

Ocena stężenia immunoglobulin IgG, IgM i IgA w surowicy krwi kobiet z adenomiozą poddanych wycięciu macicy

Immunoglobulin IgG, IgM and IgA concentrations in the blood serum in women with adenomyosis after hysterectomy

Dobrośława Sikora-Szcześniak¹, Grzegorz Szcześniak², Wacław Sikora¹

U 27 kobiet z endometriozą macicy poddanych wycięciu macicy oceniano stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA oraz białka całkowitego, a także odsetek gamma globulin w surowicy krwi przed leczeniem, w 1., w 10. i w 30. dobie po operacji. Do badań kwalifikowano pacjentki, które w okresie okołoperacyjnym nie otrzymywały krwi homologicznej i jej preparatów, steroidów kory nadnerczy oraz których przebieg okołoperacyjny był niepowikłany. Przed leczeniem nie stwierdzono podwyższonego stężenia IgG, IgM oraz IgA u kobiet z adenomiozą. W 1. dobie po operacji odnotowano obniżenie stężeń IgG, IgM, IgA oraz białka całkowitego. W 10. dobie po zabiegu stężenie IgG i białka całkowitego było nadal niższe od stwierdzanego przed leczeniem. Dopiero w 30. dobie po operacji koncentracja IgG, IgM, IgA oraz białka całkowitego była zbliżona do notowanych przed leczeniem. Odsetek gamma-globulin był znamienne podwyższony w porównaniu do stwierdzanego przed operacją w 10. i w 30. dobie po operacji. Przeprowadzone badania nie wskazują na etiologię immunologiczną endometriozy wewnętrznej, w odróżnieniu od zewnętrznej. Natomiast zabieg wycięcia macicy powoduje obniżenie stężeń IgG, IgM, IgA oraz białka całkowitego w surowicy krwi.

Słowa kluczowe: adenomioza, immunoglobuliny, histerektomia

(Przegląd Menopauzalny 2003, 1:46–51)

Wstęp

Zabieg operacyjny jest dla organizmu urazem i może mieć różny wpływ na układ immunologiczny. Wywołuje on ogólnoustrojową reakcję odpornościową, której odzwierciedleniem może być poziom tem-

peratury ciała, mobilizacja leukocytów czy OB. Nieznane są dotychczas specyficzne metody pomiaru ogólnoustrojowej odpowiedzi odpornościowej organizmu na uraz, które miałyby jednoznaczną użyteczność kliniczną. Jest to wynikiem braku dokładnej znajomości mechanizmów odpornościowych uruchamianych

¹ Oddział Położniczo-Ginekologiczny, SP ZOZ w Lipsku, ordynator: dr n. med. Wacław Sikora

² Oddział Chirurgii Ogólnej, Radomski Szpital Specjalistyczny, kierownik: lek. med. Robert Rojewski



w okresie pourazowym, ich regulacji przez układ nerwowy i hormonalny oraz wpływu układu immunologicznego na proces gojenia się tkanek i przywracania ich funkcji [1, 2, 3].

Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na przebieg okresu okołoperacyjnego mogą być stosowane środki farmakologiczne, krew i preparaty krwiopochodne, jak również istota schorzenia będąca powodem interwencji chirurgicznej [3].

Uważa się, że rozległość i czas trwania zabiegu operacyjnego ma wpływ na układ immunologiczny w okresie pooperacyjnym. Nie wiadomo czy opisywane w piśmiennictwie wyższe stężenia immunoglobulin IgG i IgM u kobiet z adenomiozą macicy mogą mieć niekorzystny wpływ na przebieg okresu pooperacyjnego [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15]. Z drugiej strony podkreśla się, że zarówno prawidłowy, podwyższony, jak i obniżony poziom immunoglobulin nie świadczy, że obrona immunologiczna jest fizjologiczna [9].

Cel pracy

Celem pracy było porównanie stężenia immunoglobulin IgG, IgM i IgA oraz frakcji gamma-globulin, a także białka całkowitego surowicy krwi przed i we wczesnym (1. i 10. doba) oraz późnym (30. doba) okresie pooperacyjnym u kobiet, u których wykonano śródpowięziowe wycięcie macicy z lub bez przydatków.

Materiał i metody

Materiał obejmował 27 pacjentek z endometriozą macicy, których średni wiek wynosił 49,5 lat ($\pm 9,6$), leczonych operacyjnie w latach 1998–2001 na Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SP ZOZ w Lipsku. U wszystkich kobiet wykonano śródpowięziowe wycięcie macicy sp. Meredith-Aldridge w modyfikacji Woytonia [18] z lub bez przydatków. W przypadku chorób szyjki macicy – wydłużenie, przerost części pochwowej szyjki macicy, rozległa ektopia, zastarzałe pęknięcia szyjki – wykonywano śródpowięziowe pochwowo-brzuszne wycięcie macicy sp. własnym [15].

Badania biochemiczne dotyczyły oceny stężenia:

- białka całkowitego – metodą biuretową,
- frakcji γ -globulin – metodą elektroforezy na odcianie celulozy aparatem firmy SEAC,

- immunoglobuliny IgG,
- immunoglobuliny IgM,
- immunoglobuliny IgA, oznaczanych metodą immunoturbidymetryczną przy użyciu analizatora Hitachi 902.

W obu badanych grupach krew do badań pobierano przed leczeniem w 1., w 10. i w 30. dobie po zabiegu. Do chwili oznaczenia stężeń immunoglobulin surowica przechowywana była w temp. -20°C .

Do badań kwalifikowano pacjentki, które w okresie okołoperacyjnym nie otrzymywały krwi homologicznej i jej preparatów, steroidów kory nadnerczy oraz u których przebieg okołoperacyjny był niepowikłany.

Operacyjną profilaktykę antybiotykową oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych prowadzono jednakowo u wszystkich pacjentek.

Wstępne postępowanie anestezjologiczne oraz prowadzenie znieczulenia ogólnego było jednakowe u wszystkich operowanych kobiet.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA wersja 5,0 firmy StatSoft Inc. USA.

Obliczano:

- średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe (SD).

Ocenę istotności różnic w uzyskanych wynikach stwierdzono testem Wilcoxona.

Za graniczny poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki badań

Stężenie immunoglobuliny IgG u kobiet z endometriozą macicy przedstawiono w tab. I. Przed zabiegiem operacyjnym stężenie immunoglobuliny IgG wynosiło 16,3 g/l i nie było wyższe od norm podawanych przez Katedrę i Zakład Biochemii Klinicznej AM w Lublinie. Najniższe stężenia immunoglobuliny IgG notowano w 1. dobie (11,4 g/l) po operacji i było ono istotnie niższe u znacznej liczby kobiet ($p < 0,05$). W 10. dobie po operacji koncentracja IgG była nadal istotnie niższa (11,7 g/l, $p < 0,05$) od stwierdzanej przed leczeniem. Dopiero w 30. dobie po zabiegu stężenie IgG było zbliżone do stwierdzanego przed leczeniem.

Średnie stężenie immunoglobuliny IgM (tab. II.) przed leczeniem wynosiło 2,9 g/l. W 1. dobie po operacji było istotnie niższe od stwierdzanego przed le-

Tab. I. Średnie stężenie immunoglobuliny IgG ($\pm$ SD; g/l) w surowicy krwi

	Badanie przed leczeniem	Badania po operacji		
		1. doba	10. doba	30. doba
Endometrioza macicy	16,3	11,4	11,7	15,1
(n=27)	$\pm 3,9$	$\pm 3,2$	$\pm 2,9$	$\pm 3,9$
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$



Tab. II. Średnie stężenie immunoglobuliny IgM ($\pm$ SD; g/l) w surowicy krwi

	Badanie przed leczeniem	Badania po operacji		
		1. doba	10. doba	30. doba
Endometrioza macicy (n=27)	2,9 $\pm$ 1,8	1,9 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 1,5	2,6 $\pm$ 1,4
p		p<0,05	p<0,05	p>0,05

Tab. III. Średnie stężenie immunoglobuliny IgA ($\pm$ SD; g/l) w surowicy krwi

	Badanie przed leczeniem	Badania po operacji		
		1. doba	10. doba	30. doba
Endometrioza macicy (n=27)	2,9 $\pm$ 1,7	2,0 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 1,6	2,9 $\pm$ 1,4
p		p<0,05	p<0,05	p>0,05

Tab. IV. Średni odsetek ($\pm$ SD; %) globulin γ surowicy krwi

	Badanie przed leczeniem	Badania po operacji		
		1. doba	10. doba	30. doba
Endometrioza macicy (n=27)	15,5 $\pm$ 2,8	15,6 $\pm$ 2,5	17,1 $\pm$ 3,2	17,1 $\pm$ 3,1
p		p<0,05	p<0,05	p>0,05

czeniu (1,9 g/l, p<0,05). Już w 10. dobie i nadal w 30. dobie po operacji koncentracja IgM była zbliżona do wartości notowanej przed leczeniem (2,6 g/l; 2,6 g/l).

Średnie stężenie IgA (tab. III.) u kobiet z endometriozą macicy przed zabiegiem operacyjnym wynosiło 2,9g/l. W 1. dobie po zabiegu operacyjnym było niższe (p<0,05) w porównaniu do stężeń przed leczeniem, u istotnie większej liczby kobiet. Zarówno w 10., jak i w 30. dobie po operacji stężenia IgA nie różniły się istotnie od stwierdzanych przed operacją.

W 1. dobie po operacji odsetek globulin γ (tab. IV.) wynosił 15,6 i nie różnił się istotnie (p<0,05) od stwierdanego przed zabiegiem operacyjnym – 15,5. Zarówno w 10., jak i w 30. dobie po operacji odsetek ten był

istotnie wyższy (p<0,05) od notowanego przed leczeniem (17,1; 17,1).

Najwyższą koncentrację białka całkowitego obserwowano przed zabiegiem operacyjnym – 71,8 g/l (tab. V.). W 1. i w 10. dobie po operacji było istotnie niższe (63,7 g/l, p<0,05; 66,3 g/l, p<0,05) od notowanego przed leczeniem. Dopiero w 30. dobie po operacji wartości białka całkowitego były zbliżone do stwierdzanych przed leczeniem.

Dyskusja

Wycięcie macicy jest najczęściej wykonywanym dużym zabiegiem operacyjnym (po cięciu cesarskim), na oddziałach ginekologiczno-położniczych, a w 20% wykonuje się je z powodu adenomiozy [13].

Tab. V. Średnie stężenia białka całkowitego ($\pm$ SD; g/l) surowicy krwi

	Badanie przed leczeniem	Badania po operacji		
		1. doba	10. doba	30. doba
Endometrioza macicy (n=27)	17,8 $\pm$ 7,9	63,7 $\pm$ 6,6	66,3 $\pm$ 6,1	70,9 $\pm$ 5,6
p	p	p<0,05	p<0,05	p>0,05



Stwierdzono, że po operacjach w obrębie jamy brzusznej zmniejsza się stężenie IgG, IgM i IgA we krwi oraz w płynie otrzewnowym. Rozmiary tych zaburzeń zależą od rozległości i czasu trwania operacji. Jeśli nie dochodzi do powikłań septycznych wracają do wartości należnych ok. 4. dnia po zabiegu [1, 3]. Dodatkowym czynnikiem mogącym mieć wpływ na przebieg okresu pooperacyjnego mogą mieć opisywane w piśmiennictwie podwyższone stężenia IgG, IgM w surowicy krwi u kobiet z endometriozą, zarówno zewnętrzną, jak i wewnętrzną [4, 5, 6, 7, 8, 9, 16]. Zaburzenia czynnościowe i ilościowe składowych zarówno ramienia humoralnego, jak i komórkowego odpowiedzi immunologicznej są szczególnie opisywane w przypadku endometriozy zewnętrznej. Mniej jest doniesień na temat tych zmian u kobiet z adneomiozą [4, 6, 9, 12].

Immunoglobulina IgG stanowi 75% wszystkich immunoglobulin, bierze udział m.in. w kontroli syntezy immunoglobulin, w opsonizacji antygenów [11].

Przed zabiegiem operacyjnym nie stwierdzono podwyższonych stężeń IgG u kobiet z endometriozą macicy, co jest niezgodne z danymi z piśmiennictwa. Podwyższone stężenia IgG u kobiet z adenomiozą obserwowali Taylor i wsp. [16], Ota i wsp. [12], Gleicher i wsp. [5], Hrycek i wsp. [6].

Stres, jaki powoduje zabieg operacyjny powodował obniżenie stężeń IgG we wczesnym okresie pooperacyjnym (1. i 10. doba). Jest to zgodne z obserwacjami Adamczyka [1], Kozickiego [9], którzy zarówno po operacjach ginekologicznych, jak i chirurgicznych odnotowywali obniżone stężenia IgG w surowicy krwi.

W 30. dobie po operacji odnotowano stężenia IgG zbliżone do stężeń przed leczeniem.

Immunoglobulina IgM reprezentuje naturalne przeciwciała, ważne we wczesnej fazie reakcji obronnej. Dodatkowo jest głównym przeciwciałem opsonizującym bakterie, a także wspólnie z IgG i IgA neutralizuje biologicznie czynne metabolity bakterii. Dlatego też zarówno niższe, jak i podwyższone stężenia IgM mogą świadczyć o nieprawidłowym przebiegu okresu okołoperacyjnego [11]. Nie stwierdzono zarówno podwyższonych, jak i obniżonych wartości IgM w surowicy krwi operowanych kobiet przed leczeniem. Najniższe stężenia IgM notowano w 1. dobie po zabiegu operacyjnym.

Biorąc pod uwagę rolę IgM jako frakcji przeciwciał szybko pojawiających się we krwi po zadziałaniu patogenu stwierdzenie, że już w 10. dobie po operacji stężenia tej immunoglobuliny zbliżone do wartości notowanej przed leczeniem uznano za następstwo pobudzenia syntezy IgM. Stężenia zbliżone do obserwowanych przed operacją utrzymywały się do 30. doby po operacji. Podobne obserwacje poczynił Adamczyk i wsp.



[1], który po operacjach chirurgicznych już w 7. dobie stwierdzał stężenia IgM zbliżone do wartości przed leczeniem.

Przed leczeniem nie odnotowano nieprawidłowych stężeń immunoglobuliny IgA u leczonych kobiet, podobnie jak w przypadku oceny stężeń IgM.

W 1. dobie po operacji stwierdzono niższe stężenia IgA w odniesieniu do stężeń przed leczeniem. Obserwacja ta może mieć ogromne implikacje kliniczne, bowiem IgA bierze udział w opłaszczaniu bakterii, zmniejsza ich przyleganie do komórek nabłonka błon śluzowych, wobec czego niższa koncentracja tej immunoglobuliny może sprzyjać infekcjom w okresie okołoperacyjnym [11]. Niższe stężenia badanych immunoglobulin – IgG, IgM oraz IgA w 1. dobie po zabiegu operacyjnym utwierdzają o słuszności prowadzenia profilaktyki antybiotykowej u wszystkich operowanych pacjentek.

Biorąc pod uwagę rolę IgA, znaczenia nabiera obserwacja, że mimo niższego stężenia IgG w porównaniu do stężeń przed leczeniem, w 10. dobie po operacji zanotowano stężenia IgA zbliżone do wartości przed leczeniem. Podobne obserwacje poczynili Kozicki i wsp. [9], którzy do 3. doby po operacji odnotowali niższe stężenia IgA niż przed leczeniem. Również Adamczyk i wsp. [1] po operacjach chirurgicznych stwierdzili niższe, w odniesieniu do stężeń przed leczeniem, stężenia IgA w 1. dobie, które utrzymywały się do 4. doby po operacji, a już od 7. dnia zauważyli stężenia zbliżone do wartości przed leczeniem.

W późnym okresie pooperacyjnym – 30. doba po zabiegu – stężenia IgA były zbliżone do wartości przed leczeniem.

W 1. dobie po operacji nie odnotowano różnic w odniesieniu do odsetka γ -globulin w surowicy krwi przed leczeniem. Jest to wynik zaskakujący, biorąc pod uwagę rolę zabiegu operacyjnego i działań okołoperacyjnych, mogących mieć wpływ immunosupresyjny.

Natomiast zarówno w 10., jak i w 30. dobie po operacji γ -globuliny stanowiły wyższy odsetek białek osocza w porównaniu do obserwowanego przed leczeniem. Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie doniesień na ten temat. Gdyby dodatkowo występowało podwyższone stężenie immunoglobulin można by było przypuszczać, że również endometrioza wewnętrzna ma podłoże immunologiczne, krążące, bowiem we krwi autoprzeciwciała należą do frakcji gamma-globulin.

Niższe stężenia białka całkowitego w odniesieniu do badania przed leczeniem odnotowano w 1. dobie po operacji. Zmiany te można wiązać ze zwiększonym katabolizmem białka oraz procesem konstruowania blizny. Niewątpliwie w przebiegu pooperacyjnym dochodzi do pobudzenia syntezy białek ostrej fazy. Jed-

nakże z danych z piśmiennictwa wynika, że nie wpływa to istotnie na poziom białka całkowitego w surowicy krwi [9].

W 10. dobie po zabiegu operacyjnym obserwowano nadal niższą – w odniesieniu do badania przed leczeniem – koncentrację białka całkowitego w surowicy krwi. Nasze obserwacje w części pokrywają się z danymi z piśmiennictwa. Podobne wyniki otrzymał Sikora [14], natomiast Witkiewicz [17] obserwował w 10. dobie po operacji stężenia zbliżone do stężeń przed leczeniem.

Dopiero w 30. dobie po zabiegu, kiedy proces rekonwalescencji wydaje się być ukończony, odnotowano stężenie białka zbliżone do stężeń przed leczeniem.

Odpowiedź organizmu na zabieg operacyjny jest złożona i nie do końca poznana. Przeprowadzone badania są w dużej mierze zgodne z rezultatami badań przeprowadzanych przez innych autorów [1, 2, 3], mimo tego, że dotyczyły innego materiału operacyjnego. Zauważyć można, że niezależnie od rodzaju zabiegu operacyjnego, istoty schorzenia, dochodzi do zmian w konstelacji białek surowicy krwi, które manifestują się obniżeniem poziomu białek należących do grupy obojętnych (immunoglobuliny).

Natomiast w odróżnieniu od endometriozy zewnętrznej adenomioza wydaje się mieć inną niż immunologiczną etiologię.

Zrozumienie powyższych rezultatów badań może mieć duże implikacje kliniczne i terapeutyczne.

Wnioski

1. Zabieg operacyjny wycięcia macicy powoduje obniżenie stężenia IgG, IgM i IgA oraz białka całkowitego w surowicy krwi.
2. Endometrioza wewnętrzna w odróżnieniu od endometriozy zewnętrznej nie manifestuje się podwyższonymi stężeniami IgG, IgM w surowicy krwi.



Summary

Objectives: Surgery is traumatic for the body and can both stimulate or suppress its immune system. Most common major surgery (second to caesarean section) performed in gynaecological – obstetric wards is hysterectomy.

The purpose of the research was to compare the concentration of immunoglobulines IgG, IgM, IgA, gamma globulin fraction and blood serum total protein in pre-, early and late phase of period postoperative in women who underwent intrafascial hysterectomy with or without adnexa.

Materials and methods: The study covered 27 patients with uterine endometriosis, aged 49.5 years ($\pm 9,6$) who underwent surgery in gynaecological – obstetric ward, SP ZOZ Lip-sko in 1999–2001.

The blood was drawn before treatment, on 1st, 10th and on 30th day following the surgery.

Results: Following hysterectomy (1st day), a statistically significant increase in the level of IgG, IgM, IgA immunoglobulin and blood serum total protein.

Conclusions: 1. Hysterectomy induces a change in constellation of protein in blood serum, which manifests in decreased concentration of IgG, IgM, IgA and blood serum total protein. 2. Prior the surgery concentrations IgG and IgM concentration was not highest in women with uterine endometriosis.

Key words: adenomyosis, immunoglobulins, hysterectomy

Piśmiennictwo

1. Adamczyk Z, Ciesielski L. Wpływ zabiegu operacyjnego na niektóre parametry odporności humoralnej i komórkowej ustroju. *Pol Przegl Chirug* 1984; 56: 11, 1171-8.
2. Budzyński A, Bobrzyński A, Duda K, et al. Pourazowy metabolizm wywołany cholecystektomią klasyczną i laparoskopową. *Pol Przegl Chirug* 1997; 69: 489-95.
3. Cooper AJ, Irvine JM, Turnbull AR. Depression of immunological response due to surgery. *Immunology* 1997; 27: 339-40.
4. Cuzytek A. Wybrane wskaźniki odporności nieswoistej u chorych z endometriozą i u chorych z mięśniakami macicy. Praca doktorska, ŚAM Katowice, 1996.
5. Gleicher N, Pratt D. Abnormal (auto)immunity and endometriosis. *Int J Gynecol Obstets* 1993; 40 suppl.: 21-7.
6. Hrycek A, Kalina Zb, Cuzytek A. Wybrane wskaźniki odpornościowe oceniane we krwi obwodowej u chorych z endometriozą wewnętrzną. *Wiad Lek* 1996; 49: 10-4.
7. Jedryka M, Miedzybrodzki R. Współczesne poglądy na etiopatogenezę endometriozy. *Post Hig* 1999; 53: 617-30.
8. Jakowicki JA (red.). *Endometrioza*. Folium, Lublin, 1997.
9. Kozicki W. Zachowanie się wykładników odporności humoralnej u kobiet z nowotworami trzonu macicy. Praca doktorska, AM Lublin, 1993.
10. Levgr M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol* 2002; 95: 688-91.
11. Mackiewicz S. *Immunologia*. PZWL, 1991.
12. Ota H, Iarashi S, Hatazawa J, et al. Is adenomyosis an immune disease? *Hum. Reprod Update* 1998; 4: 360-7.
13. Rzempełuch J, Książewski B, Kubik K, et al. Leczenie operacyjne mięśniaków macicy u kobiet. Cz. II. – Powikłania i przebieg pooperacyjny. *Gin Pol* 1998 (suppl. 1), Symposium Powikłania okołopooperacyjne w położnictwie i ginekologii, Cieszyn, 196-202.
14. Sikora W. Ocena okresu pooperacyjnego po zabiegach ginekologicznych z zastosowaniem autotransfuzji planowej lub hemodilucji sterowanej. Praca doktorska, AM Lublin, 1999.
15. Sikora-Szcześniak D. Śródpowięziowe pochwowo-brzuszne usunięcie macicy. *Gin Pol* 2000; (supl.) 230, XXVII Kongres PTG, Szczecin 13-16.09.
16. Taylor PV, Maloney MD, Campbell JM, et al. Autoreactivity in women with endometriosis. *Brit J Obst Gynecol* 1991; 98: 680-4.
17. Witkiewicz W, Witkowski J, Niedziółka A, et al. Autotransfuzja i hemodilucja w chirurgii. *Pol Przegl Chirug* 1988; 60: 536-41.
18. Woytoń J. Ocena operacji śródpowięziowego usunięcia macicy sposobem Aldridge'a i Meredith'a w modyfikacji własnej. *Gin Pol* 1985; 56: 310-5.

Adres do korespondencji:

lek. med. Grzegorz Szcześniak
Radomski Szpital Specjalistyczny
Oddział Chirurgii Ogólnej
ul. Tochtermana 1
26-610 Radom

