

## VİRAL HEPATİTTE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE SERUM IgG, IgM, Ig A DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Binnaz Ege\*

Ayten İmamoğlu\*

Nurten Girgin\*\*

Halil Gümüş\*\*\*

Şaziye Aşık\*\*\*\*

Viral hepatit, ülkemizde özellikle okulların açık olduğu aylarda, çocuklar arasında yaygın bir şekilde görülen, aşısı henüz deneme safhasında olduğu için, bu yolla koruyucu önlem alınamayan ve vak'aların bir kısmında da kalıcı karaciğer bozukluklarına nede nolan bir hastalıktır.

Çocuklarda, akut viral hepatit başlıca 2 tip virusla oluşmaktadır. Bunlardan hepatitis A virusu enfeksiyöz hepatite, hepatitis B virusu ise homolog serum hepatitine neden olmaktadır (2). Seyrek olarak, çocuklarda bazı spesifik virus'ar, sitomegalik hastalık, herpes simpleks ve enfeksiyöz mononükleosis akut hepatite neden olabilir.

Hepatitis B virus enfeksiyonlarında kanda ve dokularda hepatitis B antijeni ve Dayne partikülleri görülür. Hepatitis A virus enfeksiyonlarında ise hastalığın enkübasyon döneminde feçeşte, immüno elektronmikroskopi metodu ile, hepatitis A partiküllerinin var olduğu gösterilmiştir (8).

Giles ve Krugman, enfeksiyöz hepatit gösteren 30 çocukta ve serum hepatiti gösteren 28 çocukta bu hepatit tiplerinin ayrılmasında, hastaların immunoglobulin cevaplarından yararlanılabileceğini bildirmişlerdir, (3). Vittal ve arkadaşları ise, enfeksiyöz hepatitli hastaların immünoglobulin yanıtı ile serum hepatitli hastaların immünoglobulin yanıtı arasında, tanıya yardım edecek anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (10).

Araştırmacılar tarafından bulunan sonuçların çelişkili olması nedeniyle konuya açıklık kazandırmak amacı ile bizde, kliniğimize ve polikliniğimize müracaat eden 35 vak'a üzerinde karaciğer fonksiyon testleri IgA, IgM ve IgG tayinleri yaptık ve her iki tip hepatitin ayrılmasında immünoglobulinler ile karaciğer fonksiyon testleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırdık.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Profesörü

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Başasistanı

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Asistanı



### MATERYAL ve METOD

Kliniğe ve polikliniğe 1980 yılı içinde müstacaat eden 35 viral hepatit vak'asında hastalığın başlangıcından itibaren ilk bir haftalık akut dönem içinde Hepatitis B antijeni aranmış ve klinik, laboratuvar metodlarından da yararlanılarak viral hepatitin tipi tayin edilmiştir. Buna göre, vak'alarımızdan 28'ini enfeksiyöz hepatit, 7'sini ise serum hepatiti oluşturmaktadır. Çocukların yaşları 5-13 arasında değişmekte ve 16'sı kız, 19'u erkekti. Viral hepatit vak'alarının hepsinde hastalığın başlangıcından itibaren ilk bir haftalık akut dönem içinde ve 2 ay sonra, karaciğer fonksiyon testlerinden bilirubin, kan proteinleri, timol turbidite testi ve SGOT incelenmesi yapılmış ve immünoglobulin A (IgA), immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G (IgG) düzeyleri tayin edilmiştir. Bulunan değerler aynı yaşlarda 20 normal vak'adan elde edilen değerlerle karşılaştırılmıştır.

Serum IgA, IgM ve IgG tayinleri Behringwerke AG, Marburg-Lahn laboratuvarından sağlanan immüno-diffusion metodu ile kantitatif olarak tayin edilmiştir. Standart human serumda aynı laboratuvardan sağlanmıştır ve standart kurva göre immünoglobulinler değerlendirilmiş ve normal kontrol değerlerle karşılaştırılmıştır.

İmmünoglobulinler için normal değerler; IgA: Ortalama değer 100 ml. de 160 mg.  $\pm$  2S D, sınırları 35-245 mg/100 ml. dir. IgM : Ortalama değer 100 ml. de 90 mg  $\pm$  25 D, sınırları 50-230 mgr/100 ml. dir. IgG : Ortalama değer 100 ml. de 1100 mgr  $\pm$  2 S D. sınırları 500-1550 mgr/100 ml. dir. Bu değerler literatürdeki normal değerlere uyum gösteriyordu (1).

SGOT, Reitman-Frankel metoduna göre Merck firmasından sağlanan Mercosets kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre normal üst sınır 19 Ü/1. dir (9).

Timol turbidite testi Maclagan metoduna göre yapılmıştır (7). Laboratuvarımız için üst sınır 6 ünitedir.

Yukarıda belirtilen maksimum değerleri aşan miktarlar patolojik olarak kabul edilmiştir.

### TARTIŞMA

Karaciğer hastalıklarında, plazma proteinlerinde çeşitli değişiklikler oluşur. Bunlar serum albumin, globulin ve gammaglobulin fraksiyonlarında kendini gösterir (5,6). Araştırmacılar, enfeksiyöz hepatiti, serum hepatitinden ayırt etmede, gammaglobulin fraksiyonlarından olan immunoglobulinlerin yardımcı olup olmadığını araştırmak istemişlerdir.

Giles ve Krugman, A virusu ile oluşan enfeksiyöz hepatitte hastalığın başlangıcından hemen sonra serumda IgM düzeyinde önemli bir artma olduğunu, buna karşın, B virusu ile oluşan serum hepatitinde IgM düzeyinin normal veya



düşük olduğunu bildirmiş ve hastalığın akut döneminde IgM miktarına bakmak suretiyle her iki hepatitin birbirinden ayrılabilceğini ileri sürmüşlerdir (3). Wolheim ise, serum hepatitinde IgM miktarının önemli derecede düşük olduğunu bildirmiştir. (11).

Kindmark ve Laurell, serum hepatitinde serum IgM düzeyinde artma olduğunu ve hastalığın başlangıcından bir hafta sonra normalin % 50'sinin üstüne çıktığını tesbit etmiştir (4).

Vital ve arkadaşları ise, her iki tip hepatitte, hastalığın ilk 2 haftası esnasında, IgM ve IgG düzeylerinin yüksek olduğunu, IgM düzeyinde görülen yükselmenin her iki tip viral hepatiti ayırmaya yarayacak bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (10).

Biz takip ettiğimiz 35 viral hepatit vak'asının 7'sinde (% 20), hepatitis B antijenini pozitif bulduk. Geri kalan 28 vak'ada ise negatifti (Tablo I).

Hastalığın başlangıcından itibaren ilk bir haftalık akut dönemde, enfeksiyöz hepatit gösteren 28 vak'anın 3'ünde (% 10), IgG normal bulundu (vak'a 12,14, 16). Diğerlerinde ise belirgin bir artma görülüyordu (% 90).

Serum hepatiti olan vak'aların ise 2'sinde IgG normal bulundu (% 28) (va'a 3,4), 5 vak'ada ise artma görüldü (% 72).

IgM akut dönemde 2 vak'ada normaldi (% 5) (vak'a 4,27). Bu vak'aların biri serum hepatitine aitti, diğer vak'aların hepsinde IgM yüksek bulundu (% 95). IgA ise akut dönemde 4 vak'ada artma göstermişti (% 11) (vak'a 1,5,26,34). Bu vak'alardan ikisi serum hepatite aitti, diğerlerinde ise normal sınırlar dahilinde idi (% 89).

Enfeksiyöz hepatit ve serum hepatit gösteren vak'alarda IgG ve IgM düzeyinde görülen artmalar, her iki tip hepatiti ayıracak bir farklılık göstermiyordu.

Akut dönemde, serum immünoglobulin düzeyleri normal olan veya artma gösteren vak'aların hepsinde timol bulanıklık ve SGOT patolojik değerler gösteriyordu.

İki ay sonra yapılan immünoglobulin incelemesinde;

Dört vak'ada IgG'deki artma halinin devam ettiği görüldü (% 11) (Vak'a 5,8,21,25). Bunlardan 8 ve 25 no'lu vak'alarda SGOT normale döndüğü halde, IgG 1800 ve 1600 mgr. gibi normal üst sınırın biraz üstünde değer gösteriyordu. Diğer vak'alarda IgG ve SGOT normal sınırlara inmişti. 2 vak'ada ise IgM değerlerinde artma devam ediyordu (% 5) (vak'a 2,34). Bu vak'alarda SGOT'de normalin üstünde değerler gösteriyordu. Diğer vak'alarda IgM ve SGOT normal değerlerine dönmüşlerdi.

IgA, 34 no'lu vak'ada akut dönemde artma gösterdiği gibi, 2 ay sonra yapılan incelemede de bu artmanın devam ettiği görüldü. Bu vak'ada SGOT'de normalin üstünde değer gösteriyordu (Tablo I).



İlk Bir Hafta İçinde İmmunoglobulin, Timol,  
SGOT DüzeyleriBaşlangıçtan 2 Ay Sonra İmmunoglobulin, Timol,  
SGOT Düzeyleri

Vak'a	Hepatit B Antijeni	İlk Bir Hafta İçinde İmmunoglobulin, Timol, SGOT Düzeyleri			Başlangıçtan 2 Ay Sonra İmmunoglobulin, Timol, SGOT Düzeyleri						
		IgG	IgM mgr/100 ml	IgA	Timol Ünite	SGOT Ünite	IgG mgr/100 ml	IgM	IgA	Timol Ünite	SGOT Ünite
1	+	1700	270	250	9	1180	1200	220	180	7	11
2	+	1950	450	135	10	840	1350	260	190	6	25
3	+	760	900	80	7,5	54	660	84	74	5	10
4	+	1050	120	80	8,5	120	1400	120	100	7	15
5	+	2250	280	250	8	310	1650	120	155	7	22
6	+	1600	350	160	9	560	1200	190	140	8	20
7	+	1600	315	210	6.7	114	1300	155	90	7	26
8	-	2300	350	220	7	840	1800	140	210	3	12
9	-	1750	820	135	11.2	600	1200	145	120	8	19
10	-	1660	275	130	8	1200	1350	190	130	6	25
11	-	1950	255	180	5.2	410	1125	125	210	5	14
12	-	940	310	100	8.2	1120	900	100	100	3	15
13	-	1850	310	160	7.5	450	1200	230	180	6	18
14	-	1200	320	175	9.4	380	1100	95	200	6	12
15	-	1750	250	210	8	120	1250	125	200	3	16
16	-	1350	262	50	10.2	120	1100	150	145	7	13
17	-	1850	350	130	10.6	410	600	74	115	7.5	20
18	-	1620	295	210	7.2	1250	750	215	140	6	57
19	-	1680	320	100	8.2	368	1500	180	120	3	14
20	-	1600	345	160	8.5	850	1250	135	240	5.6	18
21	-	2100	310	205	10.2	1200	1650	210	135	6	27
22	-	1750	275	115	7	130	1125	120	145	3	12
23	-	1500	280	65	7	180	1250	145	82	4	12
24	-	2225	295	240	9	850	1450	220	190	5	25
25	-	1750	340	135	12	850	1600	230	110	7	18
26	-	1655	325	260	7	480	1200	210	125	4	16
27	-	1625	225	140	7	220	1100	200	100	3	15
28	-	1725	360	80	9.2	680	1250	110	65	5	30
29	-	1680	375	138	8	370	1300	160	125	4	12
30	-	2100	320	240	11	720	1500	225	115	5	25
31	-	1755	275	80	9.2	180	850	115	110	6	14
32	-	1850	355	165	7	320	1450	125	160	3	18
33	-	1550	315	110	8	165	1200	115	60	5	14
34	-	1825	410	270	10.2	385	950	245	265	8	26
35	-	1610	270	110	8	410	1225	125	80	6	22



Sonuç olarak, hastalığın akut döneminde, vak'aların çoğunda IgG % 90 ve IgM % 95 vak'ada artma göstermiştir. Fakat bu artma her iki tip hepatit arasında ayırıcı tanı yapacak derecede farklılık göstermemektedir. Bu nedenle, enfeksiyöz hepatitin, serum hepatitinden ayrılmasında, immünoglobulin düzeylerinde görülen değişiklikler bir kriter olarak kullanılamaz.

Her iki tip hepatitin de konvalessans döneminde, immünoglobulin düzeylerinin normale dönüşü, SGOT değerlerinin normale dönüşü ile birliktedir. Timol bulanıklık testi ise vak'aların % 28.5'da halâ normalden yüksek değerler göstermektedir.

### ÖZET

Hastalığın başlangıcından itibaren, ilk bir haftalık akut dönemde ve başlangıçtan 2 ay sonra, 28 enfeksiyöz hepatit ve 7 serum hepatit vak'asında IgG, IgM, IgA timol bulanıklık testi ve SGOT tayinleri yapılmıştır.

Hastalığın akut döneminde IgG ve IgM de artma olduğu halde, bu artma her iki tip hepatiti ayıracak bir farklılık göstermemiştir. IgA da ise belirgin bir yükselme olmamıştır.

Konvalessans döneminde, immünoglobulinler, vak'aların büyük bir kısmında normale dönmüştür. Bu düzelme, akut dönemde yüksek olan SGOT'ninde normale dönmesi ile birliktedir. İkinci ayın sonunda % 28.5 vak'ada timol bulanıklık testi halâ yüksek değerini muhafaza etmektedir.

### SUMMARY

#### The Study of Serum Yg G, Yg M and YgA Levels and liver function tests in viral hepatitis

Serum immünoglobulins, serum bilirubin, serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) and thymol turbidity levels were studied in 35 patients with infectious hepatitis and serum hepatitis in acute stage of the disease and after two months of the onset of the disease.

The immunoglobulin levels in 20 healthy controls were studied for comparison.

7 of the 35 patients had positive hepatitis B antigen.

Patients with infectious hepatitis and serum hepatitis showed moderately increased amount of immunoglobulin G and immunoglobulin M levels during the acute stage of the illness. But there was no difference in the immunological responses between infectious hepatitis and serum hepatitis.



At the end of two months immunoglobulin G levels was still above the normal upper value in two infectious and in two serum hepatitis patients others showed normal levels.

In two patients immunoglobulin M level was high concomitant with high SGOT level. Others showed normal immunoglobulin M and SGOT values.

In one patient immunoglobulin A level was high at the end of two months. This patient also had high immunoglobulin A values during the acute stage of the illness.

SGOT values returned to normal in most of the patients at the end of two months but thymol turbidity levels were high in 28.9 % of the patients.

These studies indicate that immunoglobulin levels provide no useful data for the differentiation of infectious hepatitis from serum hepatitis.

#### KAYNAKLAR

- 1 - Allan Smith, Mathea, McClellan, B.H. ve ark. : Th development of immunoglobulin levels in man. J. Pediatrics 72 : 276, 1968,
- 2 - DeBelle Ross C., Lester R. : Current concepto of acute and chronic viral hepatitis. Pediatric clin. North. America 22 : 943, 1975
- 3 - Giles JP Krugman S. : Immunoglobulin response during the course of the disease, JAMA 208 : 497, 1969
- 4 - Kindmark CO, Laurell CB : Sequential changes in the plasma protein pattern in inoculation hepatitis Scand, J Clin Lab Invest 124 : 105, 1972
- 5 - Lee FI : Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver-disease The Lancet 2 : 1043, 1965
- 6 - Logrippe Gerald A., ve ark. : Effect of infections hepatitis on the immunoglobulins in mentally retarded children, JAMA 195 : 155, 1966
- 7 - Maclagan NF : Thymol turbidity test. NeW indicator of Liver dysfunction, Brit J Exp Path 25 : 234, 1944
- 8 - Özsoylu Ş : About viral hepatitis, The Turkish J Padiatrics 7 : 69, 1975
- 9 - Reitman ve Frankel S. : From merckotest, Amer J Clin Path 28 : 56, 1957
- 10 - Vittal SBV ve ark : İmmunoglobulin and autoantibody response in acute and chronic liver disease, Amer J Med 57 : 546, 1974
- 11 - Wolheim FA : Immunoglobulins in the Course of viral hepatitis and in cholestatic and obstructive jaundice. Acta Med Scand 183 : 473, 1968