

Değişik Etyolojiye Bağlı Kronik Karaciğer Hastalığı Gruplarında Antikardiolipin Antikor Sıklığı

THE INCIDENCE OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY IN CHRONIC LIVER DISEASE GROUPS WITH VARIOUS ETIOLOGY

Hasan YAVUZ*, Tülay SARIÇAM**, Ayşegül ÖZAKYOL*, Eser VARDARELİ*, Zafer GÜLBAŞ***

* Yard.Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

*** Prof.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, ESKİŞEHİR

Özet

Bu çalışma ile değişik etyolojiye (HBV, HCV, alkol) ve hastalık şiddetine (kronik hepatit,siroz) sahip kronik karaciğer hastalarında antikardiolipin antikor (AKA) saptanma sıklığını ve AKA oluşumunu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza HBV veya HCV'e bağlı sirozu olan 43 olgu, HBV veya HCV'e bağlı kronik hepatiti olan 29 olgu, alkolik hepatiti olan 18 olgu, kontrol grubu olarak 20 sağlıklı olgu alındı. Tüm olgularda AKA düzeyi enzim immünassay yöntemiyle çalışıldı. Sirozlu olgularda AKA IgG düzeyi (ortalama 13±2GPL), kronik hepatitli (ortalama 3±2GPL), alkolik hepatitli (ortalama 5±1GPL) ve kontrol olgularındaki (ortalama 7±1GPL) AKA IgG düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıyordu ($p<0.001$). Sirozlu olgularda AKA IgM düzeyi ise (ortalama 6±1MPL), kronik hepatitli (ortalama 1±0.1MPL) ve kontrol olgularındaki (ortalama 2±1MPL) AKA IgM düzeylerinden istatistiksel anlamlı farklılık taşımaktaydı ($p<0.05$). AKA düzeyleriyle etyolojik faktörler arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak kronik karaciğer hastalarında AKA'a sık olarak rastlanmaktadır, AKA oluşumunu kronik karaciğer hastalığına yolaçan etyolojik faktörlerden çok, siroz varlığı belirlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikardiolipin antikor, Siroz, Hepatit, Alkol

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:152-155

Summary

In this study we have evaluated the incidence of anticardiolipin antibody positivity and the factors which affect the positivity in chronic liver disease in different severity and various etiology. Fortythree patients with cirrhosis due to viral origin (HBV or HCV), 29 patients with chronic hepatitis due to HBV or HCV and 18 patients with alcoholic hepatitis were included to this study. Twenty healthy subjects were used as a control group. The level of anticardiolipin antibody was detected by enzyme immunassay method in all subjects. Anticardiolipin antibody IgG level in cirrhotic group was significantly higher than those of chronic hepatitis group, alcoholic hepatitis group and control group. The anticardiolipin antibody IgM level in cirrhotic group was also significantly higher than those of chronic hepatitis group and control group. No relationship was found between anticardiolipin antibody levels and etiology of chronic liver disease. In conclusion anticardiolipin antibody positivity was frequently found in chronic liver disease. Our results support that anticardiolipin antibody positivity is influenced by presence of cirrhosis rather than etiology of chronic liver disease.

Key words: Anticardiolipin antibody, Cirrhosis, Hepatitis, Alcohol

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:152-155

Antikardiolipin antikorlar (AKA) protrombin kompleksinin anyonik fosfolipid komponentine yüksek afinitesi olan antikorlardır. Klinikte parsiyel tromboplastin zamanı uzaması, trombositopeni gibi bir laboratuvar bulgusu ya da tromboz, tekrarlayıcı

fetal kayıplar gibi ciddi klinik bulgularla seyreden bir sendromun parçası olarak karşımıza çıkabilir (1-4).

Antikardiolipin antikorlara başta sistemik lupus eritematosus olmak üzere romatoid artrit, osteoartrit, Gullian Barre, immün trombositopenik purpura, sarkoidoz, miks kollajen doku hastalığı, lenfoma gibi bir çok değişik hastalık grubunda rastlanmaktadır. Klorpromazin, prokainamid, hidralazin başta olmak üzere çeşitli ilaç kullanımına sekonder olarak da oluşabilmektedirler (1-2,5).

Geliş Tarihi: 19.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Hasan YAVUZ
Cengiz Topel Cad. Kent Apt. No:39/8
26130 ESKİŞEHİR

Antikardiyolipin antikorlara değişik viral enfeksiyonların seyri sırasında da rastlanmaktadır. Özellikle insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ve hepatit A enfeksiyonlarında bildirilmektedir (6). Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonlu olgularda bu antikorlar yaklaşık %20 sıklıkla pozitif saptanmıştır (6-10). Alkolik sirozlu olgularda da yüksek pozitiflik oranları tanımlanmaktadır (11-12). Bunların dışında kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, otoimmün kronik hepatit, primer biliyer siroz gibi karaciğer hastalıklarında da bu antikorların çeşitli sıklıkta varlığı gösterilmiştir (13-15).

Biz de bu çalışma ile değişik etyolojiye (HBV, HCV, alkol) ve hastalık şiddetine (kronik hepatit, siroz) sahip kronik karaciğer hastalarında AKA saptanma sıklığını ve AKA oluşumunu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamıza HBV veya HCV'e bağlı sirozu olan 43 olgu, HBV veya HCV'e bağlı kronik hepatiti olan 29 olgu, alkol hepatiti olan 18 olgu, kontrol grubu olarak 20 sağlıklı olgu alındı. İki farklı etyolojik nedeni olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. HBV belirleyicileri mikroelisa sistem (Heapanostika, Organon Teknika), anti HCV ise enzim immünassay yöntemle (UBI, HCV EIA 4,0) çalışıldı. HBV ve HCV belirleyicileri negatif, en az 10 yıl süreyle, günde 100 gram ve üstü etanol kullanımını olan ve karaciğer biyosisinde alkolik hepatiti destekleyen histolojik bulguları olan ve sirozu olmayan olgular alkol hepatiti grubu olarak alındı.

Viral etyolojiye bağlı hastalığı olanlar klinik, laboratuvar ve karaciğer biopsi bulgularına göre kronik hepatit ve siroz grubu olarak ayrıldı. AKA tayini, IgG ve IgM alt tipleri için ayrı ayrı olmak üzere enzim immünassay yöntemi ve Sigma immünassay antikardiyolipin kiti ile yapıldı. Testte antijen olarak difosfatidil gliserol (kardiyolipin) kullanıldı. Sonuçlar AKA IgG için GPL, AKA IgM için MPL olarak kantitatif olarak tespit edildi. 1 GPL ünitesi, antikardiyolipin IgG tipi antikorun mililitrede 1 mikrogram kardiyolipin bağlama aktivitesinde olduğunu; 1 MPL ünitesi ise, antikardiyolipin IgM tipi antikorun mililitrede 1 mikrogram kardiyolipin bağlama aktivitesinde olduğunu ifade ediyordu. 10 GPL ve MPL altındaki değerler normal, 10-19 GPL ve MPL düşük pozitif, 20-79 GPL ve MPL orta derece pozitif, 80 ve üstü GPL ve MPL yüksek pozitif olarak kabul edildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde Pearson korelasyon analizi, Student t testi, Varyans analizi, oranlar t testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar $X \pm Sx$ (ortalama \pm standart hata) olarak verildi. $P < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

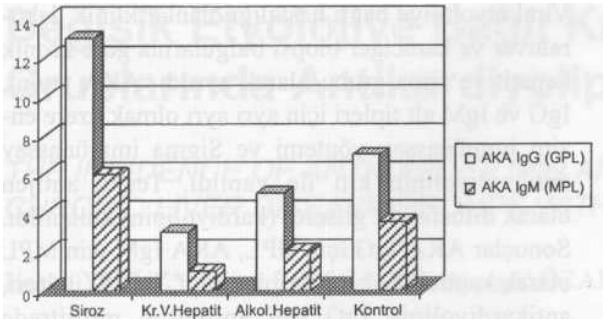
Sirozlu olgularda AKA IgG düzeyi (ortalama 13 ± 2 GPL), kronik hepatitli (ortalama 3 ± 2 GPL), alkolik hepatitli (ortalama 5 ± 1 GPL) ve kontrol grubu olgularındaki (ortalama 7 ± 1 GPL) AKA IgG düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Tablo 1. Olguların özellikleri

	Siroz	Kronik Viral Hepatit	Alkolik Hepatit	Kontrol
Yaş (yıl)	58+1,5	47+3	48+2	53+3
Cins (n)				
Erkek	23	14	18	10
Kadın	20	15	0	10
Etyoloji (n)				
HBV	18	11	0	-
HCV	25	18	0	-
Alkol	0	0	18	-
AKAIgG(GPL)	13+1,2***	3+0,5	5+1,2	7+1,2
AKAIgM(MPL)	6+1,3**	1+0,1	2,4+0,7	3,5+0,7

*** $p < 0.001$ (Sirozlu hastalar ile diğer tüm gruplar arasında)

** $p < 0.01$ (Sirozlu hastalar ile kronik viral hepatitli hastalar arasında)

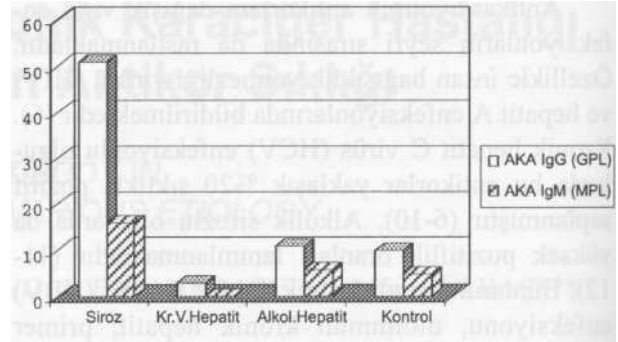


şekil 1. Olguların ortalama AKA IgG ve AKA IgM düzeyleri açısından karşılaştırılması.

taşıyordu ($p<0.001$). Sirozlu olgularda AKA IgM düzeyi ise (ort. 6 ± 1 MPL), sadece kronik hepatitli (ort. 1 ± 0.1 MPL) AKA Ig M düzeylerinden istatistiksel anlamlı farklılık taşımaktaydı ($p<0.05$) (şekil 1). AKA düzeyleriyle karaciğer hastalığına yolaçan etyolojik faktörler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2). AKA düzeyleri ile serum alanin aminotransferaz (ALT) (AKA IgG için $r=-0.301$, $p<0.05$; AKA IgM için $r=-0.237$, $p<0.05$), aspartat aminotransferaz (AST) (AKA IgG için $p<0.05$ $r=-0.188$; AKA IgM için $p<0.05$ $r=-0.116$) düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Hiçbir olguda yüksek pozitif AKA düzeyi gözlenmedi. Düşük ve orta derecede AKA pozitifliği yüzdesi sirozlu olgularda (AKA IgG için %51, AKA IgM için %16), kronik hepatitli olgularda (AKA IgG için %3, AKA IgM için %0), alkolik hepatitli olgularda (AKA IgG için %11, AKA IgM için %6) ve kontrol olgularında ise (AKA IgG için %10, AKA IgM için %5) olarak saptandı. Sirozlu olgularda düşük ve orta dereceli AKA IgG pozitiflik yüzdesi tüm gruplardan, AKA IgM pozitiflik yüzdesi ise sadece kronik hepatitli olgulardan istatistiksel olarak yüksek bulundu (sirozlu olgularda AKA IgG ve IgM için farklılık $p<0.05$) (şekil 2). Sirozlu olgularda Child Pugh skoru ile AKA IgG ve AKA IgM arasında (sırasıyla $p=0.236$, $r=0.190$; $p=0.478$, $r=0.110$) ve total serum globulin düzeyleri ile AKA IgG ve AKA IgM arasında (sırasıyla $p=0.074$, $r=0.323$; $p=0.679$, $r=0.072$) istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma

Değişik etyolojik nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı gruplarında AKA saptandığı bilinmektedir. Kronik HCV enfeksiyonlu olgularda



şekil 2. Olguların AKA IgG ve AKA IgM pozitiflik yüzdesi açısından karşılaştırılması.

Tablo 2. Etiyoloji ile AKA alt grupları arasındaki ilişki

	AKA IgM (MPL)	AKA IgG (GPL)
HBV (n=29)	3.2±0.58	9.8±1.85
HCV (n=43)	4.5±1.30	8.4±1.56
Alkol (n=18)	2.4±0.61	5.1±1.10

AKA varlığı ile trombotik epizodların sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (6,13). Sirozlu olgularda saptanan splanchnic venöz tromboz oluşumu ile AKA varlığı arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (13). Antikardiyolipin antikorun kronik karaciğer hastalarında saptanan portal ven trombozu, trombositopeni gibi bulgularla ilişkili olduğunun ileri sürülmesi, bu antikorların karaciğer hastalarındaki sıklığına olan ilgiyi de arttırmıştır (6,13).

Çalışmamızda AKA varlığı ile karaciğer hastalığına yolaçan etyolojik neden arasında ilişki saptanamamıştır. Çeşitli çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonlulara %20-50 oranında AKA pozitifliği bildirilmektedir (6-10). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda AKA IgG'e kronik HCV enfeksiyonlulara %4, kronik HBV enfeksiyonlulara ise %4 ile 48 gibi değişik sıklıkta rastlandığı rapor edilmiştir (16-17). Bu çalışmalarda hastalık şiddeti ile AKA arasındaki ilişkinin irdelenmediği dikkati çekmektedir. Çalışmamızda viral etyolojiye bağlı sirozu olan olgularda; kronik viral hepatit, alkolik hepatit, kontrol olgularından belirgin olarak yüksek AKA IgG ve AKA IgM düzeylerine rastlanmıştır. Sirozlu olgularda diğer gruplara göre (alkolik hepatit, kronik viral hepatit ve kontrol) daha fazla,

düşük ve orta dereceli pozitif AKA yüzdesi saptanmıştır. Sirotik olgularda AKA oluşumunu açıklayan bir hipoteze göre bu olgularda poliklonal B hücre aktivasyonu AKA oluşumunu tetiklemektedir (18). Çalışmamızda da AKA IgG ile serum total globulin düzeyi arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Sirotik olgularda AKA sıklığındaki artışın temel nedeni bu olgulardaki poliklonal immünglobulin artışı olabilir. Sirotik olgularda AKA oluşumunu açıklayacak başka teorilerde öne sürülmektedir. Virüs nedenli kronik karaciğer hastalığında AKA oluşumunu etkileyen temel faktörün karaciğerdeki kronik inflamasyonun şiddeti ve bu sırada salınan bazı maddelerin miktarı olduğu, kronik inflamasyon sırasında ortama bazı prokoagülan maddelerin salındığı, bunların da beta 2 glikoprotein I gibi bazı doğal antikoagülan maddelerle kompleksler oluşturup AKA sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir (6,19). Başka bir teoriye göre de virüsler hücre membranında hasar oluşturarak ve/veya immün yanıt sırasında viral antijenler ile fosfolipid yüzeyler arasında çapraz reaksiyon gelişerek antikor yanıtının başlatıldığı ileri sürülmektedir (19). Her iki teoriye göre de karaciğerdeki inflamasyonun ve immün yanıtın şiddeti antikor yanıtını direkt etkileyen faktörlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda sirotik hastalarda AKA saptanma sıklığının etyoloji ile ilişkili olmasının arttığı, bu artışı etkileyen en önemli faktöründe siroz varlığı olduğu gösterilmiştir. AKA varlığının sirotik hastalardaki anlamının ve bu hastaların prognozunda nasıl bir etkiye sahip olduğunun anlaşılması için yeni çalışmalar planlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anti-phospholipid antibodies. *CI Rheum Dis* 1985; 11: 591-609.
- Harris EN. Annotation: antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990; 74: 1-9.
- Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Jama* 1992; 268: 1451-453.
- Hugher GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-4.
- Love PE, Sontoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Int Med* 1990; 112: 682-98.
- Prieto J, Yuste JR, Belouqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C. Implication of Hepatitis C as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23:199-204.
- All-Saeed A, Malia RG, Makris M, et al. The development of antiphospholipid antibodies (APA) in hemophilia is strongly linked to infection with hepatitis C. *Thromb Haemost* 1991; 65: 2028 (Abst).
- şaban C, Özbek M, Karaman B ve ark. Hepatit C virusuna bağlı kronik aktif hepatitte antikardiyolipin antikorları ve histolojik biyokimyasal aktiviteyle ve trombositopeniyle ilişkileri. *Turk J Gastroenterol* 1996; 7 (Supp 1): 1373 (Özet).
- Hafta A, Çolakoğlu S, Konca K ve ark. Kronik Hepatit C enfeksiyonunda antifosfolipid antikorları. II.Ulusal Hepatoloji Kongresi 1997: 83 (Özet).
- Alıcı S, Algün E, Türkoğlu MK ve ark. Sirozlu hastalarda antikardiyolipin antikor düzeyleri. II.Ulusal Hepatoloji Kongresi 1997: 91 (Özet).
- Borg JY, Kaplan C, Vasse M, et al. Frequent association of antiphospholipid antibodies and elevated platelet associated immunoglobulins in alcoholic liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1991; 65: 2032 (Abst).
- Chedid A, Chadawada KR, Morgan TR, et al. Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994; 20(6): 1465-471.
- Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Relation between lupus anticoagulant and splanchnic venous thrombosis in cirrhosis of the liver. *BMJ* 1994; 309: 239-40.
- Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with autoimmune diseases: isotopic distribution and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 475-83.
- Saeki R, Kaneko S, Terasaki S, et al. Mixed types of chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis associated with the antiphospholipid syndrome: a case report. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40: 499-501.
- Bozbaş A, Bozdayı AM, Bozkaya H ve ark. Hepatit C virusuna bağlı kronik karaciğer hastalığında antikardiyolipin prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8 (Suppl 1): 106 (Özet).
- Alataş Ö, Sarıçam T, Çolak Ö ve ark. HCV enfeksiyonunda antikardiyolipin ve antitiroglobulin antikorları. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8(Supp 1): 82 (Özet).
- Violi F, Ferro D, Quintarelli C, et al. Dilute aPTT prolongation by antiphospholipid antibodies in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1990; 63(2): 183-6.
- Al-Saeed A, Makris M, Malia RG, et al. The development of antiphospholipid antibodies in haemophilia is linked to infection with hepatitis C. *Br J Haematol* 1994; 88: 845-8.

