

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Humoral İmmunitenin İncelenmesi

İlay OKTAY*
Faruk MEMİK**
Osman MANAVOĞLU***

ÖZET

32 kronik karaciğer hastasında ve 8 kişilik kontrol grubunda humoral immunitenin değişiklikleri incelendi. Romatoid faktör kronik persistan hepatitli hastalarda anlamlı olarak pozitif idi. IgG ve IgA'nın sirotikler ve kronik aktif hepatitli hastalarda anlamlı olarak arttığı bulundu, fakat IgM sadece sirotiklerde artmıştı. IgA'nın alkolik karaciğer hastalığında anlamlı artmamasına rağmen IgA/IgM oranı kontroller ile karşılaştırıldığında alkolik karaciğer hastalığı olanlarda bu oranın çok anlamlı arttığı bulundu. Komplemanlardan C₄'ün kronik persistan hepatitte azaldığı ve LE hücreleri ve ANA pozitifliğinde istatistiksel bir anlamlılık olmadığı bulundu.

SUMMARY

Investigation of the Humoral Immunity in Chronic Liver Diseases

The changes in the humoral immunity has been investigated in 32 chronic liver disease patients and 8 controls. Rheumatoid factor was significantly positive in chronic persistent hepatitis. IgG and IgA were found to be significantly increased in cirrhotics and chronic active hepatitis patients, but IgM was increased only in cirrhotics. Though IgA levels were not elevated in alcoholic liver disease; IgA/IgM ratio was significantly elevated in alcoholic liver disease patients in comparison with control group. Also C₄ have been found to be decreased in persistent hepatitis patients and there were no statistical positivity in LE cells and ANA values.

Kronik karaciğer hastalarında immun mekanizmada değişiklik olduğu açıktır. Bu değişikliklerin saptanması kronik karaciğer hastalıklarında tanıya, tedavi seçi-

* Dr.; Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı.

** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

*** Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

mine, hastalığın takibine çok katkıda bulunmuştur¹⁻⁴.

HBsAg'nin negatif bulunduğu kronik aktif hepatitte LE hücresi ve ANA pozitif bulunması, IgG nin çok yüksek olması otoimmün mekanizmaya ağırlık kazandırmış, immünsüpressif tedaviye yol gösterici olmuştur. Fakat HBsAg pozitif kronik aktif hepatitte immunolojik değişiklikler ile ilgili çalışmalar tam olarak açığa kavuşmamış, immünsüpressif veya immunostimulan tedavi konusunda kararsız kalmıştır^{1,3,5-7}.

Bunun yanında alkolik sirozda IgA yüksek saptanmakta, primer biliyer sirozda IgM yüksek saptanmakta fakat bunların teşhiste ne gibi değeri olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamaktadır^{4,8}.

Immunolojik çalışmalar sonucunda kronik karaciğer hastalıklarında immun komplekslerin varlığı gösterilmiş fakat kronik karaciğer hastalıklarındaki kompleman düzeylerindeki değişiklikler tam açıklığa kavuşmamıştır^{1,9}.

Tüm bu nedenlerle kronik karaciğer hastalıklarından kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit, siroz, alkolik karaciğer hastalığı gruplarında ve kontrol grubunda RF, LE, ANA pozitifliği, immunglobulin değişiklikleri, kompleman düzeylerindeki değişiklikler araştırıldı. HBsAg pozitif ve negatif olanlarla, portal hipertansiyonu olan ve olmayanlar arasında bu parametrelerin karşılaştırılması yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine müracaat eden kronik karaciğer hastalığı olan 32 olgu ve sarılık hikayesi, ilaç alma hikayesi tanımlayan 8 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. 32 olgumuzun 21'i erkek, 11'i kadındı. Klinik, labratuvar ve histopatolojik verilere dayanılarak olgularımızdan 15'ine kronik persistan hepatit, 5'ine kronik aktif hepatit, 5'ine alkolik karaciğer hastalığı, 7'sine siroz tanısı konmuştu.

Immunolojik yönden incelemek için hastaların ve kontrol grubunun IgG, IgM, IgD, IgE, IgA, C_{3c}, C₄ düzeylerine Romatoid faktör LE hücresi ve antinükleer antikor pozitifliğine bakıldı. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, C_{3c} ve C₄ için Behringverge AG firmasının nonpartigen plakları kullanılarak radial immun difzyon metoduyla değerlendirme yapıldı¹⁰. Romatoid faktör Behringin Rapi tex-RF solüsyonu ile latex lam aglütinasyonu yöntemi ile çalışıldı¹¹. LE hücresi snappe yöntemi ile çalışıldı¹². Antinükleer antikor için FANA tarama metodu kullanıldı¹³. Karaciğer hastalarında elde ettiğimiz bu değerler kontrol grubundaki değerlerle student t testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi saptandı. Ayrıca olgularımızın HBsAg pozitifliği pasif hemaglitinasyon yöntemi ile değerlendirildi¹⁴. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında da batın ultrasonografileri portal hipertansiyon yönünden değerlendirildi.

BULGULAR

RF, LE hücresi, ANA pozitifliğinin kronik karaciğer hastalıklı olgularda ve kontrol grubunda araştırılması sonucunda sadece RF'nin kronik persistan hepatite ve sirozda istatistiksel olarak pozitif olduğunu saptadık ve tek ANA pozitifliği olan olgumuz HBsAg pozitif kronik aktif hepatitliydi (Tablo: I).

Tablo: I
Kronik Karaciğer Hastalığında RF, LE, ANA Pozitif Saptanmasının
Kontroller İle Karşılaştırılması ve Anlamlılık Düzeyi

	RF		LE		ANA	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
KPH	9	6*	14	1	15	0
KAH	3	2	4	1	4	1
A.K.H.	4	1	4	1	5	0
Siroz	2	5**	6	1	7	0
Kontrol	8	0	8	0	8	0

*p < 0.05 A

**p < 0.01 A

IgG değerleri kontrollerle karşılaştırıldığında KAH'de anlamlı, sirozda ise çok anlamlı olarak artmıştı. Diğerlerinde ise anlamlı bir değişiklik yoktu (Tablo: II).

IgA değerleri ise KAH ve siroz grubunda anlamlı olarak artmıştı. Diğer gruplarda anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo: III).

Tablo: II
Gruplarda Ölçülen IgG Değerlerinin İstatistik Değerleri ve Kontrol
Grubu İle Olan Farklarının Anlamlılık Durumları

Gruplar	Olgu Sayısı	\bar{x}	s	t*	Anlamlılık Düzeyi
KPH	15	229.1	90.5	1.402	p > 0.10 AD
KAH	5	290.6	115.8	2.586	0.02 < p < 0.05 A
A.K.H.	5	197.4	35.1	0.852	p > 0.20 AD
Siroz	7	195.8	94.1	3.245	p < 0.01 A
Kontrol	8	182.4	28.2		

Tablo: III
Gruplarda Ölçülen IgA Değerlerinin İstatistik Değerleri ve Kontrol
Grubu İle Olan Farklarının Anlamlılık Durumları

Gruplar	Olgu Sayısı	\bar{x}	s	t*	Anlamlılık Düzeyi
KPH	15	176.2	64.3	1.395	p > 0.10 AD
KAH	5	257.2	113.4	2.488	p < 0.05 A
A.K.H.	5	227	86.5	2.188	p > 0.05 AD
Siroz	7	279.5	122.5	2.883	p < 0.02 A
Kontrol	8	137.1	62.4		

t* = Gruplara ait aritmetik ortalamalar ile normal grubun aritmetik ortalaması arasındaki fark ile ilgili t değeri

A.D. = Anlamlı değil

A. = Anlamlı

IgM değerleri bir tek siroz grubunda anlamlı olarak artmıştı (Tablo: IV).

IgD ve IgE değerleri tüm gruplar ve kontrol grubundaki hastaların ancak bir kısmında elde edilebildi. Diğerlerinde presipitat halkası belirmedi.

Tüm gruplarda C_{3C} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık (Tablo: V). C₄ değerlerinde ise KPH grubunda anlamlı bir azalma saptadık (Tablo: VI).

Tablo: IV
Gruplarda Ölçülen IgM Değerlerinin İstatistik Değerleri ve Kontrol Grubu İle Olan Farklarının Anlamlılık Durumları

Gruplar	Olgu Sayısı	\bar{x}	s	t	Anlamlılık Düzeyi
KPH	15	271.3	123.8	0.360	p > 0.50 A.D.
KAH	4	314.5	57.9	0.364	p > 0.50 A.D.
A.K.H.	5	267.6	165.7	0.292	p > 0.50 A.D.
Siroz	7	457.7	90.4	2.964	p < 0.02 A.
Kontrol	8	290.8	121.6		

Tablo: V
Gruplarda Ölçülen C_{3C} Değerlerinin İstatistik Değerleri ve Kontrol Grubu İle Olan Farklarının Anlamlılık Durumları

Gruplar	Olgu Sayısı	\bar{x}	s	t	Anlamlılık Derecesi
KPH	15	99.6	27.8	0.919	p > 0.20 A.D.
KAH	5	95.3	26.7	1.119	p > 0.20 A.D.
A.K.H.	5	113.9	48.5	0.209	p > 0.50 A.D.
Siroz	7	100.1	48.9	0.522	p > 0.50 A.D.
Kontrol	8	109.9	20.5		

Tablo: VI
Gruplarda Ölçülen C₄ Değerlerinin İstatistik Değerleri ve Kontrol Grubu İle Olan Farklarının Anlamlılık Durumları

Gruplar	Olgu Sayısı	\bar{x}	s	t	Anlamlılık Derecesi
KPH	15	71.9	46.3	2.116	p < 0.05 A
KAH	5	75.6	55.6	1.287	p > 0.20 A.D.
A.K.H.	5	122.4	75.0	0.022	p > 0.90 A.D.
Siroz	7	85.5	56.1	1.139	p > 0.20 A.D.
Kontrol	8	123.3	69.8		

İmmunglobulin ve komplemanları HBsAg pozitif ve negatif karaciğer hastalarında karşılaştırmasını yaptığımızda IgA'nın çok anlamlı olarak HBsAg pozitif olan grupta arttığını saptadık. Portal hipertansiyonu olan ve olmayan kronik karaciğer hastalıklı olgularda ise bu değerlerde bir farklılık bulamadık.

Alkolik karaciğer hastalıklı olgular ve kontrol grubunun IgA/IgM oranlarını karşılaştırdığımızda bu oranın alkolik karaciğer hastalığı lehine çok anlamlı olarak arttığını saptadık (Tablo: VII).

Tablo: VII
Alkolik Karaciğer Hastalıkları ve Kontrol Grubunun
IgA/IgM Oranının Karşılaştırılması

	IgA/IgM	
Alkolik Karaciğer Hastalığı	1512/1827	82.76
Kontrol	1097/2326	47.16
Anlamlılık Düzeyi	p < 0.001 A	

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda Romatoid faktör (antigammaglobulin antikorları) KAH ve sirozda pozitif bulunmuştur^{15,16}. Bizim çalışmamızda sirozda anlamlı pozitif olması bu çalışmalara uyar fakat KPH'te anlamlı pozitif olması ise ilginç bir bulgu olarak nitelendirilebilir.

Çeşitli çalışmalarda kronik aktif hepatitte LE hücresi ve ANA pozitifliğinin sık olduğu gösterilmiştir^{1,2,14,17,18,19}. Bunun yanında bilier sirozda antinükleer, mitokondrial antikorlar saptanmıştır¹¹. Biz ise LE hücresi ve ANA pozitifliğinde istatistiksel bir anlamlılık bulmadık. ANA'sı pozitif olan tek hastamız HBsAg pozitif KAH'ti olan hastamızdı. Bazı çalışmalar KAH'te tedaviye başlama ve remisyonla girme kriteri olarak otoantikorlar ve LE hücresini almışlar ve yararlı sonuçlar görmüşlerdir^{5,19,20}.

Immunglobulinlerden IgG değerlerinde KAH ve sirozda anlamlı artış saptandı. Ladefoged ve arkadaşlarının araştırmaları da buna uygunluk göstermektedir³. Kronik karaciğer hastalığında IgG düzeyinin artması çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında malnütrisyon, portal sistemik şant ve retikuloendotelial fonksiyonun azalması nedeniyle sürekli antigenik mücadele ve immun regülasyonda bozukluk vardır^{21,22}. Bu nedenlerle immunglobulinlerin portal hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda HBsAg pozitif ve negatif hastalarda farklı düzeylerde olup olmadığını araştırdık. Sadece IgA'nın HBsAg pozitif olan grupta anlamlı olarak arttığını bulduk. Nalpas ise HBsAg pozitif ve negatif grupta immunglobulinleri istatistiksel olarak farklı bulmamıştır⁹.

IgA düzeyleri ise bazı literatür verilerinden farklı olması yönüyle daha tartışılabilir. Alkolik karaciğer hastalarında genellikle saptanan yüksek IgA düzeyleri bizde istatistiksel olarak yüksek saptanmadı^{3,4,9,23}. Mac Gregor ve arkadaşları kronik alkoliklerde IgA ve IgM düzeylerini yüksek saptamış ve karaciğer hasarının bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir²⁴. Alkolik karaciğer hastalığında IgA düzeyinin yüksek saptanma nedeni açık değildir. Polimer IgA'nın serumdan safraya transferinin engellendiğinden serumda IgA'nın yüksek saptandığı düşünülmüştür²³. Aynı araştırmacılar IgA'nın sentezinin arttığını katabolizmanın değişmedi-

ğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda IgA'nın alkolik karaciğer hastalığında belirgin artmasına rağmen IgA/IgM oranını kontroller ile karşılaştırdığımızda çok anlamlı arttığını saptadık. Teppo ve arkadaşları da bu oranı alkolik karaciğer hastalığı olanlarda yüksek bulmuşlardır⁴. Böylece alkol alan bir kişide IgA/IgM oranı karaciğer hasarının başladığının bir göstergesi olarak düşünülebilir.

IgM düzeylerini incelediğimizde sadece siroz grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyler vardı. Bu da tüm immunglobulinlerin sirozda yüksek olduğunu bulan çalışmalara uygunluk göstermektedir^{4,9}.

Kronik karaciğer hastalıklarında immunkompleksleri araştırmak amacıyla komplemanlardan C_{3c} ve C₄'ü çalıştık. Sadece KPH grubunda C₄'ü anlamlı olarak düşük saptadık. Immun komplekslerin hepatik nekroz gelişiminde önemli bir etken olduğu kronik viral hepatit ve sirozda saptandığı gözönüne alınırsa C_{3c} ve C₄'ün KAH ve siroz grubunda düşük olmasını beklerdik¹. Aynı zamanda HBsAg pozitif ve negatif grupla portal hipertansiyonu olan ve olmayanlarda C_{3c} ve C₄ değerlerini karşılaştırdık. Anlamlı bir değişiklik saptamadık. Nalpas ve arkadaşlarının da çalışmaları buna uygunluk göstermektedir⁹. Tüm bunlar bize HBsAg ve portal hipertansiyonunun immunkompleksler üzerinde belirgin bir rolü olmadığını düşündürdü. KPH grubunda C₄'ün düşük saptanması da hadiseye immunkomplekslerin etkili olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

İmmunglobinlerin hepsinin çok yüksek ve C₄'ün düşük olarak saptandığı tek olgu HBsAg pozitif KAH'li hastamızdı. Bu hastada paliyatif tedbirler dışında herhangi bir tedavi uygulanmadı ve bir yıl içinde dekompense siroz gelişti. HBsAg + KAH'te immunosupressif tedavi sonuçları çelişkilidir ve tedaviye başlama kriterleri açıklığa kavuşmamıştır^{5,6,25}. İmmunglobinler, kompleman ve otoantikolar tedaviye başlama kriteri olarak araştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. KANAGASUNDARAM, N., CARROL, M.: Immunologic Aspects of Liver Disease. Symposium on Treatment of Liver Disease. Med. Clin. North. Am. 1979, 63: 631-642.
2. CZAJA, A., DAVIS, G., LUDWING, J., BAGGENSTOS, A., TASWELL, H.: Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. Gastroenterology, 1983, 85: 713-7.
3. LADEFOGED, K., ANDERSEN, P., JORGENSEN: Autoantibodies and serum immunglobulins in chronic liver diseases. Acta. Med. Scan. 1979, 205: 103-109.
4. TEPPA, A., MAURY, C.: Serum Prealbumin, transferrin and immunglobulins in fatty liver, alcoholic cirrhosis and primary biliary cirrhosis. Clin. Chim. Acta. 1983, 129: 279-286.
5. STELLAN, A., HEGARTY, J., PORTMAN, B., WILLIAMS, R.: Randomised controlled trial of azothioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis Lancet 1985, 23: 669-670.

6. CHOSE, W.F., WINN, R., MAYES, G.R.: Oral pulse prednisone therapy in the treatment of HBsAg negatif chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1982, 83: 1292-6.
7. ARNOLD, W.: Was ist gesichert inter therapie virusin duzierter lebereukrankungen? *Therapie woche*, 1984, 3: 4008-4016.
8. RIGGIONE, O., STOKES, R., THOMSON, R.: Predominance of IgG₃ subclass in primary biliary cirrhosis. *Br. Med. J.* 1983, 286: 106-26.
9. NALPAS, B., BOIGNE, J., ZIMERMANN, R., BERTHELOT, P.: La rapport IgG/IgM an cours des hepatitis chroniques. *Gastroenterol Clin. Biol.* 1982, 11: 950-951.
10. HUDSON, D., HOY, F.C.: *Practical Immunology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976, p. 108.
11. ANDERSON, S.G.: Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum. *Bull. WHO*, 1970, 92: 311-318.
12. İMREN, A.H.: *Klinik tanıda laboratuvar*, 1. Baskı, Menteş Kitabevi, İstanbul, 1975.
13. BUREK, L.C., ROSE, N.R.: Detection of autoantibodies. In *Gradwohl's Clinical laboratory Methods and Diagnosis* (ed. Sonnerwirth AC., Jarett L.) Vol. 2 8'th edition, the c.v. Mosby Company, Sait Lois, 1980, p. 1257.
14. JAWERT, E., MELNICK, J., ADELBERG, E.: *Tıbbi Mikrobiyoloji* (Çev. Akman M., Gülmezoğlu, E.) 3. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Matbaası, Ankara, 1980, s. 580.
15. MACKAY, J.R.: *İmmunologic Disorders in Liver Disease*. In *Diseases of the Liver* (ed. Schiff L.) 4 th edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1975, p. 779.
16. DİLŞEN, N.: *Kollagen Hastalıklar ve Romatizmal Hastalıkların İmmunolojisi*. *Temel ve Klinik İmmunoloji* (Düz Dilşen N.) 1. Baskı, Sanal Matbaacılık, İstanbul, 1981, s. 238.
17. TYGSTRUP, N.: The therapy and classification of hepatic diseases. *Ann. Clin. Res.* 1982, 14: 148-153.
18. REDEKER, A.: Chronic hepatitis. *Med. Clin. North. Am.* 1975, 59: 863-867.
19. PLOTZ, P.H.: Autoimmunity in Hepatitis *Med. Clin. North. Am.* 1975, 59: 869-876.
20. MCFARLANE, I.G., HEGARTY, J., MCSORLEY, C., MCFARLANE B.: Antibodies to liver-specific protein predict outcome of treatment withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis, *Lancet* 1984, 8409: 954-6.
21. RONG, P.B., KALSI, J., HOGSON, H.F.J.: Hyperglobulinaemia in chronic liver disease: Relationships between in vitro immunoglobulin synthesis, short lived suppressor cell activity and serum immunoglobulin levels. *Clin. Exp. Immunol.* 1984, 55: 446-552.
22. PENNEC, Y., GARRE, M., YOUINOU, P., JOUQUAN, J., MIOSSEC, P., BOLES, J.: Immunoglobulines seriques et fractions du compleman dans le denutrition piotidique. *Pathol. Biol.* 1984, Jannier 49-51.
23. DELACROIX, D.L., KALSI, J., HODGSON, H.F.: IgA in alcoholic cirrhosis. *Clin. Exp. Path.* 1983, 80: 283-9.

24. MCGREGOR, R.R., GLUCKMAN, S.J., SENIOR, R.: Granulocyte Function and levels of immunoglobulins and Complement in patients admitted for withdrawal from Alcohol. *J. Infect. Dis.* 1978, 138: 797-853.
25. DAVIS, G.L., CZAJA, A.J., LUDWING, J.: Development and prognosis of histologic cirrhosis in cortico-steroid-treated hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology*, 1984, 87: 1222-7.

Dr. İlay OKTAY
Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Uzmanı
BURSA