

SİROZLU HASTALARDA ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKORLARI

Nilgün ERTEN*, M.Akif KARAN*, Reyhan KÜÇÜKKAYA*, Şükrü ÖZTÜRK*,
Şükrü PALANDUZ*, Murat İNANÇ*, Selim BADUR**, Cemil TAŞÇIOĞLU*

ÖZET

Antifosfolipid antikorları antifosfolipid sendromunun yansıması, birçok hastalıkta yüksek bulunabilmektedir. Bu çalışmada karaciğer sirozlu 25 hastada antikardiyolipin antikorlarının (AKA) varlığı ve klinik ve biyokimik parametrelerle ilişkisi araştırıldı. Hastaların ortalama AKA Ig G ve Ig M düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. AKA IgG ve IgM düzeyleri en az +2 standart sapma artmış olan hasta sayısı da kontrol grubuna göre daha fazla idi. AKA düzeyleri sirozun evresi ile ilişkili değildi. AKA düzeyleri gamma globulin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Sonuç olarak, sirozlu hastalarımızda AKA düzeyleri yükselmektedir ve bu yükseklik hastalığın evresi ve komplikasyonları ile ilişkisiz gibi görünmektedir. AKA düzeylerindeki yükseklik sirozlu hastalarda görülen genel gammaglobulin artışının bir yansıması olabilir.

Anahtar kelimeler: Antikardiyolipin antikorları, siroz.

SUMMARY

Anticardiolipin Antibodies in the Patients with Liver Cirrhosis. Anticardiolipin antibodies (ACA) have been reported in numerous conditions apart from primary antiphospholipid syndrome. In this study, we searched presence of ACA in 25 cirrhotic patients. ACA levels of cirrhotic patients were significantly higher than controls. Number of the patients who have high ACA IgG and IgM levels (at least +2 SD) were higher than controls. There was no correlation between ACA levels and Child stages of the cirrhotic patients. We found a positive correlation between ACA and gammaglobulin levels. In conclusion, ACA levels have been increased in cirrhotic patients, but this seems not to be related with stage and complications of cirrhosis. High ACA levels might be reflecting hypergammaglobulinemia seen in cirrhotic patients.

Key words: Anticardiolipin antibodies, cirrhosis.

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozusta negatif yüklü fosfolipidlere karşı gelişen ve trombozla ilişkili bulunan otoantikörlerin varlığı uzun süredir bilinmektedir. Bu antikorları tanımlamak için lupus antikoagülam (LA) ve antikardiolipin antikorları (AKA) kullanılmaktadırlar (7). AKA IgG, IgM ve IgA izotiplerinde olabilir (6). Sistemik lupus eritematozusun yansıması, AKA'nın birlikte olduğu birçok hastalık ve klinik durum tanımlanmıştır. AKA romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi diffuz bağ dokusu hastalıklarına, bazı viral, bakteriyel, parazit enfeksiyonlarına, lenfoproliferatif hastalıklara eşlik edebilir ve feni-

toin, kinidin, hidralazin, prokainamid gibi bazı ilaçların kullanımı sırasında pozitif bulunabilir. AKA klinik olarak tekrarlayan düşük, trombositopeni, arteriyel ve venöz tromboz oluşumu ile ilişkilidir, bu durum antifosfolipid sendromu olarak adlandırılır (APS). APS'nin başka bir hastalığa eşlik etmediği klinik tabloya ise primer antifosfolipid sendromu ismi verilir (11).

Bu çalışmada karaciğer sirozu tanısı konmuş hastalarda AKA varlığı araştırılmıştır. AKA düzeyleri ile hastaların Child-Pugh evreleri, klinik ve biyokimik özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

Mecmuaya geldiği tarih: 25.04.2000

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya klinik ve biyoşimik olarak karaciğer sirozundan şüphelenilen ve karaciğer biyopsisi veya laparoskopik tetkik ile tanısı kesinleştirilmiş olan 25 hasta alındı. Hastaların 13'ü kadim, 12'si erkek olup, yaşları 26-71 arasında değişmekte idi (ortalama 55 ± 11 yıl). Sirozun etyolojisi 11 hastada hepatit B virusu, 6 hastada hepatit C virusu, 1 hastada alkol idi, 7 hastaya ise kriptojenik siroz tanısı konulmuştu. Hastaların yalnızca birinde portal ven trombozu saptanmıştı. Child-Pugh kriterlerine göre 12 hasta Child A, 6 hasta Child B, 7 hasta Child C evresinde idi. Sonuçlar ortalama 31 ± 11 yaşında, 27'si kadın, 6'sı erkek, 33 sağlıklı erişkin ile karşılaştırıldı. Hastalar kontrol grubuna göre daha yaşlı idi ($p < 0.05$).

Hastalardan 12 saat açlık sonrası antekübital venden alınan kandan ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubinler DAX-72 (Technicon-Bayer Diagnostics, Newyork) seçimli otoanalizör ile, protein elektroforezi 'Rapid electrophoresis' (REP) (Helena Laboratories, Texas) ile, kan sayımı H2 otoanalizörü (Technicon-Bayer Diagnostics, Newyork) ile, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı ve fibrinojen düzeyi STAGO ST-Compact tam otomatik koagülometre ile tayin edildi.

AKA kantitatif ELİSA yöntemi ile ve AUTOZYME tın ACL ticari kiti kullanılarak tayin edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel sonuçlar "ortalama \pm standart sapma (SS)" olarak ifade edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu "student eşleşmemiş seri t-testi" ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki orantılı sıklıkların karşılaştırılmasında X^2 testi, değişkenlerin arasındaki ilişkilerin gösterilmesinde Pearson'ın korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

BULGULAR

Sirozlu hastaların AKA IgG düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu (sırası ile,

13.24 ± 14.77 GPLU/ml, 5.39 ± 2.81 GPLU/ml, $p=0.015$). Yine hastaların AKA Ig M düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu (sırası ile, 11.34 ± 8.20 GPLU/ml, 4.40 ± 3.20 GPLU/ml, $p < 0.0001$).

Child A evresindeki hastalarda ortalama AKA IgG düzeyi 11.24 ± 12.54 GPLU/ml, Child B evresindeki hastalarda 8.60 ± 4.38 GPLU/ml, Child C evresinde 20.67 ± 21.80 GPLU/ml olarak bulundu, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Child A evresindeki hastalarda ortalama AKA IgM düzeyi 9.80 ± 4.17 MPLU/ml, Child B evresindeki hastalarda 8.60 ± 4.38 MPLU/ml, Child C evresindeki hastalarda 16.34 ± 13.27 MPLU/ml olarak saptandı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol grubunun "ortalama ± 2 SS" değerinin üzeri yüksek olarak değerlendirildiğinde, AKA IgG düzeyleri sirozlu 12 hastada, kontrol grubundan ise 1 olguda hafif yüksek bulunmuştur ($p=0.00005$). Bu 12 hastanın 5'i Child A, 2'si Child B, 5'i Child C evresinde idi, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. AKA IgM düzeyleri ise sirozlu 11 hastada, kontrol grubundan ise 2 olguda yüksekti ($p=0.0006$). Bu hastaların 5'i Child A, 2'si Child B, 4'ü Child C evresinde idi, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

"Ortalama ± 5 SS" değerinin üzerindeki AKA düzeyleri yüksek olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubundan hiç bir olguda AKA düzeyleri yüksek değilken, sirozlu 2 hastada (1'i Child A, 1'i Child C evresinde) AKA IgG, 1 hastada da (Child C evresinde) AKA IgM yüksek bulundu ($p > 0.05$).

Hastalarımız içinde sadece birinde tromboz öyküsü (vena porta trombozu) vardı. hepatit B'ye bağlı sirozu olan ve Child C evresindeki bu hastanın trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi. Bu hastanın AKA IgG düzeyi $+2$ SS'nin üzerinde olup (18 GPLU/ml), AKA IgM düzeyi ise normal (8.30 GPLU/ml) sınırlarda idi.

AKA düzeyleri yüksek olanlarla normal olan sirozlu hastaların trombosit saydاری arasında anlamlı fark bulunmadı. Trombosit sayıları ile AKA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon da yoktu.

AKA IgM ve AKA IgG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. AKA IgM düzeyleri ile hastaların yaşları arasında orta derecede negatif anlamlı korelasyon ($r=-0.62$, $p=0.001$), AKA IgM ile aPTT düzeyleri arasında orta derecede pozitif anlamlı korelasyon ($r=0.50$, $p=0.02$), AKA IgM düzeyi ile fibrinojen düzeyi arasında orta derecede pozitif anlamlı korelasyon ($r=0.50$, $p=0.04$), serum gammaglobulin düzeyi ile AKA IgG ve AKA IgM düzeyleri arasında zayıf pozitif anlamlı korelasyon (sırası ile $p=0.04$, $r=0.44$ ve $p=0.036$, $r=0.45$) saptandı. AKA IgG ve AKA IgM düzeyleri ile albümin, bilirubin düzeyleri, protrombin zamanı, hemoglobin miktarı ve lökosit sayısı arasında korelasyon bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada sirozlu hastalarda hem AKA IgG hem de AKA IgM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. AKA düzeyinin +2 SS'nin üzerinde olmasını yüksek olarak kabul ettiğimizde AKA IgG düzeyi bir kontrol olgusuna karşın 12 sirozluda ($p=0.00005$), AKA IgM düzeyi 2 kontrol olgusuna karşılık 11 sirozluda yüksek ($p=0.0006$) bulunmuştu. Buna karşılık AKA düzeyinin +5 SS'nin üzerinde olmasını yüksek kabul ettiğimizde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Sirozlu hastalar Child-Pugh kriterlerine göre evrelendirildiğinde, AKA düzeyleri ile hastalığın evresi arasında da bir ilişki gösterilemedi.

Kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi kronik karaciğer hastalıklarında AKA pozitif hastaların sıklığının arttığı bildirilmiştir (15,16,20). Bazı yazarlar sirozlularda AKA pozitifliğinin Child-Pugh kriterlerine göre ileri

evrelerde hastalarda yoğunlaştığını gözlemişlerdir (1,14). Çalışmamızda AKA IgG düzeyi +5 SS'nin üzerinde olan bir hasta Child A, 1 hasta da Child C evresinde, AKA Ig M düzeyi düzeyi +5 SS'nin üzerinde olan bir hasta da Child C evresindeydi. Sonuçlarımız anlamlı istatistiksel bir fark göstermemektedir; olgu sayımız da bu konuda daha kesin bir fikire ulaşmak için yeterli değildir. AKA pozitifliğinin sirozun evresi ile arttığı konusunda yeterli veri de mevcut değildir.

Sirozlu hastalarda trombositopeninin en önemli nedeni portal hipertansiyon sonucunda gelişen hipersplenizmdir. Trombopoietin eksikliğinin de bu hastalarda düşük trombosit sayısından sorumlu olduğu gösterilmiştir (8). AKA'nın idiopatik trombositopenik pururalı hastalarda yüksek bulunduğu (10) ve antikardiyolipin sendromlu hastalarda trombositopeni bulunduğu (12) uzun süredir bilinmektedir. Bugün için, antifosfolipid sendromlu hastalardaki trombositopeniden, AKA'dan daha çok trombosit spesifik antikorların sorumlu olduğu, antifosfolipid antikorları ile trombosit membran arasındaki ilişkinin ise APS'li hastalardaki trombotik komplikasyonların patogenezinde rol oynadığı düşüncesi ağırlık kazanmıştır (5). Çalışmamızda AKA ile trombosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Buna karşılık, Prieto ve ark. HCV infeksiyonunda AKA prevalansının arttığını, bu hastalarda portal hipertansiyon bulunsun ya da bulunmasın, trombositopeninin gelişiminde AKA'nın da etkili olabileceğini, AKA yüksekliğinin trombotik komplikasyonlara neden olabileceğini iddia etmişlerdir (15).

AKA'nın sorumlu olduğu en önemli komplikasyon tromboembolik olaylardır (5,11,19). Sirozlu hastalarda hemostaz bozuklukları daha çok kanamaya eğilimin artması şeklinde olup tromboembolizm daha seyrektr. Buna karşılık, Quintarelli ve ark. sirozlu hastalarının %22'sinde trombotik komplikasyonların geliştiğini ve bu trombozların AKA varlığı

ile yakın ilişkili olduğunu bildirdiler (16). Olgularımız arasında portal ven trombozu bulunan bir hastada AKA IgG düzeyi hafif yüksek bulunmuştur. Violli ve ark. ise AKA düzeyleri yüksek olan hastaların hiçbirinde tromboz öyküsü saptamamıştır (20). Mangia ve ark. da sirozlu hastalarda AKA ile tromboz sıklığı arasında bir ilişki bulunmadığı (14). AKA'nın tromboza eğilimi artırma yönündeki etkilerinin pıhtılaşma faktörlerinin yapımının azalması nedeniyle belirgin olmadığı ileri sürülmüştür. Gerçekten hepatosit yetersizliği nedeniyle pıhtılaşma faktörlerinin yapımının azalması ve plazminojen aktivatörlerinin hepatik klirenlerinde azalma sirozlularda en sık rastlanan hematolojik komplikasyon olan kanamalardan sorumlu faktörlerdir (2,9). Genel olarak sirozlu hastalarda tromboza kanamaya göre daha seyrek rastlanmaktadır. Tromboz gelişen sirozlu hastalarda antirombin III, protein C ve S eksikliği, Faktör V mutasyonu, protrombin mutasyonu, hastanın yaşı ve hepatosellüler karsinom varlığı gibi faktörlerden sonra (2,14) ancak AKA'nın yeri bulunabilir.

Karaciğer hücre hasarı 2 esas mekanizma ile oluşur: nekroz ve apoptoz. Apoptozun erken dönemlerinde membran fosfolipidlerinin redistribüsyonu dikkati çeker. Apoptotik hücrelerin membran yüzeylerinde fosfolipidlerin aşırı ekspresyonu antifosfolipid antikorlarının yapımını uyarabilir (1). AKA varlığı hepatosit hasarının bir sonucu gibi görünmektedir. Kronik hepatit C'li hastalarda siroz gelişiminin AKA pozitif hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir (15).

Hasta grubumuzda AKA pozitifliği ile hipergamma globulinemi arasında bir zayıf da olsa anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Benzer sonuç bildiren bir çalışmanın (7) yamsıra, AKA varlığı ile hipergamma globulinemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı da iddia edilmiştir (15). Sirozlu hastalarda görülen artmış gamma globulin düzeylerinden esas olarak düz kas antikorları gibi artmış

otoantikorlar sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte, hasta karaciğerin intestinal antijenleri temizleyememesi, baskılayıcı T lenfosit fonksiyonlarındaki azalma sonucu B lenfositlerinin antikor üretimlerinin artması da sorumlu tutulmaktadır (18). Hastalarımızdaki AKA yüksekliği artmış olan nonspesifik gammaglobulin düzeyleri ile ilişkili olabilir.

Hastalarımız kontrol grubuna göre daha yaşlı idi. Yaşlılarda birçok otoantikorlarla beraber AKA pozitifliğinin de arttığı bildirilmiştir (4,17). Yaşlılarda AKA pozitifliğinin normal bir bulgu olmadığı, inme ve serebral multipl infarktlara bağlı demans olgularda görüldüğü (13) veya hastalardaki otoimmün bir hastalığın varlığı ile ilişkili olduğu (3) bildirilmiştir. Hastalarımızda AKA yüksekliğini açıklayacak başka bir hastalık mevcut değildi. AKA IgM düzeyleri ile hastaların yaşları arasında anlamlı, orta derecede, ancak negatif bir korelasyon saptadık. Bu bulgunun teyid edilmesi gerekir, ancak hastalarımızdaki AKA titresi yüksekliğinin hastaların yaşı ile ilgisiz olduğunu düşünebiliriz.

Sonuç olarak, sirozlu hastalarımızda AKA düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. AKA düzeylerindeki yükseklik hastalığın evresi ve komplikasyonları ile ilişkisiz gibi görünmektedir. AKA düzeylerindeki yükseklik sirozlularda görülen genel gammaglobulin artışının bir yansıması olabilir.

KAYNAKLAR

1. Biron C, Andreani H, Blanc P, et al.: Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: correlation with liver injury. *J Lab Clin Med* 131: 243 (1998).
2. Bithell TC. Acquired coagulation disorders. "Wintrobe's Clinical Hematology, Editör Lee GR, Bithell TC, Foersler J, et al., 9th ed., Lea and Febinger, Philadelphia". s:1473 (1993).
3. Chakravarty KK, Gray RE, Webley M, Byron MA, Wozniak J: Prevalence of anticardiolipin antibodies in the elderly British population. *Postgrad Med J* 67: 358 (1991).
4. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD: The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 16: 623 (1989).

5. Galli M, Finazzi G, Barnui T: Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 93: 1 (1996)
6. Gleicner N, Coulam C : Letter. *Lancet* 354:72 (1999).
7. Greaves M.: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353:1348 (1999).
8. Goulis J, Chau TN, Jordan S, et al: Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 44: 754 (1999).
9. Handin RL: Disorders of coagulation and thrombosis. "Harrison's Principles of International Medicine, editörler: Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher KJ, ve ark, McGraw Hill, 14th edition, NewYork, ". s:736 (1998).
10. Harris EN, Gharavi AE, Hedge U, et al: Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 59: 231 (1985).
11. Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342: 341 (1993).
12. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13: 586 (1986).
13. Juby A, Davis P, Genge T, McElhaney J: Anticardiolipin antibodies in two elderly subpopulations. *Lupus* 4: 482 (1995).
14. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, et al.: Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 94: 2983 (1999).
15. Prieto J, Yuste JR, BeLoqui O, et al.: Anticardiolipin Antibodies in Chronic Hepatitis C: Implication of Hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid Syndrome. *Hepatology* 23: 199 (1996).
16. Quintarelli C, Ferro D, Valesini G, et al.: Prevalence of lupus anticoagulant in patient with cirrhosis: relationship with beta-2-glycoprotein I levels. *J Hepatol* 21: 1086 (1994).
17. Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A, et al: Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontology* 36:104 (1990).
18. Sherlock S, Dooley J: Disease of Liver and Biliary System. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 9th edition (1993), p: 357.
19. Talenti DA, Falk GW, Carey WD, Marchant K.: Anticardiolipin Antibody-Associated Infarction in Cirrhosis: Clearance of Anticardiolipin Antibody after Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol* 89: 785 (1994).
20. Violi F, Ferro D, Quintarelli C, et al.: Dilute aPTT Prolongation by Antiphospholipid Antibodies in Patients with Liver Cirrhosis. *Thromb Haemost* 63: 183 (1990).