

Karaciğer Sirozunda Plazma Antithrombin III Düzeyinin Diagnostik ve Prognostik Değeri

Dr.M. Enver DOLAR, Dr. Çağlar BAYSAL, Uz. Bio. Selime AYAZ, Dr. Uğur YILMAZ

Özet : Koagülasyon faktörlerinin ve fibrinolizis de yer alan pek çok proteinin sentezi ve dolaşımından temizlenmesinde karaciğerin önemli rolü vardır. Bu nedenle hepatik fonksiyonlardaki bozulma gerek koagülasyonda gerekse fibrinolizisde yer alan proeinlerde değişikliklere neden olur. Bu çalışmamızda, karaciğer sirozlu hastalarda serum antithrombin III düzeyinde oluşan değişiklikleri araştırdık.

Sonuç olarak plazma antithrombin III düzeyinin karaciğer harabiyeti arttıkça azaldığını ve Child-Pugh skoru ile anlamlı korelasyon gösterdiğini saptadık.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, antithrombin III, Child-Pugh skoru.

Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğerdeki hasarı belirlemek, rezervi saptamak ve prognozu değerlendirmek için birçok sınıflandırma ve laboratuvar parametresi önerilmiştir. Örneğin Child-Pugh sınıflaması, serum faktör V, prekalikrein, alfa-2 antiplazmin, antithrombin III(AT III) düzeyi gibi. Serum AT III düzeyinin karaciğer sirozunda, kronik aktif hepatit (KAH) ve kronik persistan hepatit (KPH) olgularından daha fazla azaldığı ve protrombin zamanından daha spesifik olduğu bildirilmiştir (1-3).

Bu çalışmamızda karaciğer sirozunda AT III düzeyi ile karaciğerdeki hasarı gösteren parametreler ve prognoza işaret eden Child-Pugh sınıflaması arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık

HASTALAR

Çalışmaya, klinik, biyokimyasal, sonografik ve

Summary : DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA ANTITHROMBIN III LEVEL IN LIVER CIRRHOSIS

The liver plays a critical role in the synthesis and clearance of the coagulation and fibrinolysis proteins. The impairment of liver functions will therefore results in several changes in fibrinolysis and coagulation proteins. In this study, we investigated antithrombin III in patients with liver cirrhosis.

We conclude that, plasma antithrombin III level was significantly decreased severe liver cirrhosis and there was significant correlation between plasma antithrombin III and Child-Pugh score.

Key Words: Liver cirrhosis, antithrombin III, Child-Pugh score.

histopatolojik olarak siroz tanısı konan 30'u erkek, 24'ü kadın olmak üzere toplam 54 hasta ile hiçbir yakınması olmayan 20 sağlıklı hastane çalışmanı kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların yaşları 18-75 arasında olup, ortalama yaş Child A grubunda 44 ± 14 , Child B grubunda 52 ± 13 ve Child C grubunda 52 ± 14 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 31 ± 8 idi.

Siroz sebebi hastaların 25'inde HBV'na, 10'unda HCV'na, 8'inde alkol kullanımına bağlı idi. 11 hastada hiçbir sebep bulunamadığından kriptojenik karaciğer sirozu olarak kabul edildi.

Hastalar modifiye Child-Pugh klasifikasyonuna göre sınıflandırıldılar (5). Hastaların 18' i Child A, 16'sı Child B ve 20'si Child C grubunda olup ortalama skor Child B grubunda 8.06 ± 1.23 ve Child C grubunda 11.71 ± 1.10 idi.

Tablo I: Hasta gruplarının özellikleri

		Kontrol n : 20	Child A n : 18	Child B n : 16	Child C n : 20
Yaş	(yıl)	31 ± 8	44 ± 14	52 ± 13	52 ± 14
Albumin	(g/dl)	4.0 ± 0.3	3.7 ± 0.6	2.9 ± 0.6**	2.5 ± 0.4*
Bilirubin	(mg/dl)	0.8 ± 0.2	1.4 ± 1.4	2.0 ± 2.1***	2.7 ± 1.2*
ALT	(IU/L)	23 ± 9	50 ± 39 ***	49 ± 35***	31 ± 23
AST	(IU/L)	19 ± 8	61 ± 53**	64 ± 45*	68 ± 37*
AP	(IU/L)	54 ± 14	99 ± 41 ***	78 ± 13*	98 ± 23*
Kreatinin	(mg/dl)	0.98 ± 0.18	1.00 ± 0.13	1.02 ± 0.15	1.13 ± 0.20
PT	(sn)	12.1 ± 0.7	13.0 ± 1.3***	13.9.4 ± 1.4*	14.4 ± 1.9*
aPTT	(sn)	19.8 ± 1.6	23.5 ± 4.6**	24.3 ± 7.0***	26.4 ± 4.1*
PTA	(%)	94 ± 8	76 ± 20**	61 ± 13*	60 ± 12*
Fibrinojen	(g/L)	3.7 ± 0.6	3.8 ± 1.3	4.2 ± 1.2	3.4 ± 1.1

* p < 0.0001, ** p < 0.001, *** p < 0.01, **** p < 0.05. Kontrol grubu ile Child A, B ve C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

METOD

Kan örnekleri sabah saat 8⁰⁰'de staz oluşturmada venöz yoldan alındı. AT III tayini için kan örnekleri antikoagülan olarak %3.8 trisodium citrate içeren tüplere kondu. Daha sonra kan örnekleri 1000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrıldı ve -20°C'de saklandı. Plazma örnekleri bir ay içinde çalışıldı. AT III, protrombin aktivitesi (PTA), protrombin zamanı (PT), aPTT ve fibrinojen (FIB) nefelometrik santrifugal analizör (ACL, automated coagulation laboratory, USA) ile tayin edildi. AT III, tayini için chromogenic substrate (IL test, Instrumentation Laboratory, USA) kullanıldı. Diğer serum ALT, AST, Alkalen fosfataz (AP), bilirubin (BİL), kreatinin (CR), albumin (ALB) düzeyleri DACOS oto-

analizör (Coulter Electronics Inc., USA) ile tayin edildi.

Viral hepatit belirleyicileri diagnostik kit (Abbott Laboratories, USA) kullanılarak ELISA (enzyme linked immunosorbant assay) yöntemi ile tesbit edildi.

İstatistiksel Analiz:

Gruplar arası farkın önem tayini (ortalama ± standart sapma) Student's t testi ile korelasyon analizi lineer regresyon yöntemi ile araştırıldı. p < 0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Hasta gruplarına ait özellikler tablo-I'de görülmektedir. Serum AT III düzeyi, kontrol grubunda %113.6 ± 12.5, Child A grubunda %116.1 ± 16.6, Child B grubunda %84.3 ± 27.5 ve Child C grubunda %64.7 ± 14.8 olarak bulundu. Child A grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Child B ve C grubu ile kontrol grubu ve Child A grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0.0001). Ayrıca Child B ve C grupları arasında da anlamlı fark vardı (p < 0.001), (Tablo II). Serum AT III ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, Child B grubunda Child-Pugh skoru (CPS) (r: - 0.5021), ALT (r: - 0.5349), AST (r: - 0.5092), BİL (r: - 0.5347) ile negatif korelasyon, Child C grubunda CPS (r: - 0.4607), BİL (r: - 0.5266), AST

Tablo II : Çalışma gruplarında AT III aktivite düzeyleri

	n	Antithrombin (%) ortalama ± SD
1. Kontrol	20	113.6 ± 12.5
2. Child A	18	116.1 ± 16.6
3. Child B	16	84.3 ± 27.5 ab
4. Child C	20	64.7 ± 14.8 abc

a. 1. grup ile 3. ve 4. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.0001).

b. 2. grup ile 3. ve 4. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.0001)

c. 3. grup ile 4. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo III : Serum AT III düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki

	Child A	Child B	Child C
	r	r	r
CPS	—	- 0.5021*	- 0.4607*
ALB	- 0.2313	0.2634	0.5793*
BIL	- 0.1198	- 0.5347*	-0.5266*
ALT	0.1198	- 0.5349*	- 0.0029
AST	0.4986	- 0.5092*	0.5403*
AP	-0.0614	- 0.1076	- 0.1097
CR	0.1094	- 0.1072	0.3592
PT	0.3316	- 0.2876	- 0.2074
a PTT	0.2440	- 0.0152	- 0.2578
PTA	- 0.1722	0.2740	0.2758
FIB	- 0.3813	- 0.2746	0.1927

* Anlamlı korelasyon mevcut (p < 0.05)

(r: -0.5403) ile negatif ve albumin (r: 0.5793) ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo III).

TARTIŞMA

Koagülasyon faktörlerinin ve fibrinolitik sistemde yer alan pek çok proteinin sentezi ve dolaşımından temizlenmesinde karaciğerin çok önemli rolü vardır. Bu nedenle hepatik fonksiyonlardaki bozulmanın gerek koagülasyonda gerekse fibrinolitik sistemde yer alan proteinlerde değişikliklere sebep olması beklenir (4-7).

AT III karaciğerde sentez edilen ve klerense uğrayan antifibrinolitik sistemin bir komponentidir. Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer rezervini ve prognozu değerlendirmek için birçok sınıflandırma ve laboratuvar parametresi önerilmiştir. Child-Pugh sınıflaması, serum faktör V,

prekallikrein, alfa-2 antiplazmin, fibrinojen, albumin, kolesterol düzeyi, protrombin zamanı ve aminopyrine solunum testi gibi.

Serum AT III düzeyinin karaciğer sirozunda, KAH ve KPH olgularından daha fazla azaldığı ve protrombin zamanından daha spesifik bir işaret olduğu bildirilmiştir (3).

Bizim çalışmamızda da serum AT III düzeyinin karaciğerdeki hasar oranı ile kuvvetli bir korelasyon gösterdiği ve Child B ve C gruplarında, serum AT III düzeyi ile karaciğerdeki hasarı yansıtan parametrelerden bilirubin, AST arasında negatif korelasyon ve Child C grubunda sentez fonksiyonunu gösteren albumin ile pozitif korelasyon olduğu saptandı. Karaciğer sirozunda klinik olarak hastalığın şiddetine işaret eden Child-Pugh skoru iyi bir prognostik göstergedir (8). Çalışmamızda kontrol grubu ile Child A grubu arasında fark saptanmaz iken Child B ve C grubunda serum AT III düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş ve Child-Pugh skoru ile serum AT III arasında kuvvetli korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu düşük serum AT III düzeyinin karaciğer sirozunda prognostik anlamda olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan benzer bir çalışmada da serum AT III düzeyinin prognostik değeri olduğu ve serum AT III düzeyinin %40'ın altına düştüğünde mortalite oranının arttığı bildirilmiştir (1).

Sonuç olarak serum AT III düzeyi, karaciğer sirozunda rezervin saptanmasında ve prognoz değerlendirilmesinde kolay, hızlı ve klinikte kullanıldığımız Child-Pugh sınıflamasına yardımcı bir parametre olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Monreal M. Prognostic value of antithrombin III in cirrhosis of the liver. *Are Intern Med.* 1987; 147 : 794 - 7.
2. Rodzynek JJR, Preux C, Leautaud P, et al. Diagnostic value of antithrombin III and aminopyrine breath test in liver disease. *Are Intern Med.* 1986; 146: 677 - 80.
3. Monreal M, Rodriguez R, Canentin R, et al. AT - III diagnostic and prognostic value in hepatic disease. *Thromb Haemost.* 1981; 46 : 372.
4. Leebeck FWG, Kluft C, Knot EAR, et al. A shift in balance profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1991; 101 : 1382 - 90.
5. Kelly DA, Tuddenham EGD. Haemostatic problems in liver disease. *Gut*, 1986; 27 : 339 - 49.
6. Mowat NAG, Brunt PW, Ogston D. Fibrinolytic enzyme system in acute and chronic liver injury. *Acta Haematol*, 1974; 52 : 289 - 93.
7. Hersh SL, Kunelis T, Francis RB. The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: A critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood*, 1987; 69 : 1315 - 9.
8. Albers I, Hartmann H, Bircher J, et al. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989; 24 : 269.