

# Safra Kesesinde Kolesterol Taşı Oluşumunda İmmunglobulinlerin Rolü

THE ROLE OF IMMUNOGLOBULINS ON THE FORMATION OF  
.CHOLESTEROL.GALLSTONES IN GALLBLADDER

Uğur GÖNENÇ\*, Belkıs UNSAL', Sadun KOSAY"

\* Dr.Izmir Atatürk Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İZMİR

## ÖZET

•Safra kesesinde kolesterol -taşı oluşumu .konusunda son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bazı immunglobulinlerin in vitro ortamda safradaki kolesterolün nükleasyonunu hızlandırdığı, kolesterol taşı olanların safralarında da immunglobulinlerin arttığı gösterilmiştir Biz de bu çalışmada, kolesterol ve pigment taşı olanlarla safra (aşı olmayanların safralarındaki immunglobülh düzeylerini karşılaştırarak, bu maddelerin kolesterol taşı oluşumundaki olası etkilerini inceledik.

Bu amaçla, hastanemiz Cerrahi servislerinde kolelitiazis nedeniyle opere edilen 15 hasta ile, farklı nedenlerle kolesistektomi uygulanan 5 kontrol hastası çalışmaya alındı, Kolelitiazisli hastalardan elde edilen safra •taşlarının •moatenomsi.sonucunda, -8-haftanın taşının ko •jestefol, ¥'ŞUnMninplgmenttaşı-olduğu saptandı.

!KotostOmlitaşı •olanların'safralarındaki IgG ve IgU düzeyleri, diğer iki gruba göre anlamlı olarak .yüksek bulundu. Pıgınoni tü.j: oİâniana kontrol gruou ^riis.,ou, bu düzeyler bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Safradaki IgA düzeyleri ise üç grup arasında istatiksi olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.

Sonuç olarak, safra taşlarının oluşumunda, safradaki İmmungtobüiln,G .m -M'nin önemli bir yer tuttuğunu söyleyebiliriz.

**AnahUr K•ttm•Wf: Kolesterol taşı,,immungtobüilinter, kolesterol nükleasyonu**

T Kün Gastroanterohepatoloji 19 «, 7:42-44

Safra kesesi taşları, yaklaşık %3 insidans ile oldukça yüksek sayılabilecek bir görülme oranına sahiptir.

Geliş Tarihi: 24.1.1996

Yazışma Adresi: Dr.Uğur GÖNENÇ  
izmir Atatürk Devlet Hastanesi  
Gastroenteroloji Kliniği,  
Yeşilyurt, İZMİR

## • SUMMARY

.Recently in some studies about the formation of c/o lesterol gallstones in gallbladder, they have been shown that some of the immunoglobulins in vitro accelerate the nucleation of cholesterol in bile and the levels of some immunoglobulins am increased in gallbladder bile when cholesterol gallstone exists. In this study, we compared the immunoglobulin levels in the biles of cholesterol gallstone patients, pigment gallstone patients and control patients who don't have gallstone to examine their possible effects on the formation of cholesteml gallstones.

We studied 15 patients operated because of gallstones and 5 control patients applied cholecystectomy because of some reasons except gallstone. Examination of the gallstones showed that, 8 of them were cholesterol, 7 of them were pigment gallstones.

The mean levels of IgG and IgM in the bile of cholesterol gallstone patients was significantly higher than those of other two groups. No significant difference was found between these levels of pigment gallstone and control groups. The levels of IgA in the bile didn't show any statistically difference among the three groups.

Consequently, we can say thai IgG and IgM in bile have very important role on the formation of cholesterol gallstones.

**Key Words: Cholesterol gallstone, immunoglobulins, nucleation or cholesterol,**

T Klin J Gastroenterohepatol 19 \*, 7:42-44

tirler. Bu nedenle, tedavileri nispeten kolay da olsa, toplum sağlığında önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Bu yüzden, safra taşlarının oluşumuna yoi açarı faktörler iyi bilinmelidir. Safra taşları oluşumunu kolaylaştıran bir çok neden bilinmekteyse de, bunlar sadece risk faktörleri olarak kalmakta, olayı esas başlatan mekanizma çoğu zaman karanlık kalmaktadır. Bu mekanizmanın tanınması, ileride riskli kişilerde safra taşlarının oluşmadan önlenmesini sağlayabilir.

Bu amaçla şimdiye dek bir çok araştırma yapılmış, çeşitli maddelerin ve fizyopatolojik süreçlerin taş oluşumundaki rolleri bellirlenmeye çalışılmıştır. Bu araştırmalarda öncelikle kolesterol ve pigment taşlarının oluşum mekanizmalarının çok farklı olduğu görülmüştür. Daha sık karşılaşılan kolesterol taşlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda, son zamanlarda immunglobülinlerden sıkça bahsedilmeye başlanmıştır. Bazı immunglobülinlerin in vitro ortamda safradaki kolesterolün nükleasyonunu hızlandırdığı, kolesterol taşı olanların safralarında da immunglobülinlerin arttığı gösterilmiştir (1,2). Biz de bu çalışmada, kolesterol ve pigment taşı olanlarla safra taşı olmayanların safralarından immunglobülin düzeylerini karşılaştırarak, bu maddelerin kolesterol taşı oluşumundaki olası etkilerini inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Cerrahi servislerinde kolelityazis nedeniyle opere edilen 15 hasta ile, farklı nedenlerle kolelizektomi uygulanan 5 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hastaların 13'ü kadın, 2'si erkekti. Yaşları 33-75 arası olup, ortalaması 61.3 idi. Kolelityazis olanların 2 ay ile 5 yıldır yakınmaları olup, 7'sinde alle öyküsü vardı. Bunlardan 1 tanesinde, daha önce saptanmış olan safra kesesi taşlarından birinin koledoku tıkanması nedeniyle tıkanma ikterli gelişmiş ve acil olarak opere edilmişti.

Kontrol hastalarından 2'sinde koledok tümörü, 1'inde pankreas başı tümörü, 1'inde kronik pankreatit nedeniyle tıkanma ikterli gelişmişti ancak safra keselerinde taş yoktu. Bir hasta ise safra kesesi amplyemi nedeniyle opere edilmişti.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ALT, AST, protrombin zamanı, albümin ve globülin düzeyleri, tıkanma ikterli gelişmiş olanların dışındakilerin ALP ve bilirubin düzeyleri normal sınırlardaydı.

Kolelityazisli hastalardan elde edilen safra taşları analiz edilerek, kolesterol taşları ile pigment taşlarının ayrımı yapıldı.

Tüm hastaların kolelizektomi materyalinden elde edilen safralarında immunglobülin G, A ve M düzeyleri, Radyal Immüdifüzyon yöntemi ile ölçüldü. Bunun için, düşük konsantrasyondaki proteinleri ölçmekte kullanılan LC-Partigen İmmun Diffüzyon Plate'leri kullanıldı.

## SONUÇLAR

Yapılan taş analizine göre, kolelityazisli hastaların 8'inin taşının kolesterol, 7'sininkinin pigment taşı özelliğinde okluğu saptandı.

Kolesterol taşı olanların safralarından IgG düzeyi ortalama 162±44 mg/ml, pigment taşı olanlarda 35±16 mg/ml, kontrol grubunda ise 28±20 mg/ml olarak ölçüldü (Tablo 1). IgG'nin kolesterol taşı olanların safralarından düzeyi, diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01). Pigment taşı olanlarla kontrol grubu

Tablo 1. Kolesterol ve pigment taşı olanlarda ve kontrol grubunda safradaki IgG, IgM ve IgA düzeyleri

	IgG (mg/ml)	IgM (mg/ml)	IgA(mg/ml)
Kolesterol Taşı	162±44	64±19	321±59
Pigment Taşı	35±16	43±12	362±73
Kontrol Grubu	28±20	33±21	384±73

arasında, IgG düzeyi bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.1).

Ortalama IgM düzeyleri, kolesterol taşı olanların safralarında 64±19 mg/ml, pigment taşı olanlarda 43±12 mg/ml, kontrol grubunda ise 33±21 mg/ml olarak ölçüldü. IgM'nin de kolesterol taşı grubundaki düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Ancak bu fark IgG'deki kadar belirgin değildi. IgM düzeyleri de pigment taşı olanlarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0.1).

Safradaki ortalama IgA düzeyi ise kolesterol taşı olanlarda 321±59 mg/ml, pigment taşı olanlarda 362±46 mg/ml, kontrol grubunda 384±73 mg/ml olarak ölçüldü. Her üç grubun IgA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Her grubun ortalamasıyla diğerinin kıyasında p>0.1).

## TARTIŞMA

Safra taşı oluşumunda bilinen bir çok risk faktörü vardır. Bunlardan, safradaki kolesterol süpersatürasyonunu oldukça önemlidir. Ancak, kolesterol satürasyon indeksi her vakada yüksek bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, daha önemli olan faktör, kolesterol monohidrat kristallerinin oluşum süresini gösteren nükleasyon zamanı olarak tanımlanmış ve kolesterol taşı olanlarla olmayanlar arasında belirgin farklılık göstermiştir. 37°C'de in vitro olarak inkübe edilen izotropik safrada ilk kolesterol monohidrat kristallerinin görüldüğü süre olan nükleasyon zamanı, bir çalışmada, kolesterol taşı olanlarda ortalama 3 gün, olmayanlarda ortalama 15 gün bulunmuştur (3). Taşı olanlarda bu sürenin, kolesterol satürasyon indeksi ile negatif korelasyonu da zayıf bulunmuştur. Bu durumda, nükleasyon zamanını etkileyen nükleasyon faktörleri olmalıdır.

Yakın zamana dek gösterilmiş olan nükleasyon faktörleri, 130 kilodalton molekül ağırlıklı bir glikoprotein (4), safra kesesi epitel hücrelerinden salgılanan musin-deki artış (5), iyonize kalsiyum (6), safra kesesinin asidifikasyon fonksiyonunun bozulması (7) olarak tanımlanmıştır.

Son zamanlarda, Concanavallin A (Con A)'ya bağlanan glikoproteinler olarak adlandırılan bir grup madde, kolesterol nükleasyonu üzerindeki rolü gösterilmiştir (8). Bunlardan düşük molekül ağırlıklı olanlar fosfolipaz C (9), aminopeptidaz-N, fibronektin ve orosomukoldür(1).

Upadhy ve ark., 1991'de yayınladıkları bir çalışmada, bu glikoproteinlerin aktif yüksek molekül ağırlıklı fraksiyonları olarak IgM ve IgA'yı göstermişlerdir (2). Bunun üzerine aynı ekip 1993 yılında yayınladıkları bir başka çalışmada, safradan ve serumdan IgG, IgA ve IgM'yi izole etmişler, in vitro ortamda bunların nükleasyon zamanına etkilerini ölçmüşler ve kolesterol taşı olan ve olmayanların safralarında bu immunglobülinlerin düzeylerini karşılaştırmışlardır (1). Biiyer immunglobülinlerin 250 mg/ml eklenmesiyle hazırlanan ortamlardaki nükleasyon zamanları, IgM için 2.5, IgG için 2.8 , IgA için 7.5, kontrol amacıyla kullanılan albumin için 10.3 gün bulunmuştur. Ancak kullanılan immunglobülin miktarları arttığında, üç immunglobülinin nükleasyon zamanını kısaltıcı etkileri arasındaki fark azalmıştır. Bu durumda, bu etkinin doza bağımlı özelliği olduğu söylenebilir.

Biliyor immunglobülinler yalnızca biiyer sistemden değil, serumdan da kaynaklanır (10). Tüm serum proteinleri, düşük molekül ağırlıklılar daha fazla olmak üzere hepatositlerden bir miktar süzülürler. Bu durumda, en düşük molekül ağırlıklı immunglobülin olan IgG'nin safrada en fazla bulunması doğaldır. Bu düşünceyle yukardaki çalışmada, serum immunglobülinlerinin de nükleasyon zamanına etkileri ölçülmüştür. Serumdan elde edilen IgG ve IgM'nin de nükleasyon zamanını kısaltıcı etkileri saptanmıştır. Ancak sonuçlar karşılaştırıldığında, biiyer immunglobülinlerin etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Aynı çalışmada ilk kez, kolesterol ve pigment taşı olanlarla, taşı olmayanların safralarından immunglobülin düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Sonuçta, kolesterol taşı olanlardaki IgG düzeyleri, diğer iki gruba göre belirgin yüksek bulunmuştur. Üç grup arasında IgM ve IgA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Con A'ya bağlanma kapasitesi en düşük olan IgG'nin diğer immunglobülinlere göre daha yüksek düzeyde bulunması, promotor aktivitenin sadece bu kapasiteye bağlı olmadığını, immunglobülinlerin direkt olarak da bu etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Biz de çalışmamızda, safra kesesi taşı olan hastaların safralarındaki IgG, IgM ve IgA düzeylerini inceledik. Sonuçta IgG'nin ve daha az oranda IgM'nin, kolesterol taşı olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu saptadık. IgA'nın kolesterol taşı oluşumunda bir etkisi saptamadık. Ayrıca her üç immunglobülin ile pigment taşı oluşumu arasında ilişki bulamadık, bu sonuçlar daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Böylece nükleasyon promotörü olduğu gösterilen immunglobülinlerin, hangi durumlarda safrada arttıkları henüz kesin bilinmemektedir. Upadhy ve ark., safradaki immunglobülin düzeyinin safra içeriğinden, özellikle kolesterol saturasyon indeksinden etkilenebileceğini söylemektedirler. Buna karşılık daha yeni bir çalışmada Lipsett ve ark., kolesterol taşı olanların safralarında, ol-

mayanlara göre belirgin olarak daha fazla miktarda immün kompleks saptamışlardır (11). Böylece bu hastaların safralarındaki artmış immunglobülinlerin immün kompleks artışıyla birlikte okluğunu, kolesterol taşının bir immün kompleks hastalığı olarak değerlendirilebileceğini söylemektedirler.

Sonuç olarak, toplum sağlığında önemli bir yer tutmaya devam eden safra taşlarının oluşumunda hala bir çok bilinmeyen faktör vardır. Yapılan az sayıdaki araştırmayla, kolesterol taşı oluşumundaki etkinliği gösterilmiş olan immunglobülin arşitinin mekanizması henüz tam olarak aydınlanamamıştır. Bu konuda gereksinim duyulan çalışmalarla alınacak mesafe, belki de taş oluşumunun önlenmesinde yardıma olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Upadhy GA, Harvey PRC, Strasberg SM, Effect of human biliary immunoglobulins on the nucleation of cholesterol. J Biol Chem 1993; 268:5193-5200.
2. Harvey PRC, Upadhy GA, Strasberg SM. Immunoglobulins as nucleating proteins in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. J Biol Chem 1991; 266:13996-14003.
3. Malet PF, Rosenberg DJ. Cholelithiasis. Gallstone pathogenesis, natural history, biliary pain, and nonsurgical therapy. In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. Bockus gastroenterology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 3:2674-2729.
4. Groen AK, Noordam C, Drapers JAG, et al. Isolation of a potent cholesterol nucleation-promoting activity from human gallbladder bile: role in the pathogenesis of gallstone disease. Hepatology 1990; 11:525-33.
5. Afdhal NH, Smith BF. Cholesterol crystal nucleation: a decade-long search for the missing link in gallstone pathogenesis. J Hepatol 1990; 11:699-707.
6. Galinger S, Taylor RD, Harvey PRC, et al. Effect of mucous glycoprotein on nucleation time of human bile. Gastroenterology 1985; 89:648-58.
7. Shiftman ML, Moore EW. Acidification of gallbladder bile is defective in patients with all types of gallstones. Gastroenterology 1988; 94:591.
8. Groen AK, Noordam C, drapers JAG, et al. Isolation of a potent cholesterol nucleation-promoting activity from human gallbladder bile: role in the pathogenesis of gallstone disease. Hepatology 1990; 11:525-33.
9. PaWnson NR, Willis KE. Effect of phospholipase C on cholesterol solubilization in model bile. A concanavalin-A binding nucleation-promoting factor from human gallbladder bile. Gastroenterology 1991; 101:1339-44.
10. Brown WR, Kloppel TM. The liver and IgA: immunological, cell biological and clinical implications. Hepatology 1989; 9:763-84.
11. Lipsett PA, et al. Cholesterol gallstones: another immune complex disease. Gastroenterology 1944; 106 (suppl):932.