaten serum ve sinoviyal sıvıda sıklıkla artmış bulunan immün kompleksler ve romatoid faktörler de bunu desteklemektedir.

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoji Bilim Dalı

Birçok otoimmün hastalıkta da geçerli olan poliklonal B hücre aktivasyonunun patogeneğinde altta yatan primer defekt bilinmemektedir. Son çalışmalarda sitokinlerin normal B hücre fonksiyonlarını regüle ettiği ve bu aktivasyonla ilgili olabilecekleri bildirilmektedir(3).

RA'da özellikle IgG ve IgA serum düzeylerinde artış birçok çalışmada gösterilmiştir. IgM de artış daha az bildirilmiştir(4,5). RA'da artmış IgA düzeyinin akut faz cevabı olarak değerlendirilebileceği, diğer akut faz reaktanları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(6). Yine selektif IgA eksikliğinin ortaya çıkışı ile özellikle RA'da hastalığın aktivitesinde belirgin iyileşme olduğu olgular sunulmuştur(7,8). 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, RA'lı hastalarda hem aktif, hem de remisyon dönemlerinde, immunoglobulin düzeylerini ölçerek, özellikle serum IgA konsantrasyonunun aktivite kriteri olup olmayacağını, ek olarak geniş bir RA serisinde selektif IgA yetmezliğinin oranını ve bunların diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle korelasyonunu araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Hastalar

Çalışmamızda 1992-1994 Mart süresi içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı kliniğine başvuran, ARA'nın 1987 de düzenlediği kriterlere göre RA tanısı almış, aktivasyon yada remisyonunda olan hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu çalışma grubu olarak alındı.

RA'lı hastaların 90'ı aktif olup bunların 27'si takiplerinde remisyon girerek aynı şekilde remisyonunda olan gruba da dahil edildi. Yani 27 RA'lı hastanın hem aktivasyon hem de remisyon verileri elde edilebildi. Altmışüç hastada ise remisyon verileri elde edilemedi. RA'lı 39 hasta remisyonunda olup bunların 27'si aktif grupta da

yer almaktaydı. Remisyonunda olan 12 hastada ise yine aktivasyon dönemleri yakalanamadığı için sadece remisyon verileri elde edilebildi.

Aktif RA'lı hasta grubundaki 90 hastanın 69'u kadın (%76.7), 21'i erkekti (%23.3). Hastaların yaşları 18-75 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 46.84 ± 13.23 yıl idi. Hastalık süreleri 59.10 ± 70.63 ay olarak tespit edildi. Bu hasta grubundaki 74 hastanın romatoid faktörü pozitif (%82.2) ve 16 hastanın negatif (%17.8).

Remisyonunda olan RA'lı hasta grubundaki 39 hastanın 32'si kadın (%82), 7'si erkekti (%18). Bu gruptaki hastaların yaşları 18-72 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 43.77 ± 13.39 yıl idi. Bu grubun hastalık süreleri 50.97 ± 40.20 ay olarak tespit edildi.

Kontrol grubu 56'sı kadın (%80) ve 14'ü erkek (%20) olmak üzere toplam 70 sağlıklı bireyden oluştu. Bu grubun yaşları da 29-65 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 46.10 ± 8.91 idi

Metod

Çalışmada aktif RA'lı ve remisyonunda RA'lı toplam iki grup hastada total serum IgA(g/L), IgG(g/L), IgM(g/L) düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızları(mm/1.saat), RF(İÜ/ml), CRP(mg/L), protein elektroforezi(%), ANA, anti-ds DNA(İÜ/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

Tablo 1. Aktif RA'lı hastaların istatistiksel sonuçları

	N	Ortalama	Median	SS
Yaş	90	46.84	49.00	13.23
Süre	90	59.10	36.00	70.63
Htc	90	33.70	33.80	6.00
Sedim	90	85.64	83.00	30.04
CRP	90	82.32	48.00	46.68
RF	90	444.40	320.00	591.80
ANA	90	0.34	0.00	0.82
Anti-ds DNA	90	2.57	2.10	2.23
C3	89	0.90	0.87	0.31
C4	89	0.31	0.30	0.13
IgG	90	19.11	18.40	6.62
IgM	90	2.52	2.18	1.38
IgA	90	3.78	3.54	1.69
Albumin	73	49.85	50.00	8.81
Alfa1 Globulin	73	4.02	3.60	3.68
Alfa2 Globulin	73	12.99	13.00	3.29
Beta Globulin	73	12.64	12.50	2.16
Gama Globulin	73	20.64	19.70	7.24

Tablo 2. Remisyonda RA'lı hastaların istatistiksel sonuçları

	N	Ortalama	Median	SS
Yaş	39	43.77	43.00	13.39
Süre	39	50.97	36.00	40.20
Htc	39	35.32	36.00	4.99
Sedim	39	25.41	20.00	13.80
CRP	39	21.98	12.00	28.39
RF	39	93.10	40.00	127.9
ANA	39	0.20	0.00	0.52
Anti-ds DNA	39	1.83	1.60	1.28
C3	38	0.79	0.79	0.22
C4	38	0.25	0.25	0.09
IgG	39	16.60	15.60	6.06
IgM	39	2.25	1.82	1.13
IgA	39	2.78	2.40	1.42
Albumin	31	57.51	59.00	7.23
Alfa1 Globulin	31	2.71	2.60	0.89
Alfa2 Globulin	31	10.71	11.40	2.72
Beta Globulin	31	11.64	12.00	2.17
Gama Globulin	31	16.97	15.60	7.91

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 RA'lı hasta grubundaki 90 hastanın yaş, hastalık süresi, serum IgA, IgG, IgM düzeyleri, sedimentasyon hızı, Htc, CRP, RF, ANA, Anti-ds DNA, C3, C4, albumin, alfa1 globulin, alfa2 globulin, beta globulin, gama globulin düzeyleri Tablo 1'de, remisyonda olan RA'lı hasta

grubundaki 39 hastanın aynı değerleri ise Tablo 2'de görülmektedir.

Aktif RA'lı hasta grubu, remisyonda olan RA'lı hasta grubuyla karşılaştırıldığında, yaşlar, hastalık süreleri, hematokrit, ANA ve IgM düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Buna karşılık özellikle sedimentasyon hızı ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), RF ($p<0.001$), IgA ($p<0.001$), alfa2 globulin ($p<0.001$) olmak üzere gama globulin ($p<0.05$), alfa1 globulin ($p<0.01$), IgG ($p<0.05$), C3 ($p<0.05$), C4 ($p<0.05$) ve anti-ds DNA ($p<0.05$) düzeyleri aktif RA'lı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 3). Albumin değerleri ise aktif grupta belirgin düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 3. Aktif ve remisyonda olan RA'lı hasta gruplarının immünoglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	SS	p
Aktif RA IgG	90	19.11	6.62	
Remisyon RA IgG	39	16.60	6.07	<0.05
Aktif RA IgM	90	2.52	1.38	
Remisyon RA IgM	39	2.25	1.13	>0.05
Aktif RA IgA	90	3.78	0.69	
Remisyon RA IgA	39	2.79	1.42	<0.001

Aktif RA'lı hasta grubu, kontrol grubu verileriyle (Tablo 4) karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet olarak gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Ancak çok belirgin olmak üzere IgG, IgM ve IgA düzeyleri aktif RA'lı hasta grubunda yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo 4. Kontrol grubu istatistiksel sonuçları

	N	Ortalama	Median	SS
Yaş (yıl)	70	46.10	46.50	8.91
IgG	70	15.04	14.35	3.14
IgM	70	1.77	1.66	0.84
IgA	70	2.45	2.39	0.94

Tablo 5. Aktif RA'lı hasta grubuyla kontrol grubunun immünoglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	SS	p
Aktif RA IgG	90	19.11	6.62	
Kontrol IgG	70	15.04	3.14	$p<0.001$
Aktif RA IgM	90	2.52	1.38	
Kontrol IgM	70	1.77	0.84	$p<0.001$
Aktif RA IgA	90	3.78	1.69	
Kontrol IgA	70	2.45	0.94	$p<0.001$

Remisyonda olan RA'lı hasta grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet olarak gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Sadece IgM düzeyleri remisyonda olan RA'lı hasta grubunda anlamlı yüksekti ($p<0.05$). IgG ve IgA düzeyleri ise her iki grup arasında farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Remisyonda olan RA'lı hasta grubuyla kontrol grubunun immünooglobulin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	SS	p
Remisyon RA IgG	39	16.60	6.07	$p>0.05$
Kontrol IgG	70	15.04	3.14	
Remisyon RA IgM	39	2.25	1.13	$p<0.05$
Kontrol IgM	70	1.77	0.84	
Remisyon RA IgA	39	2.79	1.42	$p>0.05$
Kontrol IgA	70	2.45	0.94	

Aktif RA'lı hasta grubunda IgA ile CRP ($r = 0.398$), sedimentasyon hızı ($r = 0.304$) ve IgG ($r = 0.403$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Remisyonda olan RA'lı hasta grubunda ise IgA ile IgG ($r = 0.394$) ve C3 ($r = 0.346$) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

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

Aktif ve remisyonda olan RA'lı hastaların hiçbirinde selektif IgA eksikliği mevcut değildi. Kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde IgA 0.5 g/L altında değildi.

Aktif RA'lı 90 hastadan 18'inde (%20), IgA düzeyi 5 g/L üzerinde bulundu. Bunların tümünde immünooglobulin düzeyleri ve protein elektroforezleri poliklonal hipergamaglobulinemi ile uyumluydu. Remisyonda olan RA'lı 39 hastadan 3'ünde (%7.69), IgA düzeyi 5 g/L üzerinde bulundu. Bunların immünooglobulin düzeyleri ve protein elektroforezleri de poliklonal hipergamaglobulinemi ile uyumluydu.

IgA düzeyi 5 g/L üzerinde olan RA'lı hastalar yaş, hastalık süresi, RF pozitifliği, diğer laboratuvar parametreleri, klinik özellikleri ve ekstra artiküler tutulumları açısından kendi genel gruplarından anlamlı farklılık göstermediler ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, RA'lı geniş bir vaka serisinde, aktivasyon ve remisyon dönemlerinde serum IgA düzeylerini ölçerek, bu düzeylerin hastalık aktivitesinin tayinindeki önemini ve diğer aktivasyon göstergeleriyle korelasyonu araştırdık.

Sanders ve arkadaşları RA'da artmış IgA düzeyinin akut faz cevabı olarak değerlendirilebileceğini, diğer akut faz reaktanları ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir(6). Bizim çalışmamızda da aktif RA'lı hasta grubunun remisyonda olan RA'lı hasta grubuyla karşılaştırılmasıyla, aktivasyon belirleyicisi olarak iyi bilinen, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, RF, alfa2 globulin'in yükseldiği, albuminin ise düştüğü teyid edildi. Bunun yanısıra anti-ds DNA, C3, C4, gama globulin ve alfa1 globulin düzeylerinin de aktivasyonda arttığı gösterildi. Aktif RA'lı hasta grubu, remisyonda olan RA'lı hasta grubuyla karşılaştırıldığında, IgA yüksekliği, remisyon grubuna göre oldukça anlamlıydı. IgG düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, IgM düzeyleri farklı bulunmadı. Bu verilerle RA'da; 1) Aktivasyon döneminde görülen poliklonal hipergamaglobulineminin remisyon döneminde görülmediği, 2) IgA düzeyinin RA için güçlü bir aktivite kriteri olabileceği sonucuna varıldı. IgG ise daha zayıf bir aktivite kriteri olarak kabul edildi.

RA'da aktif dönemde remisyon döneminden farklı olarak IgG ve IgA'nın artışı başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir. Droekes ve arkadaşları invitro hücre kültürü çalışmalarında, aktif RA'lı hastaların periferik kandaki mononükleer hücrelerinin, remisyonda olan RA'lı hastalara ve normal kontrol grubuna oranla daha fazla IgA ve IgG ürettiklerini göstermişlerdir(2). Mody ve arkadaşları 256 RA'lı hastanın %43.3'ünde IgG ve %10.5'inde IgA düzeylerinin yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir(9). Bizim çalışmamızda ise aktif RA'lı 90 hastadan 18'inde (%20), remisyonda olan RA'lı 39 hastadan 3'ünde (%7.69), IgA düzeyi 5 g/L üzerinde bulundu. Bunların immünooglobulin düzeyleri ve protein elektroforezleri poliklonal hipergamaglobulinemi ile uyumluydu.

RA'da monoklonal paraproteinemilerin prevalansı artmıştır ancak lenforetiküler

malignitelerin mortalite hızına katkısı oldukça azdır. IgA paraproteinemilerinde, risk diğerlerinden daha fazladır(10). Kelly ve arkadaşları 23 RA'lı hastayı 6 yıl izledikleri çalışmalarında 6 vakada IgA, 11 vakada IgG, 2 vakada IgM şeklinde monoklonal ve 2 vakada IgG+IgM şeklinde biklonal olmak üzere, toplam 21 hastada immünglobulinlerde artış tespit edildiğini ve ortalama 4 yıl sonra 5 hastada myeloma (3'ü IgA myeloması), 2 hastada NHL ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bunun monoklonal B hücre proliferasyonuna bağlı olduğunu ve RA'lı hastaların bu anlamda yüksek risk grubunu oluşturduklarını bildirmektedirler(11). Ancak bizim hastalarımızın hepsinde poliklonal artış mevcuttu ve bu çalışmaya göre daha kısa süren takibimizde de böyle bir geçişi gözlemedik.

Kim ve arkadaşları 118 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada özellikle seropozitif, aktif hastalarda, remisyonda olan hastalara oranla, serum ve sinoviyal sıvıda IgA ve IgM düzeylerini artmış olarak bildirmişlerdir(12). RA'lı 191 hastada yüksek IgA düzeyi ile hastalık aktivitesi, klinik ve biyolojik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada, hastaların %15.2'sinde IgA düzeyleri yüksek bildirilmiştir. Makroskopik hematüri, unilateral sakroileitis ve DİF eklemlerde artrit semptomlarının, IgA düzeyleri yüksek bulunan bu hastalarda, ayırıcı bir özellik olacak kadar sık görüldüğü tespit edilmiştir(5). Ancak bizim çalışmamızda IgA düzeyi 5 g/L üzerinde olan RA'lı hastalar yaş, hastalık süresi, RF pozitifliği, diğer laboratuvar parametreleri, klinik özellikleri ve ekstra artiküler tutulumları açısından kendi genel gruplarından anlamlı farklılık göstermediler($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda aktif ve remisyonda olan RA'lı hastalarda selektif IgA eksikliği tespit edilmedi. Oysa Kuştimur ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada, RA'lı 25 hastada sağlıklı kontrol grubuna oranla IgA düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken, selektif IgA eksikliği oranı %4 olarak bildirilmiştir(13). Jokinen ve arkadaşları RA'da invitro immünoglobulin sentezinde yetmezlik nedeninin B hücrelerinin diferansiyasyonundaki bir yetmezliğe bağlı olduğunu bildirmişlerdir(14). RA'da , selektif IgA eksikliğini ortaya çıkışı ile hastalığın aktivitesinde belirgin iyileşme olduğu olgular

sunulmuştur(7,8). RA tedavisinde second-line ilaçlarla ortaya çıkan selektif IgA eksikliğini hastalık aktivitesinde azalma ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir(8). Özellikle altın tuzlarıyla tedavinin IgA düzeylerini düşürdüğü ve IgA düzeyindeki düşme ile hastalık aktivitesindeki azalmanın birliktelik gösterdiğini bildiren çok sayıda kısa rapor ve vaka bildirimleri vardır(15,16). Van Riel ve arkadaşları altın tuzlarıyla tedavi edilen hastalarda 3. aydan itibaren IgA ve IgM düzeylerinin, 12. aydan itibaren de IgG düzeyinin düştüğünü bildirmişlerdir(17). Benzer şekilde Williams ve arkadaşları, D-Penisilamin verilen RA'lı 145 hastayı 5 yıl takip ettiklerini, bu sırada immünoglobulin düzeylerinin %10-30 oranında azaldığını ve toplam 8 hastada selektif IgA eksikliği görüldüğünü bildirmişlerdir(18). Bizim çalışmamızda remisyonda olan RA'lı hastalarda IgA'nın belirgin düşük olması da IgA düşüşü ile iyileşme arasındaki doğru ilişkiyi göstermekle birlikte, hiçbir hastamızda serum IgA düzeyi 0.5 g/L altında değildi. Zaten IgA'nın eksilmesinin bu ilaçların toksik mi yoksa remitif etkisine mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Başka ilaçlarla da yada ilaçsız, hastalık aktivitesini kaybedince IgA ve IgG düzeyleri düşmektedir. Bu çalışmada da çok açık şekilde IgA ve IgG'nin aktivasyon döneminde arttığı gösterilmiştir

Bir başka özellik olarak vaskülitik deri lezyonlarında IgA ve/veya IgG'nin sık olarak tespit edilmesi bu immünoglobulinlerin vasküler hasarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir(19). Ayrıca RA'lı vaskülitli hastalarda dolaşan immün komplekslerin çoğunun IgA ve IgG içerdiği gösterilmiştir(20). Ancak bizim hastalarımızda aşikar vaskülit tablosu mevcut değildi.

KAYNAKLAR

1. Pardo I, Levinson AI. Circulating immünoglobulin secreting cells in rheumatoid arthritis. Clin Immunol Immunopathol 1983; 29: 29-34.
2. Droekes G, Westedt ML, de Rooy-Dijk HH, Daha MR, de Vries E, Cats A. Spontaneous immunoglobulin synthesis by peripheral mononuclear cells in active rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1986; 6(6): 263-68.
3. Kishimoto T. Factors affecting B cell growth and differentiation. Ann Rev Immunol 1985; 3: 133-46.

4. Veys EM, Gabriel PA, Coigne E, Mielants H. Rheumatoid factor and serum IgG, IgM and IgA levels in rheumatoid arthritis with vasculitis. *Scand J Rheumatol* 1976; 5(1): 1-6.
5. Jorgensen C, Anaya JM, Cognot C, Sany J. Rheumatoid arthritis associated with high levels of immunoglobulin a: clinical and biological characteristics. *Clin Exp Rheumatol (Italy)* 1992; 10(6):571-75
6. 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: 273-76.
7. Delamere JP, Grindulis KA, Farr M. Effects of rheumatoid activity of drug-induced changes in serum immunoglobulins, particularly selective IgA deficiency. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 231.
8. Johns P, Felix-Davies DD, Hawkins CF, et al. IgA deficiency in patients with rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine or gold. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 289.
9. Mody GM, Meyers OL, Reinach SG. Prevalence biochemical and immunological abnormalities in rheumatoid arthritis. *S Afr Med J* 1991; 79(3): 123-26.
10. Kelly CA. Paraproteins in rheumatoid arthritis and related disorders. *Int J Clin Lab Res* 1992; 21(4): 288-91.
11. Kelly CA, Baird G, Foster H, Hosker H, Griffiths I. Prognostic significance of paraproteinemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(5): 290-94.
12. Kim NH, Yang KH, Yang IH. Clinical significance of the immunological tests in rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J* 1989; 30(1): 23-29.
13. Kuştimur S, Gülmezoğlu E. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritli hastalarda selektif IgA eksikliği. *Mikrobiyol Bul* 1985; 19(4): 190-99.
14. Jokinen I, Poikonen K, Möttönen T, et al. Analysis of impaired in vitro immunoglobulin synthesis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 507-11.
15. Ferraccioli GF, Nervetti A, Mercadanti M, Cavalieri F. Serum IgA levels and ANA behaviour in rheumatoid patients with and without toxicity to remission-inducing drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4(3): 217-20.
16. Ostuni PA, Simioni M, Marson P, Travaglia P, Volante D, Gambari PF. Serum IgA and gold toxicity in rheumatoid arthritis: lack of predicting value. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4(4): 359-62.
17. Van Riel PL, van de Putte LB, Gribnau FW, de Waal RM. Serum IgA and gold-induced toxic effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1984; 144(7):1401-1403
18. Williams A, Scott DL, Greenwood A, Huskisson EC. The clinical value of measuring immunoglobulins when assessing penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1988; 7(3): 347-53.
19. Westedt ML, Meijer CJLM, Vermeer BJ, et al. Rheumatoid arthritis. The clinical significance of histo- and immunopathological abnormalities in normal skin. *J Rheumatol* 1984;11: 448-53.
20. Kauffman RH, Herrman WA, Meijer CJLM, et al. Circulating and tissue bound immune complexes in allergic vasculitis: relationship between immunoglobulin class and clinical features. *Clin Exp Immunol* 1980; 41: 459-70.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.B.D
Turgut Özal Tıp Merkezi
Malatya