

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZLU VE KRONİK AKTİF HEPATİTLİ HASTALARDA
KARACİĞER HASARI İLE DOĞAL PIHTILAŞMA İNHİBİTÖR
FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

108455

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof.Dr. Mehmet YÜCEŞOY

108455

Dr. Şebnem GÜRİSOY
UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ- 2001

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1.Karaciğerin Sentez Fonksiyonları	3
2.Normal Pıhtılaşma	6
3.Karaciğerin Pıhtılaşma Bozukluklarındaki Rolü	9
4.Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Evrelendirilmesi	13
a. Kronik Hepatit	13
b.Karaciğer Sirozu	15
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	44
ÖZET	46
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

Adenozintrifosfat	: ATP
Aktive Protein C	: APC
Alanin Transferaz	: ALT
Alfa-1 Antitripsin	: α -1AT
Alfa Feto Protein	: α FP
Antitrombin	: AT
Anti Nükleer Antikor	: ANA
Anti Mitokondrial Antikor	: AMA
Anti Düz Kas Antikoru	: ASMA
Asiyaloglikoprotein	: ASGP
Aspartat Transferaz	: AST
d-Dimer	: d-D
DIK	:Yaygın damar içi pıhtılaşması
Doku Faktörü	: TF
Doku Faktör Yolu İnhibitörü	: TFPI
Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü	: t-PA
Fibrin Yıkım Ürünleri	: FYÜ
Gama Glutamil Transpeptidaz	: GGT
Hepatit B Virüsü	: HBV
Hepatit C Virüsü	: HCV
Hepatit D Virüsü	: HDV
Histolojik Aktivite İndeksi	: HAI
Kısmi Tromboplastin Zamanı	: PTT
Liver Kidney Mikrozomal Antikoru-1	: LKM-1
Plazminojen Aktivatör İnhibitörü	: PAI
Protrombin Zamanı	: PT
Protein C	: PC
Protein S	: PS
Soluble Liver Antijen	: SLA
Tromboksan A2	: TXA2
Trombin Zamanı	: TT
Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü	: u-PA

ŞEKİL, TABLO VE GRAFİKLER

Sayfa no

Şekil 1 : Pıhtılaşma ve Fibrinolizin Aşamaları	8
Tablo I : Histolojik Aktivite İndeksi	15
Tablo II : Kronik Hepatitte Histolojik Aktivite İndeksi ve Tamı	15
Tablo III : Child-Pugh Sınıflaması	17
Tablo IV : Çalışmaya Alınan Hastaların ve Gönüllülerin Verileri	23
Tablo V : Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Doğal Pıhtılaşma İnhibitör Değerleri, Fibrin Yıkım Ürünleri, Protrombin Zamanı, Albümin ve Bilirübin Değerleri	24
Tablo VI : Karaciğer Sirozlu Hastalarda Proteinlerin ve Fibrin Yıkım Ürünlerinin İlişkisi	26
Tablo VII : Kronik Hepatitli Hastalarda Proteinlerin ve Fibrin Yıkım Ürünlerinin İlişkisi	27
Tablo VIII: Sirozlu Hastaların Child-Pugh Sınıflamasına Göre Ortalama Doğal Pıhtılaşma İnhibitör Değerleri	28
Tablo IX : Kronik hepatitli Hastaların Doğal Pıhtılaşma İnhibitör Değerleri	32
Grafik 1 : Child A, Child B ve Child C Gruplarındaki Hastalarda Protein C Dağılımı	29
Grafik 2 : Child A, Child B ve Child C Gruplarındaki Hastalarda Protein S Dağılımı	30
Grafik 3 : Child A, Child B ve Child C Gruplarındaki Hastalarda Antitrombin Dağılımı	30
Grafik 4 : Child A, Child B ve Child C Gruplarındaki Hastalarda Fibrinojen Dağılımı	31

Grafik 5 : Child A, Child B ve Child C Gruplarındaki Hastalarda Trombin Zamani Dağılımı	31
Grafik 6 : Child A, Child B ve Child C Gruplarındaki Hastalarda d-Dimer Dağılımı	32
Grafik 7 : Protein C Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı	33
Grafik 8 : Protein S Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı	33
Grafik 9 : Antitrombin Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı	34
Grafik 10: Fibrinojen Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı	34
Grafik 11: Trombin Zamani Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı	34
Grafik 12: d-Dimer Değerlerinin Gruplar Arasında Dağılımı	35



GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer birçok metabolik reaksiyonlar ve sentez fonksiyonları nedeniyle çok önemli organlardan biridir. Glükoz, yağ asiti gibi metabolik yakıtların üretilmesi, depolanması, yeniden kullanımı, pıhtılaşmada rol alan proteinlerin sentezi, albümin sentezi, demir bağlayıcı proteinlerin sentezi ve proteaz inhibitörlerinin yapımı gibi işlevleri vardır. Ayrıca ince bağırsaktan emilen bileşiklerin yeniden yapılandırılması, vücuda zararlı iç ve dış metabolitlerin vücuttan atılması veya zararsız hale getirilmesi için gerekli biyokimyasal işlemler yine karaciğerde gerçekleştirilir.

Akut ve kronik hastalıkları karaciğerin bazı fonksiyonlarını bozabilir veya sentez kapasitesini azaltabilir.

Ülkemizde hepatit B ve C viruslarına bağlı kronik aktif hepatit ve daha ileri safhada siroz, sıklıkla karşılaştığımız ve komplikasyonları nedeniyle ölümcül seyredabilen karaciğer parankim hastalığıdır. Karaciğerdeki yangıya bağlı olarak endokrin organlarda, böbreklerde, akciğerde, merkezi sinir sisteminde ve pıhtılaşma sisteminde bozukluklar ortaya çıkabilir.

Karaciğer sirozlu hastalarda pıhtılaşma bozukluğuna bağlı sorunlar zaman zaman ciddi boyutlara ulaşır. Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği kanama eğilimi şeklinde karşımıza çıkarken, yine karaciğerde sentezlenen ve doğal

pıhtılaşmayı engelleyici faktörlerin eksikliğine bağlı olarak da anormal pıhtılaşma eğiliminin oluşabileceği düşünülmektedir. Klinikte artmış kanama eğilimi daha çok dikkati çekerken, artmış pıhtılaşma eğiliminin ortaya çıkarabileceği sorunlar yeterince incelenmemiştir.

Karaciğerde sentez edilen ve pıhtılaşmayı engelleyerek anormal pıhtılaşmayı önleyen proteinlerin sentezindeki muhtemel azalmanın derecesi ve klinik önemi yeterince bilinmemektedir.

Kronik karaciğer hastalarında pıhtılaşma eğilimini artıran faktörlerin yanı sıra anormal pıhtılaşmayı engelleyerek normal dolaşımın devam etmesini sağlayan ve yine karaciğerde sentezlenen protein C, protein S ve antitrombin seviyelerini inceleyerek kronik karaciğer hastalığında pıhtılaşmayı engelleyici proteinlerin klinik ve laboratuvar veriler bakımından önemini aydınlatmak ve karaciğer hastalığının derecesini belirlemede bir markır olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.



GENEL BİLGİLER

1- 1- KARACİĞERİN SENTEZ FONKSİYONLARI

Karaciğer serum proteinlerinin en önemli sentez yeridir. Poliribozomlarda sentezlenen proteinler granüllü endoplazmik retikuluma geçer, oradan da plazmaya verilir. Serum protein düzeylerindeki azalma genellikle karaciğerde yapımın azalmasını yansıtmakla birlikte, barsak ve üriner sistem hastalıklarına bağlı olarak atılımın artabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Albümin, alfa-1 antitripsin (α -1 AT), alfa fetoprotein (α -FP), seruloplazmin, kompleman 3-4, fibrinojen, CRP, haptoglobin, transferrin ve pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenen başlıca proteinlerdir. Fibrinojen, α -1 AT, haptoglobin, CRP, seruloplazmin ve kompleman 3 gibi proteinler akut faz reaktanları olarak adlandırılırlar ve vücudun herhangi bir yerindeki hasara cevap olarak karaciğerden sentezlenirler (1).

Alfa-1 antitripsin (α -1 AT): Esas olarak karaciğerde sentez edilip yaklaşık %95'i dolaşıma verilen bir glikoproteindir. Bir miktar makrofaj ve monositlerde de bulunur. Çeşitli proteolitik enzimleri inhibe eder. İnhibe ettiği başlıca enzimler tripsin, kimotripsin, elastazlardır. Lökosit ve makrofajların yaptığı elastazları da inhibe eder.

Karaciğer ve akciğer hastalığına sebep olan iki ayrı tip α -1 AT eksikliği vardır. Akciğer hastalığı muhtemelen tek başına α -1 AT eksikliği nedeniyle nötrofil elastazın inhibe edilememesi sonucu oluşmaktadır. Karaciğer hastalığı ise α -1AT'i kodlayan gende oluşan delesyon ve mutasyon sonucu sentezlenen proteinin etkili bir şekilde salgılanamamasına bağlıdır. Bu hastalarda defektli protein hepatositin düz endoplazmik retikulumda birikir, salgılanma sisteminde tıkanmaya yol açar. Muhtemelen karaciğer hasarı enzimin eksikliğinden çok sentezlenen anormal proteinin karaciğer hücresi içinde birikmesine bağlıdır (1,2).

Seruloplazmin: Bir akut faz proteindir ve Wilson hastalığı tanısında önemlidir. Homozigot Wilson hastalarının %95'inde heterozigot hastaların ise %10'unda serum seviyesi düşüktür. Altı bakır molekülü taşır. Fonksiyonu bakır bağlama kapasitesi değildir, oksidaz aktivitesinden sorumludur. Aseruloplazminemili bir hastada seruloplazmin geninde mutasyona bağlı anormal protein sentezlenir, anormal bakır metabolizması görülür ve bazal ganglionlarda bakır depolanması ile nörolojik bozukluklar ortaya çıkar. Seruloplazmin ferrokسيداز, depolardaki demirin transferrine geçmesini sağlar. Seruloplazmin seviyesi dekompanse sirozda sentez azlığı nedeniyle düşük bulunabilir. Malnutrisyonda seviyesi düşer. Östrojen içeren ilaçlar kullananlarda, doğum kontrol ilacı kullananlarda ve safra kanalı tıkanıklıklarında ise seviyesi artar (1,2).

Albümin: Karaciğerde yapılan proteinlerin başında gelir. Günlük sentezi yaklaşık 10 gramdır. Karaciğerin sentez fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılır. Ayrıca volüm dağılımı, aminoasit öncüllerinin varlığı, idrarla, periton ve plevra boşluklarına, barsaktan lümen ve deriden kayıplar serum albümin düzeylerini etkileyen nedenlerdir. Portal hipertansiyon ve asit varlığında, artmış volüm nedeni ile, sentez artmasına rağmen serum düzeyleri düşük kalır. Yağ asitleri, safra asitleri, çeşitli iç ve dış bileşiklerin spesifik olmayan taşıyıcılığını üstlenir. Serum onkotik basıncını da ayarlar (1,2).

α -Fetoprotein (α -FP): Altıncı haftadan itibaren insan fetusunda bulunur ve doğumdan sonra birkaç hafta içinde kaybolur. Karaciğer rejenerasyonu sırasında, akut viral hepatit veya hepatosellüler kanserde over ve testisin embriyonik tümörlerinde α -FP düzeyleri artar. Çok yüksek α -FP seviyeleri sadece hepatosellüler kanserde görülür (1,2).

Transferrin: Demiri taşıyan proteindir. Plazma transferrininin %90'ı idyopatik hemokromatoziste demir ile saturedir. Tüm vücut demirinin yaklaşık %10'u ferritine

bağlı olarak karaciğer hücresinde depolanır. Gerektiğinde transferrinle diğer sistemlere taşınır. Her ferritin parçacığı 2500-4000 Fe molekülü bağlayabilir. Sirozda transferrin seviyesi düşük bulunur (1,2).

Haptoglobin: Alfa ve beta olmak üzere 2 tip polipeptit zinciri bulunan glikoproteindir. Büyük oranda karaciğer hücrelerinde sentezlenir. (1) Dekompanse sirozda, kronik hepatitte ve kronik hemolitik krizde seviyesi düşer (2).

Kompleman-3: Kompleman konakçının invaze olmuş patojenlere karşı savunmasında temel sistemdir. Spesifik reseptörlere bağlanarak mikroorganizmanın yakalanması, opsonize edilmesi ve fagositozuna aracılık ederek akut inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur (2).

Pıhtılaşma faktörleri: Faktör II, FVII, FIX, FX gibi pıhtılaşma yolunda yer alan proteinler, protein C ve protein S gibi pıhtılaşmayı engelleyen proteinler de K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlenirler. Karaciğer hasarının ileri olduğu durumlarda pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı kanama eğilimi ortaya çıkar (1).

Protein C (PC): Karaciğerde sentezlenen ve sentezi K vitaminine bağımlı bir plazma glikoproteindir. Plazma konsantrasyonu 65nM (%70-130), yarı ömrü 8 saat civarındadır. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından aktive edilerek aktive protein C (APC) halini alır. APC, FVa ve FVIII'a'yı selektif olarak proteolize uğratar. Normalde oldukça yavaş olan bu reaksiyon trombin-trombomodülün bağlanması gerçekleşmişse çok hızlanır. APC'nin FV ve FVIII'e spesifik bu etkisi için protein S ile kompleks oluşturması ve uygun bir fosfolipid yüzey olması gereklidir. Ayrıca doku tipi plazminojen aktivatör inhibitörünü nötralize ederek fibrinolizisi de uyarır . PC geni 2. kromozomdadır (2q13-2q14). PC geninde şimdiye kadar 160'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (3,4).

Protein S (PS): Sentezi K vitaminine bağlı bir glikoproteindir. Karaciğerde endotel hücrelerinde, megakaryositlerde ve testisin Leydig hücrelerinde sentezlenir. Plazma konsantrasyonu 25µg/ml'dir. APC'nin FVa ve FVIII'a'yı inaktive etmesinde nonenzimatik kofaktördür. Plazmada %40 serbest, %60 C4b bağlayıcı protein (C4b-BP) ile bağlı dolaşır. Sadece serbest kısmı kofaktör olarak görev yapar. PS geni 3.kromozomdadır (3p11.1-3p11.2) (3,4).

Antitrombin (AT): (Eski adı ile Antitrombin III) Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir ve glikoprotein yapısındadır. Karaciğerde sentezlenir. AT, trombinin primer inhibitörüdür. Dolayısı ile fibrin oluşumunun en güçlü fizyolojik inhibitörüdür. Ayrıca diğer serin proteazları da (IXa, Xa, XIa, XIIa ve kallikrein)

inhibe eder. Etkisi heparin veya heparin benzer moleküllerin varlığında 1000 misli artar.

AT geni 1. kromozomdadır (1q23, 1q24) (5,6).

Yağ metabolizması: Yağ asitlerinin yapımı ve metabolizması birçok faktörlerle düzenlenir. Vücut total yağ asit gereksiniminin düzenlenmesinde karaciğer en önemli rolü oynar. Lipitlerin farklı dokulara taşınmasında görev alan apolipoproteinler karaciğerde sentezlenir (1).

Karbohidrat metabolizması: Glukoz, beyin, eritrosit, kas ve böbrek kortikal dokularının ana besin kaynağıdır. Glikojeni depolama kapasitesi, öncüllerden glukoz sentezlemesi nedeniyle karaciğer karbohidrat metabolizmasında önemli rol oynar.

Karaciğer glikoneogenezin gerçekleştiği ana organdır. Nonoksidatif glukoz metabolizmasının ürünleri sentezlenir (1).

2. NORMAL PIHTILAŞMA

Normal hemostazda kan damarları, kanın şekilli elemanları (trombositler) ve çeşitli plazma proteinleri (pihtılaşma faktörleri, fibrinolitik faktörler ve pihtılaşma inhibitörleri) rol almaktadır. Bu sistemdeki herhangi bir bozukluk artmış kanama eğilimi veya pihtılaşma eğilimi şeklinde sorunlara yol açar (7).

Kanın pihtılaşması 3 basamaklı bir işlem sonrası gerçekleşir.

- a)Primer hemostatik tıkaç fazı
- b)Pihtılaşma fazı
- c)Kararlı fibrin fazı

Primer hemostatik tıkaç fazı: Damar hasarlanmasından sonra kanama ilk anda lokal vazokonstriksiyon ile trombosit plağı tarafından durdurulur. Hasarlanmış damarda trombositler Von Willebrand faktör aracılığı ile subendotelyal dokuya yapışır (adezyon). Trombositlerin yoğun granüllerinden salınan adenzindifosfat (ADP) trombositlerin birbirine yapışmasını sağlar (agregasyon). Sonuçta gevşek ve stabil olmayan plak oluşur. Trombositlerin membran fosfolipitlerinden tromboksan A2 (TXA2) oluşur. TXA2 bir yandan hasarlı damarda lokal vazokonstriksiyona yol açarken, diğer yandan trombosit agregasyonunu hızlandırır.

Pihtılaşma fazı: Pihtılaşma, hasarlı subendotelyal dokudan doku faktörü (TF) salgılanması ile başlar. TF plazmada bulunan FVIIa ile birleşerek TF-FVIIa kompleksi oluşturur. Bu kompleks FX'u direk aktive eder. TF-FVIIa kompleksi indirek yoldan F

IX'u, FIXa ise FX'u aktive eder. TF-FVIIa kompleksi, doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) tarafından inhibe edilir. TFPI, pıhtılaşmanın kontrolüne önemli rol oynar. TF-FVIIa kompleksinin faktör XI üzerinden başlattığı indirek aktivasyon FIXa ve FVIIIa tarafından sürdürülür. Trombin oluşumu aynı zamanda FV, FVIII ve FXI aktivasyonunu uyarır.

Kararlı fibrin fazı: Fibrinojen trombin ile muamele edildiğinde zayıf ve dayanıksız fibrin oluşur. FXIIIa etkisi ile fibrin oluşumu dayanıklı hale dönüşür.

Yeni hipotezde pıhtılaşma sistemi, intrinsik ve ekstrinsik diye iki sistemden değil, TF üzerinden ve tek yoldan başlatılmaktadır ve TF tetikleyici rol oynarken TFPI tarafından hızla yok edilir. Sistemin sürekliliği FVIIIa ve FIXa tarafından sağlanır.

Pıhtılaşma, yaralı hücre membranından TF'nün kana geçmesi ile başlar. TF, FVIIa ile birlikte FIX ve FX'u aktive eder. Ayrıca FIXa da FX'u aktif hale getirir. FXa protrombinden (II) trombin (IIa) oluşumunu sağlar. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür. Bu kanamayı durdurucu pıhtılaşma zinciri, aşırı pıhtılaşmayı önleyen inhibitör proteinler sistemi ile dengelenir. TFPI, TF- FVIIa ve FXa üzerinde negatif etkilidir. Trombomodülin, PC ve PS, FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. AT ise FXIa, FIXa, FXa ve FIIa'yı inaktif hale getirir.

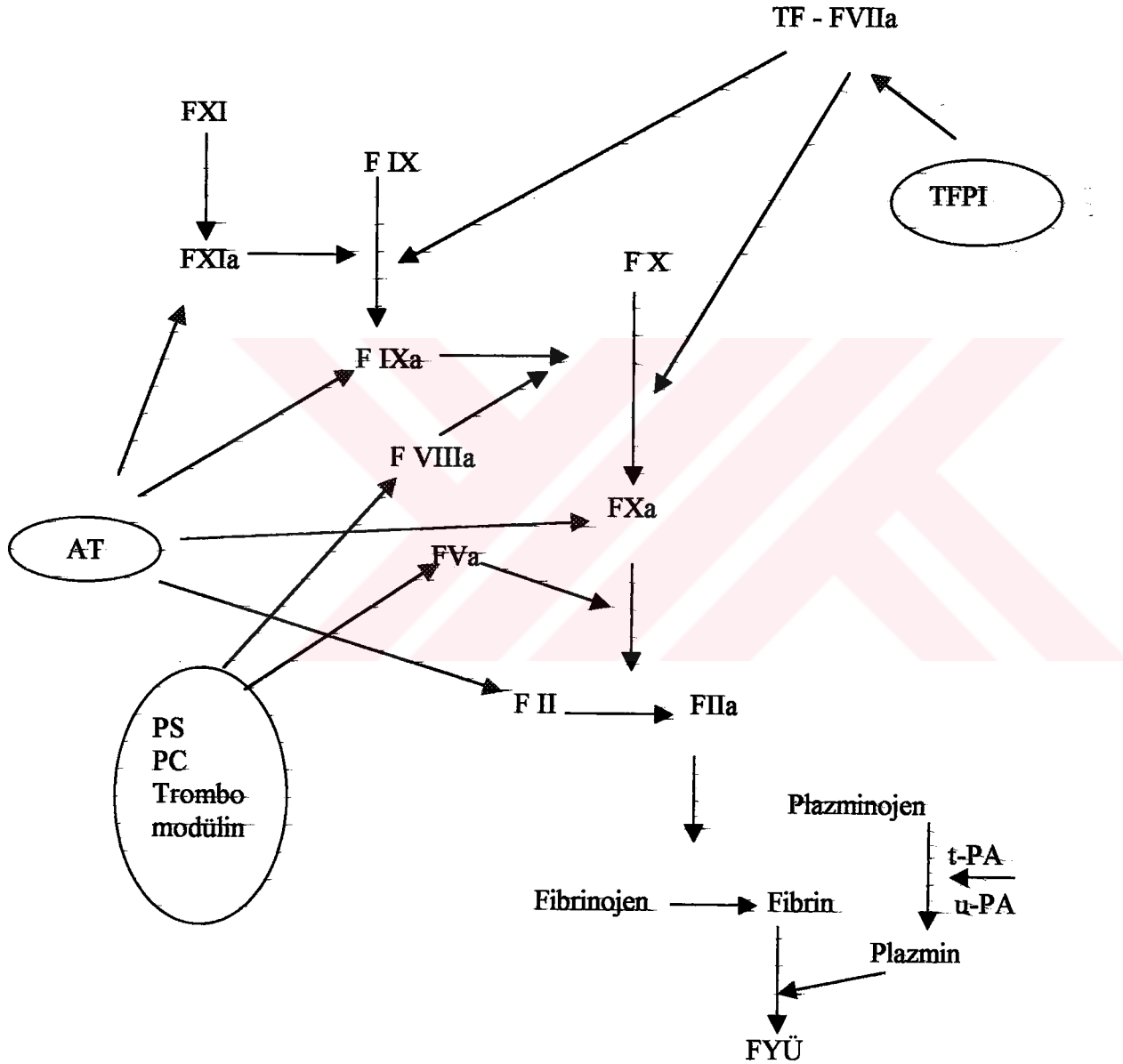
Fibrinoliz: Kararlı fibrin pıhtısının enzimatik yıkımı, hasarlı damar duvarını çevreleyen bölgede pıhtılaşmanın sınırlandırılmasını, damar bütünlüğünün ve dinamik fonksiyonlarının sürdürülmesini sağlayan işlevdir. Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (u-PA) plazminojenin aktif hale dönmesini sağlar ve oluşan plazmin fibrinolizi gerçekleştirir. Fibrinolizin kontrolü ise plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) tarafından sağlanır (8).

Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ): Fibrinolitik durumu değerlendirmek için FYÜ düzeylerine bakılır. Önceleri FYÜ'nin değerlendirilmesi fibrin monomerleri ve pıhtılaşma yeteneği olmayan fibrinojen, genel latex agglütinasyon testi kullanılarak yapıyordu (18). Bu testlerin yanlış pozitif sonuçlar vermesi üzerine yeni teknikler geliştirilmiştir. Son zamanlarda fibrinojen ile çapraz reaksiyon vermeyen monoklonal antikolar kullanılarak FYÜ değerlendirilmektedir (9,10). D-dimeri (D-d) antijen olarak kullanan antikolar, özellikle FYÜ ile reaksiyon verirler. Dolayısıyla plazmada ölçülen D-d düzeyleri FYÜ'ni yansıtır (11,12).

Trombin zamanı (TT) ise fibrinojen düzeylerindeki yeterliliğin belirlenmesinde kullanılır. Bununla birlikte fibrinojen miktarının değerlendirilmesinde, basit fibrinojen ölçüm testlerinden birinin uygulanması tavsiye

edilir. Hipofibrinojenemi veya disfibrinojenemi durumlarında, plazmada FYÜ varsa, heparin kullanılmışsa, trombine karşı antikor oluşmuşsa ve amiloidoziste test uzamıştır. Dolayısıyla spesifik olmasa da FYÜ'nin değerlendirilmesinde kullanılabilir (13).

Şekil 1'de pıhtılaşma ve fibrinoliz olayının aşamaları şematik olarak özetlenmiştir (14).



Şekil 1: Pıhtılaşma ve fibrinoliz aşamaları.

(F: Pıhtılaşma faktörü; TF: doku faktörü; AT: Antitrombin; PS: Protein S; PC: Protein C; TFPI: doku faktör yolu inhibitörü; t-PA: doku tipi plazminojen aktivatörü; u-PA: ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü; FYÜ: Fibrin yıkım ürünü)

3. KARACİĞERİN PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARINDAKİ ROLÜ

Anormal hemostaz karaciğer hastalıklarının yaygın komplikasyonudur. Altta yatan oluş mekanizmasının tanımlanması tedavi açısından önemlidir. Bu mekanizmalar:

- a- Faktör V, VII, IX, X, XI, protrombin ve fibrinojen'in karaciğerden sentezinin azalması (Protrombin zamanı (PT) ve kısmi tromboplastin zamanı (PTT)'nda uzama şeklinde kendini gösterir),
- b- Yetersiz alım veya intrahepatik ya da ekstrahepatik kolestaz veya intestinal malabsorbsiyon nedeniyle K vitamin eksikliği,
- c- Disfibrinojenemi,
- d- Alfa 2-plazmin inhibitör sentezinin azalmasına bağlı artmış fibrinolizis,
- e- Yaygın damar içi pıhtılaşması,
- f- Hipersplenizme bağlı trombositopeni (15).

Karaciğer parankim hücrelerinde, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinolitik faktörlerin çoğu sentezlenir. Kanama-pıhtılaşma sistemi ile ilgili proteinlerin sentezinin yansınra karaciğerin retiküloendotelial hücreleri aktif haldeki pıhtılaşma ve fibrinolitik faktörlerin serumdan temizlenmesini de sağlayarak pıhtılaşmayı düzenler. Dolayısı ile anormal karaciğer fonksiyonları hemostazın bozulmasına yol açar. Karaciğer hastalıkları, pıhtılaşma proteinlerinin sentezinin bozulmasına veya anormal sentezine, pıhtılaşma proteinlerinin tüketiminin artmasına, dolaşımdaki aktif komponentlerin atılımının bozulmasına neden olarak kanamaya eğilimli klinik tablo oluştururlar (16) .Sonuç olarak karaciğer hastalığı olanlarda pıhtılaşma bozukluğu sık görülür.

Karaciğer hastalıklarında görülen pıhtılaşma bozuklukları 4 başlık altında toplanabilir:

- a- Trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarında bozulma;
- b-Artmış fibrinolizis;
- c- Pıhtılaşma faktörlerinin sentezindeki bozukluklar;
- d- Artmış pıhtılaşma eğilimi.

Sirozlu hastalarda hem kalitatif hem de kantitatif trombosit bozuklukları gözlenir. Trombositopeni, portal hipertansiyona bağlı splenomegali ve hipersplenizm sonucu ortaya çıkar. Ayrıca karaciğerdeki hasarın ağırlığı ile ilişkili olarak sirozlu

hastalarda serumda IgG yapısında anti trombosit antikorlar (ATA) tespit edilmiş ve trombosit sayısındaki azalmanın bir kısmından bu antikor sorumlu tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda hepatit C'li hastaların %41'inde trombositopeni ile birlikte ATA tespit edilmiştir. Trombosit yapımını uyaran ve primer olarak karaciğerde sentezlenen trombopoetinin yapımındaki azalma trombositopeninin diğer nedenidir. Kanama zamanı uzamıştır (17).

Sirozlu hastalarda oluş mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte fibrinojen düzeyi normal kalabilirken, artmış fibrinolizis nedeniyle D-d, FYÜ'nin arttığı gösterilmiştir. AT plazma düzeyi bu durumda önem kazanır. Sirozlu hastada trombin oluşumu artmıştır ancak yeterince AT varsa trombin yapımı kontrol edilir. AT düzeyleri azaldığında trombin inaktivasyonu olamaz, fibrin yapımı artar ve yaygın damariçi pıhtılaşması (DIK) gelişebilir. Laboratuvar bulguları olarak fibrinojen normal, trombin zamanı uzamış, FYÜ, D-d, trombin-AT kompleksi artmıştır (12,16).

Karaciğer parankim hücrelerinde fonksiyon bozukluğu sonucu kanama faktörlerinde eksiklik ortaya çıkabilir. K vitaminine bağlı sentezlenen F II, VII, IX, X ve PC ve PS erken dönemde azalır. PT ve aPTT uzamıştır (16).

Karaciğerde K vitaminine bağlı sentezlenen PC eksikliği 2 şekilde karşımıza çıkar:

Tip I PC eksikliği: En sık rastlanan tipdir. PC'nin immünolojik ve biyolojik aktivitesi azalmıştır, dolayısı ile fonksiyonel testler bozuk sonuçlanır.

Tip II PC eksikliği: PC miktarı normal, ancak fonksiyonları bozuktur. (18-20)

PC aktivitesi genellikle %70-140 arasındadır. Heterozigot PC eksikliği olanlarda PC aktivitesi %50'den az, homozigotlarda %5'den az bulunmaktadır. PC eksikliği olan kişilerin %75'i bir veya daha fazla sayıda trombotik olaylarla kendini gösterir. İlk atak %70 kendiliğinden ortaya çıkarken, %30'unda gebelik, cerrahi, travma, doğum kontrol ilacı almak gibi tetikleyici olaylar sonrası görülür. Yirmi yaş civarında bulgular sık olmazken, 50'li yaşlarda emboliler artar.

Homozigot eksiklik yeni doğanda purpura fulminans denen cilt kapiller damarlarında yaygın trombozlarla seyreden bir duruma neden olabilmektedir.

Warfarin kullanımına bağlı gelişen cilt nekrozu heterozigot PC eksikliği olanlarda ve bazı PS eksikliği olanlarda artmıştır.

Erişkinlerde en yaygın bulgu bacağıın derin venlerinde, ileofemoral vende ve mezenterik vende trombozudur. Hastaların yaklaşık %63'ünde tekrarlayan venöz trombozlar meydana gelir.

PC eksikliği hastaların yaklaşık %40'ında akciğer embolisi şeklinde karşımıza çıkar.

Yüksek sıklıkta bacak venlerinde yüzeysel tromboflebitler gösterilmiştir.

PC eksikliği serebral venoz trombozlara yol açabilir.

Hereditör PC eksikliği olan genç erişkinlerde nonhemorajik arteriel felçlere yol açtığı bildirilmiştir (8).

Edinsel PC eksikliğinin nedenleri:

- a. Tromboz sonrası akut dönem,
- b. Karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- c. K vitamini eksikliği,
- d. Warfarin kullananlar,
- e. Oral antikoagülan kullananlar,
- f. DİK,
- g. Antifosfolipid sendromu,
- h. Uzun süre yatalak hastalık hali,
- ı. Nefrotik sendrom,
- j. Kronik böbrek yetmezliği ve sepsis,
- k. Siklofosfamid, L-asparaginaz kullanımı (8,18,21-23).

PC gibi karaciğerde sentezlenen PS, PC ile birleştiğinde aktif haldedir. Üç tip eksikliği tanımlanmıştır:

Tip I PS eksikliği: Total PS ve serbest PS miktarı azalmış ve serbest PS aktivitesi azalmıştır. Fonksiyon testleri bozuktur.

Tip II PS eksikliği: Total PS miktarı normal, serbest PS miktarı ve aktivitesi azalmıştır. Fonksiyon testleri bozuktur.

Tip III PS eksikliği: Total ve serbest PS düzeyleri normal ancak serbest PS aktivitesi azalmıştır (8,18-20,24,25).

Fonksiyonel testlerde PS aktivitesi %70-140 arasındadır. %30'dan az olması doğumsal eksikliği lehine değerlendirilir.

PS eksikliği olan hastaların

- %74'ünde derin ven trombozu,
- %72'sinde yüzeysel tromboflebit,
- %38'inde ise pulmoner emboli bildirilmiştir.
- Aksillar, mezenterik ve serebral venlerde de tromboz bildirilmiştir.

İlk trombotik atağın görüldüğü yaş ortalama 28 (15-68)'dir. Ataklar kendiliğinden veya çeşitli faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilir.

Edinsel PS eksikliğinin nedenleri:

- Karaciğer hastalıkları,
- K vitamini eksikliği,
- Warfarin kullanımı,
- DİK,
- Oral kontraseptif kullanımı,
- Antifosfolipid sendromu,
- Gebelik,
- L-asparaginaz kullanımı (8,18-20,24,25).

Pıhtılaşma mekanizmasında yer alan diğer protein antitrombindir. AT eksikliği heterojen bir bozukluktur:

Tip I eksiklik: AT az miktarda sentezlenir, miktarın azlığına bağlı fonksiyon testleri de bozuktur. Şimdiye kadar 39 mutasyon bildirilmiştir.

Tip II eksiklik: AT miktarı normal ancak fonksiyonu bozuktur.

Fonksiyonel testlerde AT aktivitesi genellikle %80-120'dir. %70'in altındaki değerler AT eksikliğini gösterir. Kalıtsal eksikliği otozomal dominant geçer.

AT eksikliği olan hastaların %55'inde venöz trombotik epizodlar tanımlanmıştır.

Yaklaşık %42 vakada tromboz daha önce herhangi bir belirti vermeksizin kendiliğinden ortaya çıkabilir. Vakaların %58'inde ise gebelik, doğum, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, cerrahi girişim, travma nedeniyle trombozlar meydana gelir.

Trombozlar en sık olarak bacak ve mezenterik derin venlerde yerleşir. Yaklaşık %60'ında tekrarlayan trombotik ataklar görülür.

Tromboz oluşan hastaların %40'ında pulmoner emboli bulguları vardır.

AT eksikliği olan yenidoğanlarda ve bebeklerde serebral venöz trombozların geliştiği bildirilmiştir (8).

Edinsel AT eksikliğinin nedenleri:

- Trombozun akut dönemi,
- Heparin kullanımı,
- Karaciğer yetmezliği,
- Nefrotik sendrom,

- e. Yaygın damariçi pıhtılaşması,
- f. Preeklampsi,
- g. Oral kontraseptif kullanımı,
- h. Büyük cerrahi girişimlerden sonra,
- i. Tedavi amacıyla L-asparaginaz kullanımı.
- j. Gebelik (8,18,26,27).

Yapılan çalışmalarda venöz trombozlu hastaların %5-15'inde AT, PC, PS eksikliği gösterilmiştir (8).

Son çalışmalar PC, PS ve trombomodülin'in pıhtılaşma sisteminde yer alan önemli inhibitör proteinler olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalıklarını oluşturan çeşitli seviyelerdeki karaciğer hasarı ile ilişkili olarak PC ve PS, AT eksikliğine bağlı klinik ve laboratuvar bulguları, fibrinolitik mekanizmada meydana gelen değişiklikler ile ilgili yeterince çalışma yoktur.

4. KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI VE EVRELENDİRİLMESİ

Karaciğerin inflamatuvar hastalıkları akut hepatitten kronik hepatite ve sonunda siroza kadar ilerleyen klinik tablolar ile karşımıza çıkar.

4.a- Kronik hepatit

Karaciğerde kronik inflamatuvar reaksiyonun en az 6 ay süreyle iyileşme olmaksızın devam etmesi olarak tanımlanır. En önemli klinik bulgu yorgunluktur. Çoğunlukla genel sağlık kontrolü sırasında biyokimyasal testlerin bozuk ve/veya viral ya da otoimmün göstergelerin pozitif bulunması ile ortaya çıkar. Nadiren akut viral hepatiti takiben yetersiz iyileşme sonucu kronik hepatit meydana gelir.

Kronik aktif hepatit nedenleri:

- 1-Hepatit virusları (B ±D,C);
- 2- Alkol;
- 3- Metabolik hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, α-1 antitripsin eksikliği, tip IV glikojen depo hastalığı, galaktozemi, tirozinemi);
- 4- Otoimmün kronik aktif hepatit;
- 5- İlaçlar (Kronik hepatit oluşturan ilaçlar: Isoniazid, halotan; otoimmün kronik hepatit benzeri tablo oluşturan ilaçlar: oksifenasetin, metil-dopa, nitrofurantoin,

dantrolen; nadiren hepatit oluşturan ilaçlar: sülfonamidler, propiltiourasil, aspirin, asetaminofen, klorpromazin);

6- Yağlanma;

7- Safra kanalı hastalıkları;

8- Nedeni bilinmeyen hepatitler.

Hastalar bulantı, karın üst kısmında ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi yakınmalarla başvurabilirler. Muayenede sarılık, nadiren vasküler spiderler, büyük veya küçük karaciğer, splenomegali gibi klinik bulgular tespit edilebilir. Biyokimyasal incelemede aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) , gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirübin, alkalen fosfataz yüksek bulunabilir. Albümin son safhalara kadar normal kalırken gamma globülin yüksek bulunabilir. Serum transaminaz düzeylerindeki artış her zaman karaciğer hasarı ile doğru orantılı olmaz. Tanıda hikaye ve etyolojiye yönelik olmak üzere viral (HBV,HCV ve HDV) ve anti nükleer antikor (ANA), anti mitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikoru (ASMA), liver kidney mikrozomal antikor (LKM-1), asiyaloglikoprotein (ASGP), solubl liver antijen (SLA) gibi otoimmün göstergeler, transferrin saturasyonu, serum seruloplazmin seviyesi, idrardan bakır itrahi, serum α -1 antitripsin düzeyi gibi laboratuvar incelemeler yapılır.

Karaciğer biyopsisi hastalığın tanısı için gereklidir. İnflamasyonun aktivitesini değerlendirmek, sirozun gelişip gelişmediğini tespit etmek ve tedaviye cevabı değerlendirmek için de biyopsi gereklidir. Etiyoloji ne olursa olsun, son dönemde histolojik bulgular birbirine benzer. Biyopside çeşitli derecelerde karaciğer hücre nekrozu, inflamasyon ve fibrozis vardır. Portal alan öncelikle lenfosit ve plazma hücreleri ile dolmuş ve genişlemiştir. İnflamatuvar hücreler sınırlayıcı membran (limiting plate) tahrip ederek karaciğer lobülüne doğru ilerler, güve yeniği (piece meal) nekroz oluşur. Hastalık ilerledikçe artan ölçüde fibrozis gelişir. Kolestaz nadirdir. Safra kanal hasarı özellikle otoimmün safra kanalı hastalıklarında belirgindir. C hepatitinde de safra kanal hasarı görülebilir. İntralobüler inflamasyon ve tek hücre veya bir grup hücreyi içine alan fokal nekroz saptanabilir. İleri safhalarda rozet formasyonu ve köprüleşme nekrozu gelişir.

Kronik hepatitlerde en yaygın kullanılan sınıflandırma Knodell'in histolojik aktivite indeksi (HAI) sınıflandırmasıdır. Tablo- I'de HAI'ni oluşturan kriterler ve Tablo-II'de HAI ile tanı arasındaki ilişki gösterildi (28).

Tablo-I: Histolojik Aktivite İndeksi (fibrozis hariç).

BULGU	DERECELENDİRME
Periportal nekroz (köprüleşme nekrozu ile birlikte veya değil)	0-10
Intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	0-4
Portal inflamasyon	0-4

Tablo-II: Kronik hepatitte HAI ve tanı.

HAI	Tanı
1-3	Çok hafif karaciğer hasarı
4-8	Hafif karaciğer hasarı
9-12	Orta karaciğer hasarı
13-18	Ağır karaciğer hasarı

Kronik hepatit tanısı konulan hastalara etyolojiye yönelik tedavi uygulanır.

4.b- Karaciğer sirozu

Siroz karaciğerin hepatosellüler nekroz, fibrozis ve rejenerasyon nodülleri gelişimi ile karakterize kronik parankimal bir hastalıktır. Hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyona ait belirti ve bulgular bu hastalığın klinik tablosunu belirlemektedir.

Sirozdaki öncü lezyon hepatosellüler nekrozdur. Nekroz sonucu karaciğer lobüllerinde kollaps, yaygın fibröz septa oluşumu ve karaciğer hücrelerinin nodüller oluşturacak şekilde rejenerasyonuna yol açar.

Siroz morfolojik olarak üç tipe ayrılır:

1- Mikronodüler Siroz: Bütün karaciğer lobüllerinde çeşitli boyutlarda küçük rejenerasyon nodülleri ve bu nodüllerin çevresinde kalın fibröz septalar vardır. Nodüllerin küçük olması karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin yetersiz olduğunun

göstergesidir. Zamanla nodüller büyüyerek miks veya makronodüler görünüm alabilir. Alkolik siroz mikronodüler siroza örnek olarak verilebilir.

2- Makronodüler Siroz: İçerisinde normal nodül yapıları bulunan değişik çaplarda büyük nodüller ve aralarında fibröz septalar bulunur. Hepatit virüslerine bağlı gelişen postnekrotik karaciğer sirozu makronodüler tiptedir.

3- Mikst Tip Siroz: Makro ve mikro nodüller bir arada bulunur. Bilier siroz bu tipin örneğidir.

Karaciğer sirozunun nedenleri:

- 1- Viral hepatitler (B ±D,C);
- 2- Alkol;
- 3- Metabolik hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, α-1 antitripsin eksikliği, tip IV glikojen depo hastalığı, galaktozemi, tirozinemi);
- 4- Uzamış kolestaz (primer ve sekonder biliyer siroz);
- 5- Hepatik venöz obstrüksiyon (venooklüziv hastalık, Budd-Chiari sendromu, konstrüktif perikardit);
- 6- Bağışıklık sisteminde bozukluklar (otoimmün kronik hepatit);
- 7- Çeşitli toksin ve ilaçlar (INH, metil-DOPA, metotroksat, amiodaron vb);
- 8- İntestinal bypass;
- 9- Hindistan tipi çocukluk çağı sirozu;
- 10- Nedeni bilinmeyen siroz.

Ülkemizde karaciğer sirozunun en sık nedeni kronik B ve C hepatitidir.

Sirozlu hastada asit, karaciğer ensefalopatisi ve sarılığın ortaya çıkması hastalığın kompanse dönemden dekompanse döneme geçtiğini gösterir. Her yıl kompanse sirozların yaklaşık %10'u dekompanse hale gelmektedir. Dekompanse dönemde ortalama 6 yıl yaşama şansı %21'dir. Bu dönemde ileri yaş, erkek cinsiyeti, ensefalopati, kanama, varisler, uzamış PT ve hepatosellüler karsinom ölüm riskini artıran faktörlerdir. Bunlarla birlikte belirgin asit, fazla miktarda alkol tüketimi, yüksek serum bilirübini ve alkalen fosfataz düzeyi, düşük serum albümini ve kötü beslenme de prognozu olumsuz etkileyen sebeplerdir (29).

Hastalığın prognozunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan kriter Child-Pugh sınıflamasıdır. Hastalar ensefalopati derecesi, asit, serum bilirübin ve albümin düzeyleri ve protrombin oranına göre puanlandırılır. Tablo III'de Child-Pugh sınıflaması gösterildi (30).

TabloIII: Child-Pugh sınıflaması.

Parametre	Sınır	Puan
Ensefalopati (Grade)	Yok	1
	I ve II	2
	III ve IV	3
Asit	Yok	1
	Az miktarda	2
	Çok miktarda	3
Bilirubin düzeyi (mg/dl)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Serum albümin düzeyi	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
Protrombin oranı	>%50	1
	%30-50	2
	<%30	3

Child-Pugh A : 5-6 puan

Child-Pugh B : 7-9 puan

Child-Pugh C : 10-15 puan

Child-Pugh A'da yer alan hastaların prognozu diğer gruplara göre daha iyidir. Child-Pugh A'dan C'ye doğru gidildikçe prognoz bozulmakta ve ölüm riski artmaktadır.

Hastalar halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, sarılık, karında ve bacaklarda şişlik, burun kanamaları ve libido kaybı gibi şikayetlerle başvururlar.

Fizik muayenede kan basıncında düşüklük, fetor hepaticus, ateş, sarılık, pigmentasyon, purpura, çomak parmak, beyaz tırnak, vasküler spider, palmar eritem,

jinekomasti, testislerde atrofi, vücut kıllarında azalma, dupuytren kontraktürü, asit, karın duvarında venöz genişlemeler, hepatosplenomegali, periferal ödem, mental fonksiyonlarda değişiklik, stupor, tremor bulunabilir. Hemogloblin değeri, beyaz küre, trombosit sayılarında azalma, PT uzunluğu, bilirubin, AST, ALT, alkalin fosfataz değerlerinde yükseklik, albümin değerinde düşme, globülin düzeyinde yükseklik, immünglobülin düzeylerinde değişiklik olabilir. Etyolojiyi değerlendirmek için hepatit markırları, ASMA, LKM-1, AMA, ANA, SLA, ASGP, α -FP, transferrin saturasyonu, serum Cu, seruloplazmin, idrar Cu, alfa-1 AT gibi tetkikler yapılır. Endoskopi, ultrasonografi, karaciğer iğne biyopsisi ve ERCP tanıya yardımcı diğer muayene yöntemleridir.



MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izniyle, Gastroenteroloji Bölümü'ne karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle başvuran hastalar ve sağlık kontrolü için hastaneye başvuran 10 sağlıklı gönüllü alındı.

Hastaların öyküleri alındı. Öyküde özellikle geçirilmiş sarılık, ameliyat, kan nakli, diş tedavisi, alkol ve ilaç kullanımı, bilinen şeker hastalığı ve kan yağlarında yükseklik soruldu. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapıldı. Olgulardan gece boyunca açlığı takiben venöz kan örnekleri alınarak Konelab 60i marka (Metkim, Finland) otoanalizör ile tam kan sayımı (hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları) yapıldı. Serumda glukoz, trigliserid, kan üre azotu, kreatinin, total ve direk bilirübin, AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz, total protein, albümin düzeylerine Coulter, Max M model (Beckman Coulter, USA) otoanalizör kullanılarak bakıldı. Çalışmaya alınan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde ELISA yöntemiyle HbsAg, anti HBc, HbeAg, anti Hbe, anti HBs, anti HCV, anti HDV göstergeleri çalışıldı. HbsAg pozitif olanlarda PCR veya hibrit capture yöntemiyle HBV-DNA, anti HCV pozitif olanlarda PCR veya branched DNA yöntemiyle HCV-RNA bakıldı. Hepatit göstergeleri negatif bulunan transaminazları yüksek hastalarda ise otoimmün göstergeler (ANA, ASMA, LKM-1, AMA), transferrin saturasyonu, serum bakır ve

seruloplazmin seviyesi, idrarda bakır itrahi ölçüldü. Protein elektroforezi yapıldı. Hastalara ve gönüllülere batin ultrasonografisi yapılarak karaciğerin boyutu ve eko yapısı, dalak boyutları, portal ven çapı, asit varlığı incelendi. Karaciğer fonksiyon testi bozulmuş hastaların tamamına üst endoskopi yapılarak varisler açısından özofagus ve fundus, konjesyon açısından mide ve duodenum mukozası değerlendirildi.

Hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde tam otomatik koagülometre kullanılarak, pıhtılaşma yöntemiyle Bade Behring (Bade Behring BCS, Germany) marka hazır ticari kitlerle protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, PC, PS, fibrinojen, fibrin yıkım ürünlerini yansıtmak üzere trombin zamanı, immünolojik metodla yine Bade Behring (Bade Behring BCS, Germany) marka hazır ticari kitleri kullanılarak AT ve D-d değerleri tayin edildi.

Kanama testleri uygun olan ve işlemin yapılmasına onay veren hastalarda Wimm-Silverman iğnesi ile karaciğer biyopsisi yapıldı ve tüm biyopsiler Patoloji Anabilim Dalı'ndan aynı öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. Karaciğer biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde modifiye Knodell skorlaması kullanıldı. Kronik aktif hepatit tanısı konulan hastaların biyopsi örneklerinde fibrozis değerlendirme dışı bırakılarak karaciğer parankim hasarı incelendi. HAI 1-3 olanlar çok hafif, 4-8 olanlar hafif, 9-12 olanlar orta, 13-18 olanlar ağır karaciğer hasarı olarak kabul edildi. Fibrozis düzeyi 3 olanlar presirotik durum, 4 olanlar ise siroz olarak yorumlandı.

Kanama testleri uygun olmadığı için biyopsi yapılamayan hastalarda virolojik göstergelerden birinin pozitif olması, fizik muayenede dalak büyüklüğü, asit, sirozun periferik bulgularının varlığı, trombosit ve/veya beyaz küre sayısında düşüklük, albümin-globülin oranında değişme, ultrasonografik bulgular (düzensiz yüzeyli, küçülmüş karaciğer, karaciğer eko yapısında kabalaşma, portal vende genişleme, splenomegali ve asit), endoskopik bulgular (özofagus ve/veya fundus varisleri, konjestif gastroduodenopati) değerlendirilerek siroz tanısı konuldu.

Transaminaz yüksekliği nedeniyle araştırılan hastalar içinde diabetes mellitus, böbrek hastalığı, hiperlipidemi, hepatosteatoz tespit edilenler ve kronik ilaç, alkol kullanma öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Sirozlu hastalar ensefalopati, asit, serum albümin düzeyi, serum bilirübin düzeyi ve **PT** dikkate alınarak Child-Pugh sınıflamasına göre A, B, C alt sınıflarına ayrıldı.

Bulgular ortalama \pm standart sapma şeklinde belirlendi.

Karaciğer sirozlu (Child A, B, C sınıflarındaki) hastaların, kronik aktif hepatitli hastaların ve kontrol grubunda yer alan gönüllülerin PC, PS, AT, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri uygunluk durumlarına göre Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Herhangi bir değerlendirmede saptanan 0.05'den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR:

Çalışmaya alınan hastaların 35 tanesine klinik, laboratuvar bulguları sonucu ve 15 tanesine karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğer sirozu tanısı konuldu. Sirozun nedeni hastaların 10 tanesinde kronik HBV, 20 tanesinde kronik HCV enfeksiyonuna, 5 tanesinde ise otoimmün hasara bağlandı. Hastaların 17'si kadın, 18'si erkek olup yaş ortalaması 52.97 ± 11.08 (21-73) idi. Ortalama ALT düzeyleri 63.51 ± 50.61 (19-204) U/L olarak bulundu. Child-Pugh sınıflandırmasına göre hastaların 15'i Child A, 8'i Child B, 12'si Child C olarak değerlendirildi.

KAH olarak tanı konulan 15 hastanın 5'inde kronik HBV, 10'unda kronik HCV enfeksiyonu hastalıktan sorumlu idi. Yedisi kadın, 8'i erkek olan hastaların yaş ortalamaları 44.40 ± 9.10 (19-55) idi. Ortalama ALT düzeyleri 118.06 ± 62.58 (37-274) U/L olarak bulundu. Knodell skorlamasına göre karaciğer biyopsileri 6 hastada çok hafif, 9 hastada hafif derecede hasarlı olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunda yer alan 10 sağlıklı gönüllünün 4'ü kadın, 6'sı erkekti, yaş ortalaması 42.10 ± 11.77 (28-60), ortalama ALT düzeyleri 19.90 ± 10.21 (8-40) idi.

Tablo IV'de veriler toplu olarak gösterildi.

Çalışmaya alınan tüm gruplarda PT, albümin, total bilirübin, PC, PS, AT, fibrinojen, trombin zamanı ve D-dimer sonuçları değerlendirildi.

Karaciğer sirozlu hastaların 33 tanesinde (%94) PT (normal üst değer 12.6sn) uzamışken sadece 2'sinde (%6) normaldi. Albümin düzeyleri (normal değer 3.5-5.0 mg/dl) ise 14 hastada (%40) normal sınırlarda, 21 tanesinde (%60) normalin altındaydı. Total bilirubin seviyesi (normal değer 0.2-1.3 mg/dl) 14 hastada (%40) normal, 21'inde (%60) yüksek seviyelerde bulundu. Karaciğer sirozlu hastaların 29 tanesinde (%83) PC (normal değer %70-130) düşük değerlerde bulunurken, 6 tanesinde (%17) normaldi. PS seviyesi ise (normal değer %65-140) 30 hastada (%86) düşük, 5 hastada (%14) normaldi. Fibrinojen (normal değer 200-400mg/dl) 13 hastada (%37) düşük, 22'sinde (% 63) normaldi. AT seviyeleri (normal değer %80-120) 30 hastada (%86) düşük, 5'inde (%14) normaldi. TT (normal değer 15-22 saniye) bütün sirozlularda normal sınırdaki bulunurken, D-dimer (normal değer 0.0-0.5 µg/ml) 28 hastada (%80) normal değerlerin üzerinde, 7 hastada (%20) ise normal değerlerde bulundu.

Tablo IV: Çalışmaya alınan hastaların ve gönüllülerin verileri.

	Sayı	Yaş	ALT	Skorlama				Etyoloji		
				Çok hafif	Hafif	Orta	Ağır	HBV	HCV	Otoimmün
KAH	15	44.4±9.1 (19-55)	118.0±62.5 (37-274)	6	9	-	-	5	10	-
Siroz A	K 35	52.9±11.0 (21-73)	63.5±50.6 (19-204)	ChildA 15	ChildB 8	ChildC 12		10	20	5
H Kontrol	10	42.1±11.7 (28-60)	19.9±10.2 (8-40)							

KAH'li hastaların hepsinde PT, albümin düzeyleri, bilirubin seviyeleri, PC değerleri, fibrinojen düzeyleri ve TT normal sınırlarda idi. KAH'li hastaların 4'ünde (%26) PS değerleri, 6'sında (%40) ise AT değerleri düşük bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun ortalama doğal pıhtılaşma inhibitör değerleri, fibrin yıkım ürünleri, PT, albümin ve bilirubin değerleri Tablo V'de gösterildi.

TabloV: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun ortalama doğal pıhtılaşma inhibitör değerleri, fibrin yıkım ürünleri, PT, albümin ve bilirubin değerleri.

	PC	PS	AT	Fibrinojen	TT	D-d	PT	Albümin	Bilirubin
KAH	103.9 ±35.2	77.6 ±23.8	86.5 ±11.2	288.8 ±34.5	16.9 ±1.4	0.4 ±0.3	13.1 ±0.7	4.4 ±0.3	1.0 ±0.6
Siroz	44.3 ±32.9	45.0 ±20.7	57.1 ±22.3	233.4 ±76.1	17.2 ±2.0	2.3 ±1.9	17.6 ±4.0	3.2 ±0.8	2.2 ±2.0
Kontrol	120.2 ±10.6	70.0 ±16.7	107.0 ±4.0	303.8 ±75.6	16.7 ±1.5	0.3 ±0.4	12.8 ±0.6	4.3 ±0.2	0.8 ±0.2

Normal referans değerleri : PC: %70-130, PS: %65-140, AT: %80-120, fibrinojen:200-400 mg/dl, TT: 15-22 sn, D-dimer: 0.0-0.5 µg/ml, PT:12-14sn, albümin:3.5-5mg/dl, total bilirubin: 0.2-1.3mg/dl

Gruplar birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında şu sonuçlar elde edildi:

1- KAH'li hastalar ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında:

- PC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.129);
- PS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.495);
- AT düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p: 0.031);**
- Fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.892);
- TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.643);
- D-d düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.196);
- PT'da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.243);
- Albümin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.328);
- Bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.955);

2- Karaciğer sirozlu hastalar ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında sirozlu hastalarda:

- PC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**

- b. PS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**
- c. AIII düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001)**
- d. Fibrinojen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.033)**
- e. TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.427);**
- f. D-d düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p: 0.001);**
- g. PT istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p:0.001);**
- h. Albümin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**
- i. Bilirübin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p:0.001).**

3- Karaciğer sirozlu hastalar ve KAH'li hastalar karşılaştırıldığında sirozlu hastalarda:

- a. PC düzeyleri karaciğer sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**
- b. PS düzeyleri karaciğer sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**
- c. AT düzeyleri karaciğer sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**
- d. Fibrinojen düzeyleri karaciğer sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.015);**
- e. TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.611);**
- f. D-d düzeyleri karaciğer sirozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p:0.001);**
- g. PT istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p:0.001);**
- h. Albümin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.001);**
- i. Bilirübin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p:0.003).**

Karaciğer sirozlu hastalarda ve kronik hepatitli hastalarda hasarın artmasıyla serum düzeyleri değişen proteinlerin birbirleriyle ilişkisi değerlendirildi.

Tablo VI'da karaciğer sirozlu hastalarda, karaciğerde sentezlenen proteinlerin ve karaciğerdeki hasar nedeniyle oluşan fibrin yıkım ürünlerinin birbirleriyle ilişkisi gösterildi.

Tablo VI: Karaciğer sirozlu hastalarda proteinlerin ve fibrin yıkım ürünlerinin ilişkisi.

	PC	PS	AT	FİB	ALB	Bi	TT	D-d	PT
PC		,016*	,001**	,022*	,001**	-,037*	,852	-,004**	-,001**
PS	,016*		,011*	,013*	,050	-,046*	-,028*	-,048*	-,024*
AT	,001**	,011*		,001**	,001**	-,002**	,108	-,010*	-,001**
FİB	,022*	,013*	,001**		,006**	-,001**	-,002**	,369	-,001**
ALB	,001**	,050	,001**	,006**		-,021*	,498	-,023*	-,001**
Bi	-,037*	-,046*	-,002**	-,001**	-,021*		,331	,329	,001**
TT	,852	-,028*	-,108	-,002**	-,498	,331		,933	,499
D-d	-,004**	-,048*	-,010**	-,369	-,023*	,329	,933		,010*
PT	-,001**	-,024*	-,001**	-,001**	-,001**	,001**	,499	,010*	

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.005$; (-) : negatif ilişki

Karaciğer sirozlu hastalarda:

PC ile AT ve albümin arasında belirgin, PS ve fibrinojen ile daha az belirgin pozitif ilişki varken, bilirübin ve PT ile negatif ilişki bulundu.

PS ile PC, AT, fibrinojen arasında pozitif, bilirübin, PT, D-d, TT arasında negatif ilişki tespit edildi.

AT ile PC, albümin ve fibrinojen arasında belirgin, PS ile daha az belirgin pozitif ilişki varken, bilirübin ve PT ile negatif ilişki bulundu.

Fibrinojen ile AT ve albümin arasında belirgin, PC, PS ile daha az belirgin pozitif ilişki tespit edilirken, bilirübin, PT, TT arasında belirgin negatif ilişki bulundu.

Albümin ile PS, AT, fibrinojen, arasında belirgin pozitif ilişki, bilirübin, PT ve D-d arasında negatif ilişki tespit edildi.

Bilirübin ile PT arasında pozitif ilişki ve PC, PS, AT, fibrinojen ve albümin arasında negatif ilişki tespit edildi.

TT ile PS ve fibrinojen arasında negatif ilişki vardı.

D-d ile PT arasında pozitif, PC, PS, AT ve albümin arasında pozitif ilişki tespit edildi.

PT ile bilirubin ve D-d arasında pozitif, PC, PS, AT, fibrinojen ve albümün arasında negatif ilişki bulundu.

Tablo VII’de kronik hepatitli hastalarda , karaciğerde sentezlenen proteinlerin ve karaciğerdeki hasar nedeniyle oluşan fibrin yıkım ürünlerinin birbirleriyle ilişkisi gösterildi.

Tablo VII: Kronik hepatitli hastalarda proteinlerin ve fibrin yıkım ürünlerinin ilişkisi.

	PC	PS	AT	FİB	ALB	Bi	TT	D-d	PT
PC		,057	,587	,014*	,747	,145	,124	,381	-,035*
PS	,057		,239	,150	,993	,615	,933	,233	,667
AT	,587	,239		,029*	,617	,482	,742	,171	,765
FİB	,014*	,150	,029*		,973	,238	,066	,741	,360
ALB	,747	,993	,617	,973		,973	,217	,686	,208
Bi	,145	,615	,482	,238	,973		,047*	,537	,148
TT	,124	,933	,742	,066	,399	,047*		,399	,399
D-d	,381	,233	,171	,741	,686	,537	,233		,055
PT	-,033*	,667	,765	,360	,208	,148	,399	,055	

* : $p < 0.05$

Kronik hepatitli hastalarda ise

PC ile fibrinojen arasında pozitif, PT arasında negatif ilişki vardı.

AT ile fibrinojen arasında pozitif ilişki vardı.

Bilirubin ile TT arasında pozitif ilişki tespit edildi.

Çalışılan parametreler karaciğer sirozlu hastalarda hasarın derecesi dikkate alınarak tekrar değerlendirildi. PC, PS, AT, fibrinojen düzeylerinde karaciğer hücre hasarı arttıkça, muhtemelen sentez azlığına bağlı hasarın seviyesi ile negatif ilişki gösteren azalma dikkati çekti. TT normal kalırken, D-d’in yine hepatosellüler yetmezliğin derecesi ile ilişkili olarak arttığı tespit edildi.

Tablo VIII’de karaciğer sirozlu hastaların hepatosellüler yetmezlik dereceleri dikkate alınarak gruplarda ortalama doğal pıhtılaşma inhibitör değerleri gösterildi.

Tablo VIII: Sirozlu hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre ortalama doğal pıhtılaşma inhibitör değerleri

	PC	PS	A T	Fibrinojen	TT	D-dimer
Child A	62.7±36.4	52.4±19.3	69.7±22.4	273.3±56.3	17.0±2.3	1.5±2.4
Child B	42.2±29.2	46.7±29.2	56.8±17.7	293.7±81.3	16.4±1.6	2.3±1.1
Child C	22.8±12.4	34.0±12.4	34.6±14.8	179.4±65.3	17.9±1.8	3.5±1.6

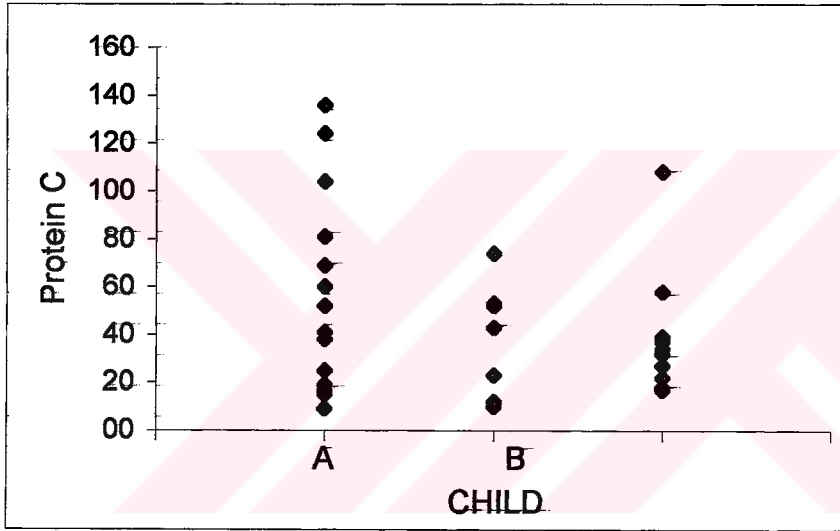
Normal referans değerleri : PC: %70-130, PS: %65-140, AT: %80-120, fibrinojen:200-400 mg/dl, TT: 15-22 sn, D-dimer: 0.0-0.5 µg/ml

Gruplar birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında şu sonuçlar elde edildi:

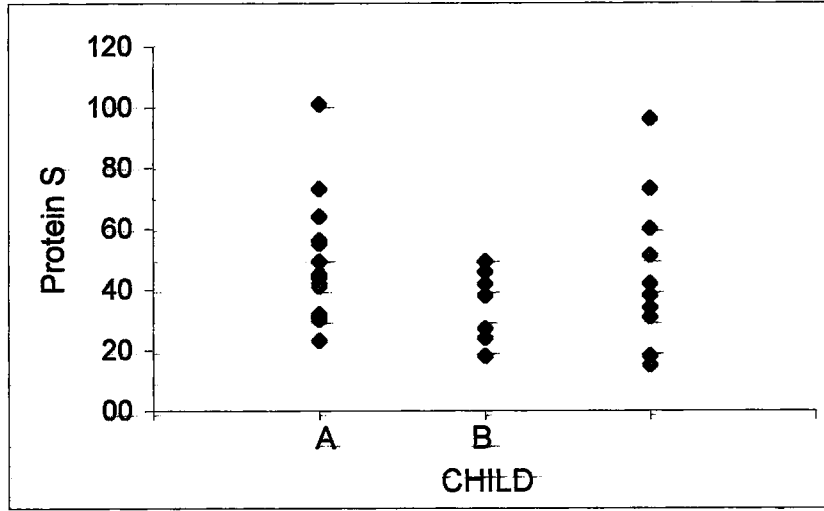
1. Child A ve B grubundaki hastalar arasında:
 - a. PC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.129);
 - b. PS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.245);
 - c. AT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.287);
 - d. Fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.175);
 - e. TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.539);
 - f. **D-d düzeyleri Child B grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p:0.033);**
2. Child A ve C grubundaki hastalar arasında:
 - a. **PC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.001);**
 - b. **PS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.007);**
 - c. **AT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.001);**
 - d. **Fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.001);**
 - e. TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.329);
 - f. **D-d düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.003);**
3. Child B ve C grubundaki hastalar arasında:
 - a. **PC düzeyleri Child C grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0.045);**

- b. PS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.671);
- c. **AT düzeyleri Child C grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük (p:0.010);**
- d. Fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.190);
- e. TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.132);
- f. D-d düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p:0.165);

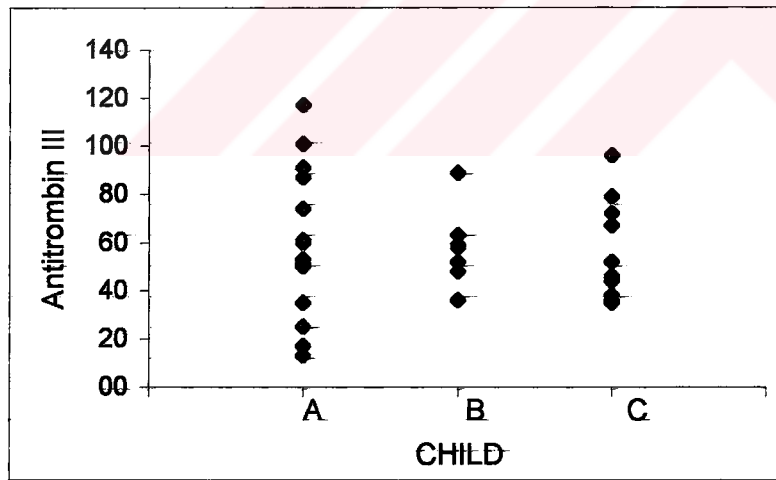
Child A, B ve C gruplarındaki hastaların PC, PS, AT, fibrinojen, TT, D-d değerlerinin dağılımı aşağıdaki grafiklerde gösterildi (Grafik 1-6)



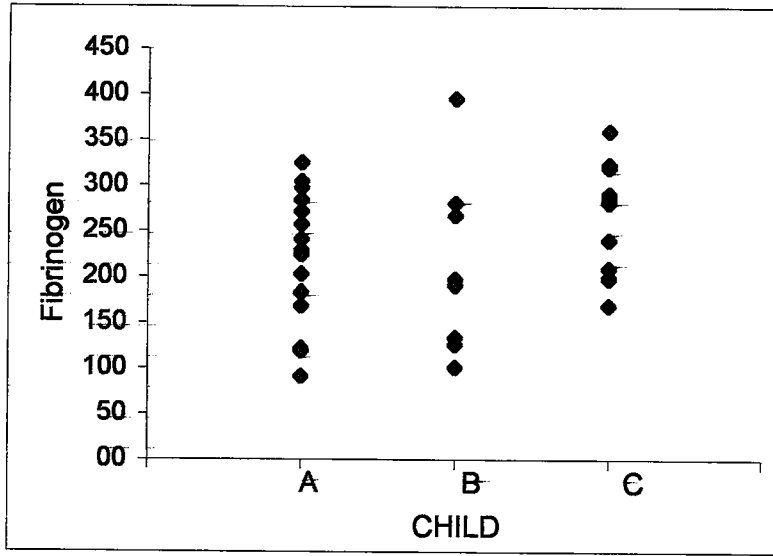
Grafik 1: Child A, Child B ve Child C gruplarındaki hastalarda protein C dağılımı (Normal değerler %70-130).



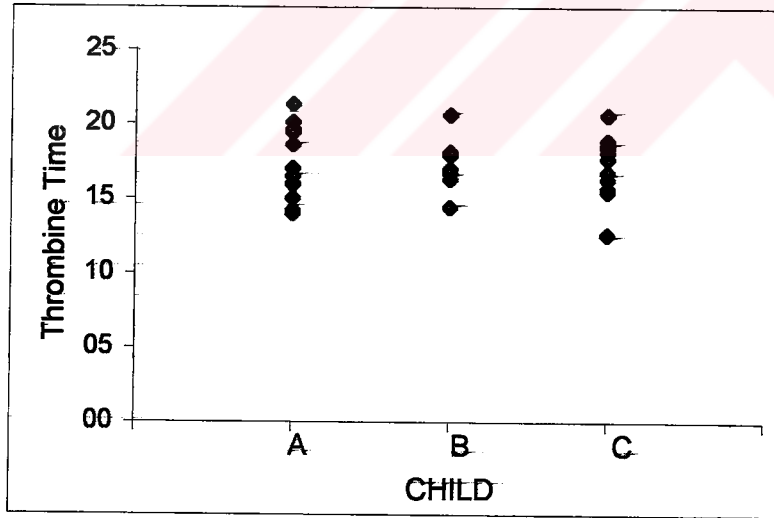
Grafik 2: Chil A, Child B ve Child C gruplarındaki hastalarda protein S dağılımı (Normal değerler %65-140) .



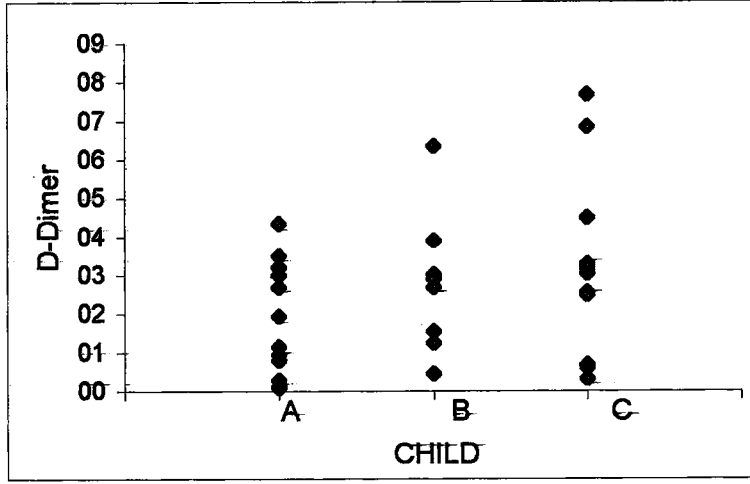
Grafik 3: Chil A, Child B ve Child C gruplarındaki hastalarda antitrombin dağılımı (Normal değerler %80-120) .



Grafik 4: Chil A, Child B ve Child C gruplarındaki hastalarda fibrinojen dağılımı (Normal değerler 200-400mg/dl).



Grafik 5: Chil A, Child B ve Child C gruplarındaki hastalarda trombin zamanı dağılımı (Normal değerler 15-22 saniye).



Grafik 6: Chil A, Child B ve Child C gruplarındaki hastalarda d-Dimer dağılımı (Normal değerler 0.0-0.5 µg/ml).

Aynı parametreler KAH'li hastalarda HAI'ne göre karaciğer hücre hasarı göz önünde bulundurularak değerlendirildi.

Tablo IX'da HAI'ine göre 2 gruba ayrılan kronik hepatitli hastalarda ortalama doğal pıhtılaşma inhibitör değerleri gösterildi.

Tablo IX: Kronik hepatitli hastaların ortalama doğal pıhtılaşma inhibitör değerleri.

	PC	PS	A T	Fibrinojen	TT	D-dimer
Çok hafif hasarlı KAH	93.1±34.6	85.5±20.8	88.6±16.1	300.6±35.0	16.6±1.7	0.3±0.4
Hafif hasarlı KAH	73.5±24.8	73.5±24.8	85.1±7.3	280.3±33.1	17.1±1.3	0.4±0.2

Normal referans değerleri : PC: %70-130, PS: %65-140, AIII: %80-120, fibrinojen:200-400 mg/dl, TT: 15-22 sn, D-dimer: 0.0-0.5 µg/ml

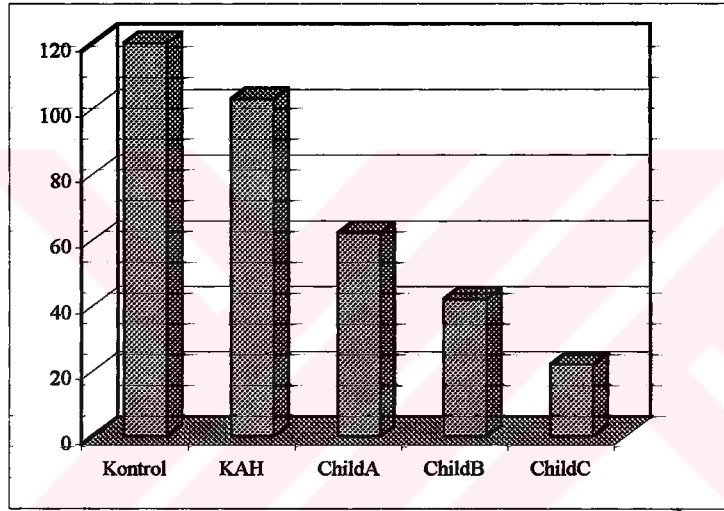
Karaciğer hasarı çok hafif ve hafif derecede olan hastalar karşılaştırıldığında:

- PC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.768);
- PS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.262);

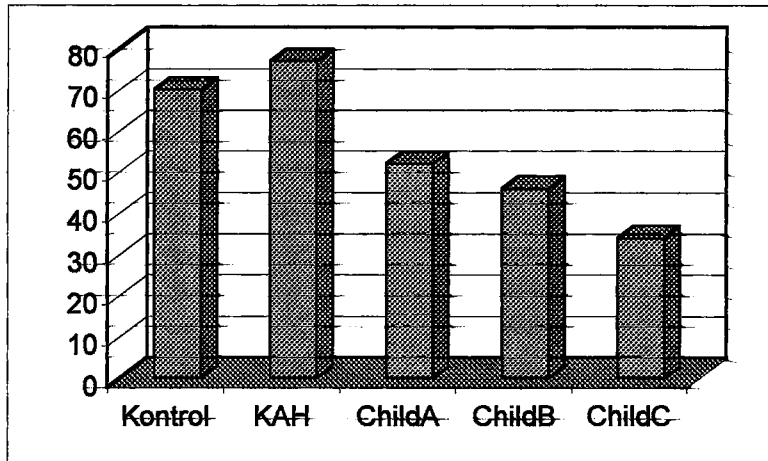
- c. AT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.953);
- d. Fibrinojen düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.344);
- e. TT'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.442);
- f. D-d düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.181);

Ancak PC ve PS düzeyleri normal referans değerlerinin sınırları içinde yer almasına rağmen hasarın biraz daha fazla olduğu 2.gruptaki hastalarda, hasarın daha az olduğu 1.gruptaki hastalara kıyasla daha düşük olduğu dikkati çekti.

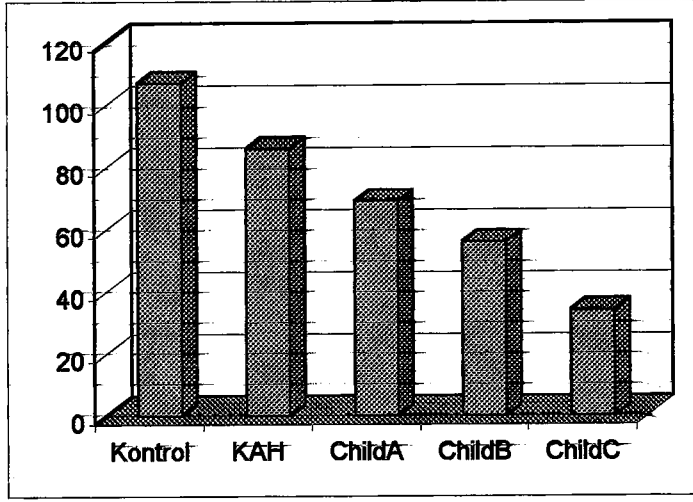
Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun ortalama PC, PS, AT, fibrinojen, TT ve D-d seviyeleri sırasıyla grafik 7-12'de gösterildi.



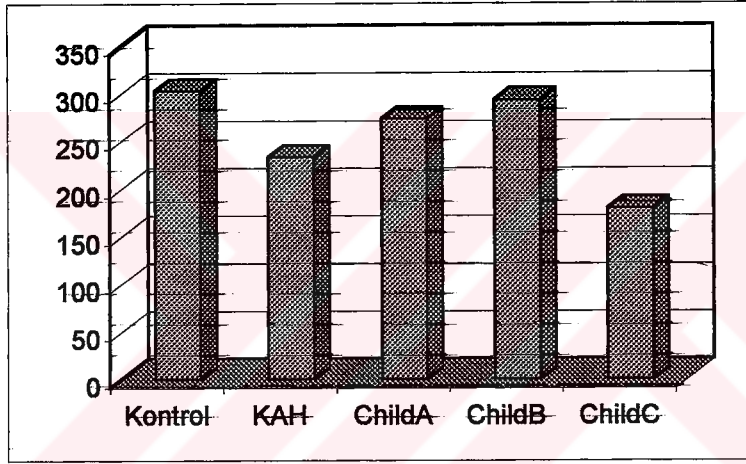
Grafik 7: PC değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



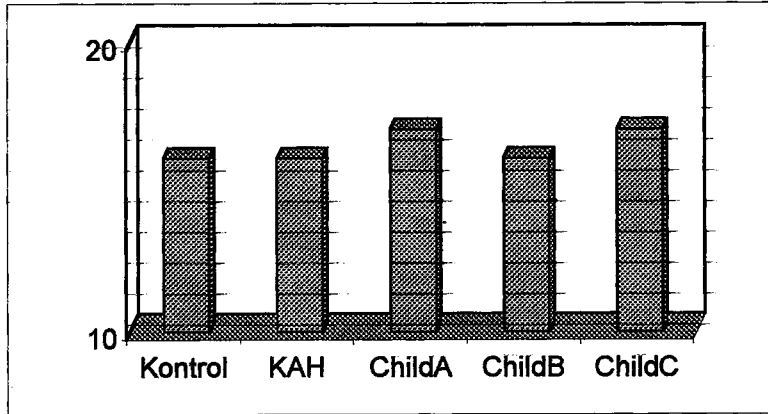
Grafik 8: PS değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



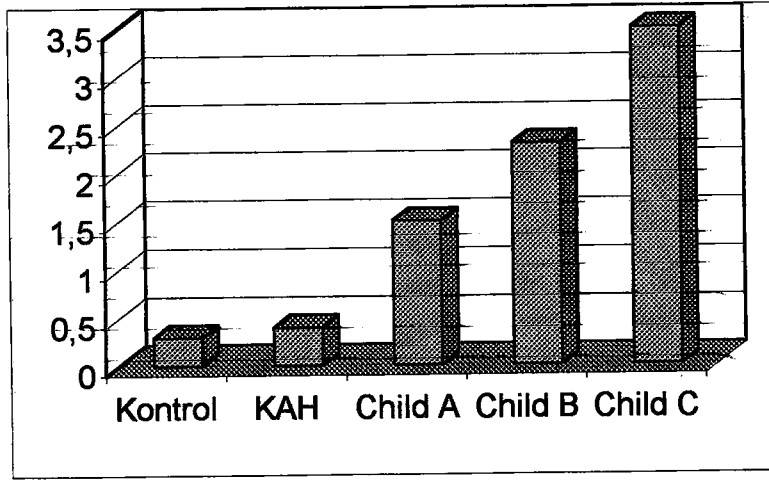
Grafik 9: AT değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



Grafik 10: Fibrinojen değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



Grafik 11: Trombin zamanı (TT) değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



Grafik 12: D-dimer değerlerinin gruplar arasında dağılımı.



TARTIŞMA

Karaciğer von Willebrand faktör dışındaki pıhtılaşma faktörlerinin, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü dışındaki fibrinolitik sistemi oluşturan proteinlerin, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem inhibitörlerinin sentezlendiği en önemli organdır. Karaciğerin diğer fonksiyonu da aktive pıhtılaşma faktörleri ve plazminojen inhibitörlerinin periferik kandan temizlenmesini sağlamaktır (16,31,32).

Hastaların çoğunda pıhtılaşma faktör düzeyleri azalmıştır ve bu azalma parankimal hücre fonksiyonlarının azalmasıyla paraleldir. Genellikle ilk olarak K vitaminine bağlı faktörler düşer. Özellikle F VII parankim hücre hasarına en hassas proteindir. Daha sonra F II ve F X seviyelerinde düşme görülür. Protein C düzeyi de FVII düzeyine paralel olarak düşer. Protein S düzeylerinde ise daha sonra düşme görülür. Bu fonksiyon bozukluklarının sebebi karaciğer hücrelerindeki hasar nedeniyle K vitamininin kullanımındaki bozukluk veya proteinlerin parankim hücrelerinden olgunlaşmadan salınmasına bağlanmaktadır (16,33). Pıhtılaşma proteinlerinin sentez bozukluğu antitrombin, protein C inhibitörleri düzeylerini de etkiler (34-36).

Çalışmamızda kronik aktif hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda doğal pıhtılaşma protein inhibitör düzeylerindeki ve fibrin yıkım ürünlerindeki değişiklikleri inceleyerek, bu sonuçların karaciğer hücre hasarı ile ilişkisini değerlendirdik.

Öncelikle kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sirozlu hastalarda baktığımız protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. D-dimer düzeyleri ise anlamı olarak yüksekti. Protein C, protein S ve antitrombin seviyelerindeki düşme karaciğer parankim hasarı sonucu gelişen karaciğerdeki sentez bozukluğuna bağlanabilir. D-dimer düzeylerindeki artışın ise karaciğerdeki hasarın fibrinolitik sistemi aktif hale getirerek FYÜ'ni artırması sonucu meydana geldiği düşünülebilir. Çalışmamızda, doğal pıhtılaşma inhibitör protein düzeylerini, karaciğerin sentez fonksiyonları ile ilişkisi bilinen albümin, bilirubin ve PT ile de karşılaştırdık. Sirozlu hastalarda PC düzeylerindeki azalma, albümin düzeylerindeki azalma ile aynı oranda idi. Benzer şekilde karaciğer hücre hasarına paralel artan bilirubin düzeyleri ve pıhtılaşma faktörlerinin sentez yetersizliğine bağlı yükselen PT ile PC düzeyleri arasında ters orantılı ilişki tespit ettik. PC ile AT düzeyleri arasında da güçlü pozitif ilişki gösterildi ($p<0.001$). AT düzeyleri ile, albümin arasında güçlü pozitif, bilirubin ve PT arasında güçlü negatif ilişki vardı ($p<0.001$). Bu sonuçlar sirozlu hastalarda PC ve AT düzeylerinin de albümin, bilirubin, PT gibi karaciğer hasarının derecesini gösteren parametreler olarak değerlendirilmesi gerektiği düşüncemizi güçlendirdi.

Zurborn ve ark.larının yaptığı bir çalışmada karaciğer hastalığı olanlarda, diğer proteinlerde olduğu gibi antitrombin ve protein C'nin kazanılmış eksikliğinin başlıca karaciğerde sentezlenme bozukluğuna bağlı olduğu, bu eksikliğin protrombin zamanında uzama ve albümin düzeyinde azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada karaciğer sirozunda protein C değerlerindeki azalmanın, antitrombin düzeyindeki azalmadan daha anlamlı olduğu, hatta protein C düzeyinin diğer antikoagülanlar normal düzeydeyken azalmaya başladığını, dolayısıyla, protein C'nin karaciğer hücre disfonksiyonunun gösterilmesinde oldukça sensitif bir gösterge olduğu bildirilmiştir (37).

Alkol kullanımına bağlı olarak değişik derecelerde karaciğer hasarı gelişen hastalarda koagülasyon faktörleri ve doğal pıhtılaşma protein inhibitörleri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Kloczko ve ark.tarafından alkol kullanımına bağlı karaciğerde yağlanma olan 26 hasta, toksik hepatit gelişen 10 hasta ve siroz olan 5 hasta değerlendirilmiş ve protein C düzeyinin alkole bağlı yağlanmada normal

kalırken alkolik sirozlularda düşük olduğu bildirilmiştir (40). Benzer şekilde Bell ve ark. alkole bağlı hepatosteatoz gelişen hastalarla alkolik sirozlularda protein C düzeylerini karşılaştırmışlar ve protein C düzeylerini sirozlu hastalarda anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Alkolik sirozlu hastalarda protein C düzeyleri ile albümin ve antitrombin düzeyleri arasında pozitif, bilirubin düzeyleri ile negatif ilişki tespit ederek, protein C düzeyinin karaciğer hasarı ile bağlantılı olarak azaldığını ileri sürmüşlerdir. (38). Her iki çalışmada protein C düzeyinin alkole bağlı yağlanmada normal kaldığı, alkolik sirozlularda ise düşük bulunduğu, bu nedenle de, protein C'nin hepatosellüler hasarın belirlenmesinde önemli bir gösterge olduğu sonucuna ulaşılmıştır (38,40).

Raya-Sanchez ve ark. 27 alkolik sirozlu hastada sirozun evrelerini de dikkate alarak pıhtılaşma inhibitörlerini değerlendirmişler ve protein C, protein S, antitrombin düzeylerini, kontrol grubuna kıyasla sirozlularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Özellikle protein C değerleri Child C evresindeki hastalarda Child A ve B evrelerindeki hastalardan daha düşük olarak tespit edilirken protein S düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamış, antitrombin düzeyleri ise Child B ve C'li hastalarda düşük iken Child A grubundaki hastalarda normal sınırlarda bulunmuştur (41).

Vigano ve ark. da kronik aktif hepatit, siroz, akut viral hepatit, bilier siroz ve ekstra hepatik kolestazi olan toplam 160 hastayı içeren geniş bir seri oluşturarak yaptıkları çalışmada tüm hastalarda protein C düzeylerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Sirozlu hastalarda PC düzeylerindeki azalmanın albümin düzeyleri ile bağlantılı olarak azaldığını bulmuşlardır. Akut viral hepatitli 31 hastada ise, başlangıçta normal değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olan protein C düzeylerinin, hastalığın düzelmesine paralel olarak 2 hafta sonra normale dönmesi (ki bu dönemde PT hala yüksek seviyelerde bulunmuştur), karaciğer sentez fonksiyonlarının düzelmesinde erken gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada antitrombin düzeyleri değerlendirilmemiştir (42).

De Caterina ve ark. 8 alkolik, 29 nonalkolik sirozlu hastalarda, Child-Pugh skorlamasına göre sirozun derecelendirerek protein C, protein S, antitrombin düzeylerini araştırmışlardır. Sonuç olarak hepatosellüler yetmezliğin derecesi arttıkça, protein C, antitrombin düzeylerinde daha belirgin, protein S düzeylerinde ise daha az belirgin olmak üzere düşük protein C, protein S ve antitrombin plazma seviyeleri bildirmişlerdir. Özellikle protein C düzeyleri Pugh skorlamasına göre B7 ve B8 alt

gruplarını oluşturan hastalarda, antitrombin seviyelerinden daha belirgin düşük bulunmuş ve protein C, antitrombinden daha sensitif hepatosellüler yetmezlik göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Protein S düzeylerinin erken dönem sirozlu hastalarda normal bulunması ise, protein S'nin ekstrahepatik biyosentezine bağlanmıştır (43).

Çalışmamızda karaciğerdeki hasarının ilerlemesiyle siroz gelişen hastalarda protein C, protein S, antitrombin, fibrinojen düzeylerinde Child-Pugh sınıflandırmasına göre sirozun evresi ile bağlantılı olarak anlamlı düşme tespit edildi. Child B ve C gruplarında yer alan hastalar arasında ise sadece protein C, antitrombin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Bu da protein S seviyesinin protein C ve antitrombine göre daha geç azaldığını düşündürdü. Bu nedenle karaciğer sirozlu hastalarda hasar arttıkça öncelikle antitrombin ve protein C, en son evrede protein S düzeylerinde azalma olduğu sonucuna varıldı. Bu arada protein S'nin karaciğer dışında endotel hücrelerinden, megakaryositlerden ve testisin leydig hücrelerinden de sentezlendiği dikkate alınmalıdır. Sirozlu hastaların erken evresinde protein S düzeylerinin normal sınırlarda kalması, erken evrede karaciğerdeki endotel hücrelerinin henüz fibrozisten fazla etkilenmediği için protein S sentezleyebilmesine (43) ve serum düzeylerine katkı miktarı bilinmemekle birlikte karaciğer dışı organlardan da protein S sentezlenmesine bağlı olabilir. İleri evrelerde karaciğerde fibrozis arttıkça protein S sentezinin azaldığı, ekstrahepatik protein S sentezinin de, serum düzeylerini normal sınırlarda tutmaya yetmediği düşünüldü.

Karaciğer hastalığı bulunanlarda belirtilen nedenlere bağlı olarak anormal kanama olabileceği gibi, disfibrinojenemi, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, yaygın damar içi pıhtılaşma bozuklukları, artmış fibrinolizis gibi hemostaz bozuklukları da görülebilir (12,31,40). Karaciğer hastalarında pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği, trombosit disfonksiyonu ve trombositopeni, disfibrinojenemi, artmış fibrinoliz klinikte genellikle kanama eğiliminin artması şeklinde karşımıza çıkar. (12,33,42). Bununla birlikte karaciğer hastalarında sentez bozukluğu nedeniyle antitrombin ve doğal pıhtılaşma inhibitör faktörlerinin kan düzeylerinin azalması, klinik olarak tromboz riskinin artması gerektiğini düşündürür. Oysa koagülasyon faktörleri de, antitrombin ve doğal pıhtılaşma inhibitör faktörlerine eşit miktarda azaldığı için karaciğer hastalarında pıhtılaşma görülmez (33,42).

Kronik karaciğer hastalıklarında koagülasyon faktör ve inhibitörlerinin plazma düzeylerinde azalma, disfibrinojenemi, trombositopeni, trombosit fonksiyon

bozuklukları, yaygın damar içi pıhtılaşmanın yanısıra artmış fibrinolizis de bildirilmiştir (45-48).

Kronik karaciğer hastalıklarında fibrinolitik sistemin aktif halde olması sonucu görülen düşük derecede yaygın damar içi pıhtılaşma, α -2 plazmin inhibitörleri düzeylerindeki azalmaya, plazminojen aktivatörlerinin atılımının azalmasına ve plazminojen aktivatör inhibitörlerinin aktivitesinin azalmasına bağlanmıştır (12,49). Pıhtılaşma ve fibrinoliziste rol oynayan anahtar enzimler trombin ve plazmindir. Trombin antitrombin ile, plazmin ise α -2 antiplazmin ile birleşir. Plazmada trombin ve plazmin varlığı invivo olarak trombin-antitrombin kompleksi ve plazmin-antiplazmin kompleksinin varlığı ile gösterilir. Bu komplekslerin tespit edilmesiyle pıhtılaşmanın aktivasyonu ve fibrinoliz gösterilebilir (31). Karaciğer sirozlu ve DIK geliştiği tespit edilmiş hastalarda fibrinolizis bulgusu olarak trombin-antitrombin, plazmin-antiplazmin ve D-dimer düzeyleri de yüksek bulunmuştur (31,50-53). Sonuç olarak birçok karaciğer hastasında artmış fibrinojen, plazminojen, α -2-antiplazmin (54) ve fibrin yıkım ürünleri gösterilmesi (12,55) yani hiperfibrinolizis sirozlu hastalarda kanamaya eğilimin diğer önemli nedenidir (41,46).

Takahashi ve ark. yaptıkları çalışmalarda akut hepatosellüler hasarın pıhtılaşma sistemini aktive ettiğini, oluşan plazminin de hiperfibrinolize yol açtığını tespit ederek, karaciğer hasarı ile giden hastalıklarda, fibrinolizisin, trombin oluşumuna bağlı olduğunu iddia etmişlerdir (12,31). 1989 yılında yaptıkları ilk çalışmada 5 akut viral hepatitli, 7 kronik hepatitli, 9 sirozlu ve 10 hepatosellüler kanserli hastalar incelenmiş ve hastaların hepsinde fibrinojen düzeylerini normal sınırlarda iken, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, karaciğer hastalarında fibrin yıkım ürünlerinin anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Trombin-antitrombin değerleri akut hepatitte transaminaz düzeyleri ile doğru orantılı olarak en yüksek bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalarında da fibrin yıkım ürünleri ve transaminazlar arasında pozitif ilişki, serum albümin düzeyi ile negatif ilişki bulunması, akut hasarda olduğu gibi kronik karaciğer hastalıklarında da dolaşımdaki artmış trombinin, plazmin oluşmasını artırarak hiperfibrinolizise yol açtığı ileri sürülmüştür (12,31).

Mammen ise karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma bozukluklarını değerlendirdiği yazısında, karaciğer hastalarında fibrinojen düzeyinin genellikle normal düzeyin altında olduğunu ve fibrinojen molekülünün normalden fazla sialik asit içerdiğini, bu nedenle fonksiyonlarının da bozuk olduğunu bildirmiştir (16). Bizim çalışmamızda da, sirozlu hastalarla kronik aktif hepatitli hastalar ve sağlıklılar

karşılaştırıldığında, karaciğer hücre hasarı arttıkça fibrinojen düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı bulundu.

1992'de De Caterina ve ark. alkole bağlı olan ve olmayan karaciğer hastalarında kanama-pıhtılaşma sistemini, karaciğer hastalığının derecesini de göz önünde bulundurarak değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 8'i alkolik sirozlu, 29'u alkolik olmayan sirozlu hastaların fibrinojen düzeylerinde önemsiz azalma gözlemişler ve fibrin yıkım ürünlerini ise normal sınırlarda bulmuşlardır (43).

Çalışmamızda Takahashi ve ark. yaptıkları çalışmaların sonuçlarından farklı olarak ve Mammen'in de belirttiği gibi, karaciğer hücre hasarı ve fibrinojen düzeyleri arasında ters orantılı ilişki tespit ettik. Aynı zamanda fibrin yıkım ürünlerinin göstergesi olan D-dimer düzeyleri de hasar arttıkça yüksek değerlerde bulundu. Hatta Child A ve B grupları arasında tek farklılık gösteren parametrenin D-dimer düzeylerindeki değişiklik olduğu dikkati çekerek hepatosellüler hasarın değerlendirilmesinde (özellikle sirozlu hastalarda dekompanze döneme geçiş açısından) D-dimerin protein C ve antitrombin gibi önemli bir gösterge olabileceğini düşündürdü.

Trombin zamanının fibrinojen düzeyini ve plazmada bulunan fibrin yıkım ürünlerini yansıttığını biliyoruz. Ancak çalışmamızda trombin zamanının fibrinojen ve D-dimer düzeyleri ile paralellik göstermeyişi dikkatimizi çekti. Giriş bölümünde de belirtildiği gibi fibrin yıkım ürünlerinin artmadığı durumlarda da trombin zamanının değişebildiği dikkate alınarak bu farklılığın testin spesifik olmayışına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda sirozlu hastaların sonuçları önceki çalışmalarla benzerdi. Siroza kıyasla karaciğerdeki hasarın daha az olduğunu bildiğimiz kronik aktif hepatitli hastalarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında protein C ve antitrombin düzeylerinde azalma vardı. Ancak sadece antitrombin düzeylerindeki azalma kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kronik hepatitli hastalarda protein C düzeylerinde azalma olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak karaciğerdeki hasarın ilerlemesiyle siroz gelişen hastalarda erken evrede bile protein C düzeylerindeki düşüş, kronik hepatitlilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ve antitrombin ile koroleydi. Bu nedenle, Zurbon ve ark.nın, De Caterina ve ark.nın çalışmalarında bildirdikleri "karaciğerdeki hasarın gösterilmesinde protein C düzeyindeki azalmanın antitrombin düzeyindeki azalmadan

daha anlamlı olduğu” sonucuna katılmadık. Aksine, karaciğer hücre hasarının değerlendirilmesinde öncelikle antitrombin düzeylerindeki azalmamın bir gösterge olabileceğini düşündük. Literatürde sadece 1999 yılında Dong ve ark yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kronik aktif hepatitli hastalarda karaciğerdeki inflamasyonun göstergesi olarak antitrombin düzeylerinde azalma bildirmişlerdir (44).

Vigano ve ark. 20 kronik hepatitli hastada protein C düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuşlar ve bu düşüklüğün albümin düzeyleri ile korole olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada antitrombin düzeyleri değerlendirilmemiştir (42). Çalışmamızda kronik aktif hepatitli hastalarda albümin düzeyleri normaldi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu.

Çalışmamızda yer alan kronik aktif hepatitli hastalarda karaciğer hasarı histopatolojik olarak Knodell skorlamasına göre çok hafif ve hafif olarak değerlendirilmişti. Bu hastalarda çalışılan protein C, protein S, antitrombin, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri, iki grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sirozlu hastalar, hastalığın derecesine göre Child A, B ve C olarak alt gruplara ayrıldığında, hastalığın ağırlığı arttıkça karaciğerde sentezlenen protein miktarlarının azaldığı gösterilmişti. Kronik aktif hepatitli hastalarda ise 2 alt grupta sonuçların benzer bulunması, her iki grubun histolojik aktivite indeksinin birbirine çok yakın olması, dolayısıyla karaciğerdeki hasarın iki grup arasında çok farklı olmayışı ile açıklanabilir.

Sirozlu hastalarda karaciğer hasarı kronik aktif hepatitli hastalardakinden çok daha fazladır. Sirozlu ve kronik aktif hepatitli hastalar karşılaştırıldığında aynı parametrelerin sirozlularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olması da, sentezdeki bozulmanın karaciğerdeki parankim hasarı ile orantılı olarak arttığını düşündüren bir bulgudur (16,32,37-39). Karaciğer sirozlu hastalar Child-Pugh sınıflandırılması dikkate alınarak hepatosellüler yetmezliğin derecesine göre değerlendirildiğinde Child A ve B grupları arasında belirgin fark bulunmazken, Child A ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu da karaciğerde sentezlenen protein düzeylerinin karaciğerdeki hasarla ters orantılı olarak azaldığını desteklemektedir. Child B ve C grupları karşılaştırıldıklarında sadece protein C ve antitrombin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuçlar ise, hasar arttıkça öncelikle antitrombin ve protein C düzeylerinde azalma olduğunu düşündürmektedir. Rac yaptığı bir çalışmada, 33 sirozlu hastada antitrombin

fonksiyonlarında ve protein C'nin kan düzeylerinde dikkate değer azalma tespit ederek, sirozlu hastalarda, kanama eğiliminin esas sebebinin antitrombin ve protein C düzeylerindeki azalma olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada 15 kronik aktif hepatitli hasta ve 15 karaciğer yağlanması olan hasta değerlendirilmiş ve antitrombin ve protein C seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu çalışmada sirozlu ve kronik hepatitli hastalar kendi aralarında, karaciğerdeki hasar derecesine göre karşılaştırılmamıştır (33).

Primer bilier siroz dışındaki karaciğer hastalarında, karaciğer naklinin zamanını belirlemek üzere, böbrek yetmezliği olan hastalardaki kreatinin klirensi gibi objektif ölçüler yoktur. Bugün karaciğer nakli düşünülen hastalarda protrombin zamanı, serum albümin seviyesi, serum bilirübin seviyesi, tedaviye cevapsız asit, tedaviye cevapsız özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, tekrarlayan spontan bakteriel peritonit, inatçı kaşıntı (56,57) gibi değerler dikkate alınmakla birlikte, karaciğer hasarı ile ilişkili objektif verilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle karaciğerdeki hasar arttıkça plazma düzeyleri azalan ve dolayısıyla karaciğerdeki hasarın derecesini yansıtan protein C, protein S, antitrombin düzeylerinin değerlendirilmesi, karaciğer nakli düşünülen hastalarda ek objektif veriler olarak yararlı olabilir. Bununla birlikte, protein C ve antitrombin gibi göstergelerin karaciğer hasarının derecesini belirlemede ve karaciğer transplantasyonu zamanını tesbitte bir gösterge olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda kronik aktif hepatitli ve sirozlu hastalarda protein C, protein S, antitrombin gibi doğal pıhtılaşma protein inhibitör düzeylerindeki ve D-dimer, trombin zamanı gibi fibrin yıkım ürünlerindeki değişiklikleri inceleyerek, bu sonuçların karaciğer hücre hasarı ile ilişkisi değerlendirildi.

Hepatositlerde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri ve doğal koagülasyon inhibitör proteinlerinin kan düzeyleri, karaciğer hastalıklarında hepatosit hasarını da yansıtır. Bu nedenle tanı ve takip açısından değerlidir.

Protein C, protein S ve antitrombinin hepatosellüler hasarın derecesi ile orantılı olarak azaldığını tespit ettik. Bu bulgularla, protein C, protein S, antitrombin seviyeleri, herediter eksikliği olmayan hastalarda hepatosellüler hasarın derecesinin değerlendirilmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir.

Kronik aktif hepatitli hastalarda pıhtılaşma faktörleri ve protein C, protein S seviyeleri normal sınırlarda idi. Sadece antitrombin düzeylerinde istatistiksel olarak

anlamli azalma tespit edildi. Dolayısı ile, antitrombin düzeyi hepatosellüler hasarın derecesini yansıtan erken dönemdeki bir gösterge olabilir.

Karaciğerdeki hasarının ilerlemesiyle siroz gelişen hastalarda protein C, protein S, antitrombin, fibrinojen düzeylerinde de Child-Pugh sınıflandırmasına göre sirozun evresi ile orantılı olarak düşme tespit edilmiştir. Child B ve C gruplarında yer alan hastalar arasında ise sadece protein C ve antitrombin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu da protein S seviyesinin protein C ve antitrombine göre daha geç azaldığını düşündürmektedir. Bu nedenle karaciğer sirozlu hastalarda hasar arttıkça öncelikle antitrombin, sonra protein C, en son evrede protein S düzeylerinde azalma olduğunu tespit ettik.

Karaciğerin inflamatuvar hastalıklarında fibrinojen düzeyleri azalırken fibrin yıkım ürünlerinin arttığı görülmüştür. Fibrin yıkım ürünlerinin bir göstergesi olarak kabul edilen D-dimer düzeyleri ile hepatosellüler hasar arasında pozitif ilişki bulundu.

Fibrin yıkım ürünlerinin artmasına yol açabilen ek hastalığı olmayan sirozlu hastalarda, Child A ve B grupları arasında tek farklılık gösteren parametrenin D-dimer düzeylerindeki değişiklik olduğu dikkati çekerek hepatosellüler hasarın değerlendirilmesinde (özellikle sirozlu hastalarda dekompanze döneme geçiş açısından) D-dimer, protein C ve antitrombin gibi önemli bir gösterge olabilir.

ÖZET

Bu çalışma kronik karaciğer hastalarında pıhtılaşmayı etkileyen başlıca proteinleri inceleyerek karaciğerdeki hasarla pıhtılaşma proteinlerinin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izniyle, Gastroenteroloji Bölümü'ne başvuran 35 karaciğer sirozlu, 15 kronik aktif hepatitli hasta ve 10 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Klinik, biyokimyasal, virolojik, endoskopik, çeşitli görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik bulgularla tanı konulan hastalarda ve çalışmaya alınan gönüllülerde protein C, protein S, antitrombin gibi doğal koagülasyon inhibitör proteinlerine ve fibrin yıkım ürünlerini yansıtan D-dimer düzeyi ve trombin zamanına bakıldı. Sirozlu hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre Child A,B ve C olarak, kronik aktif hepatitli hastalar ise histopatolojik sınıflandırmaya göre çok hafif ve hafif olarak gruplandırıldı. Bakılan parametreler gruplar arasında birbirleriyle ve kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sirozlu hastalarda baktığımız PC, PS, AT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, D-dimer düzeyleri yüksek

bulundu. Bu sonuçlar karaciğerdeki sentez bozukluğuna bağlandı. KAH'li hastalarda da AT dışındaki PS, PC ve fibrinojen düzeyleri normalken, sirozlularda düşük değerlerde bulunması, karaciğerde sentezlenen protein düzeylerinin karaciğerdeki hasarla doğru orantılı olarak azaldığını düşündürdü. Child B ve C grupları arasında ise sadece PC ve AT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu sonuç karaciğerde hasar arttıkça öncelikle AT ve PC düzeylerinde azalma olduğunu düşündürdü.

Kronik aktif hepatitli hastalarda doğal koagülasyon inhibitör proteinleri içinde sadece antitrombin düzeylerinde düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dolayısıyla, AT düzeylerinin hepatosellüler hasarın derecesinin erken dönemde tespit edilmesinde bir belirteç olarak kullanılabilceği düşünöldü.

Karaciğerin inflamatuvar hastalıklarında fibrinojen düzeyleri azalırken fibrin yıkım ürünlerinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda karaciğerdeki hasar arttıkça fibrinojen düzeylerinin azaldığını gördük. Yine FYÜ'nin bir göstergesi olarak kabul edilen D-dimer düzeyleri ile hepatosellüler hasar arasında anlamlı ilişki bulundu. Child A ve B grupları arasında tek farklılık gösteren parametrenin D-d düzeylerindeki değişiklik olduğu dikkati çekerek hepatosellüler hasarın değerlendirilmesinde (özellikle sirozlu hastalarda dekompanze döneme geçiş açısından) D-d'in PC ve AT gibi önemli bir gösterge olabileceği düşünöldü.

SUMMARY

Our aim was to investigate whether there was a relationship between levels of clotting proteins and the liver damage in patients with chronic liver diseases.

We obtained approval from Scientific Committee of Medical school at Erciyes University. This study included 35 patients with cirrhosis, 15 patients with chronic active hepatitis and ten healthy controls.

Diagnoses of cirrhosis and hepatitis were based on clinical, biochemical, virological, endoscopic, radiological and histopathological findings. Protein C, protein S and antithrombin levels were measured, and D-dimer and thrombin time were determined to demonstrate products of fibrin degradation. Patients with cirrhosis were assigned into Child A, B and C according to Child-Pugh classification and patients with hepatitis into minimal and mild according to histopathological classification.

Parameters investigated were compared and results obtained from patients were also compared with those from controls.

PC, PS and AT levels were found to be significantly low but D-dimer levels high in patients compared to controls. These results were attributed to impairment of synthesis in the liver. The finding that except for AT, PS, PC and fibrinogen levels were normal in patients with chronic active hepatitis while they were low in patients with cirrhosis suggested that levels of proteins synthesized in the liver decreased in proportion to degree of the liver damage. There was a significant difference only in PC and AT levels between patients with Child B and those with Child C, which suggested that AT and PC levels decreased as the liver damage increased.

There was a significant decrease in only antithrombin levels, natural inhibitor protein of coagulation, in patients with chronic active hepatitis. Therefore, it was thought that AT levels may be used as an indicator for early detection of hepatocellular damage.

It is known that fibrinogen levels decrease as products of fibrin degradation increase in inflammatory diseases of the liver. Consistent with the above fact, we observed that fibrinogen levels decreased as the liver damage increased. We also found a significant correlation between hepatocellular damage and D-dimer levels, considered as an indicator for products of fibrin degradation. As the only parameter showing alterations was D-dimer, it was considered as an important indicator as PC and AT for evaluation of hepatocellular damage (especially for progression of cirrhosis to decompensation).

KAYNAKLAR:

- 1- Stolz A: Liver physiology and metabolic function. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH : Gastrointestinal and Liver Diseases (6th ed)). WB Saunders Company, Philadelphia 1998. pp:1061-1082.
- 2- Sherlock S, Dooley J: Assesment of liver function. In Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System (10th ed). Blackwell Science Ltd., Oxford 1997. pp:17-32.
- 3- Aiach M, Borgel D, Gaussem P, Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S: Protein C and Protein S deficiencies. Seminars in Hematology 34(3): 205-217, 1997.
- 4- Rodgers GM: Thrombosis and Antithrombotic Therapy. In Lee GR, Foersters J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM: Wintrobe's Clinical Hematology (10th ed). Williams and Wilkins , Baltimore 1999. pp:1781-1818.
- 5- van Boven HH, Lane DA: Antithrombin and its inherited deficiency states. Seminars in Hematology 34 (3): 188-204, 1997.
- 6- Esmon CT: Regulatory mechanisms in hemostasis: Natural anticoagulants. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein LE, McGlave P: Hematology-Basic Principles and Practice (3rd ed). Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 2000. pp:1814-1822.
- 7- Handin RI: Clotting disorders. In Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL: Harrison's Principles of Internal Medicine (13th ed). McGraw-Hill, Singapore 1994. pp:1798-1803.
- 8- Bauer KA: Hypercoagulable states. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein LE, McGlave P: Hematology-Basic Principles and

Practice (3rd ed). Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 2000. pp:2009-2039.

- 9- Whitaker AN, Elms MJ, Masci PP et al: Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: An immunoassay using monoclonal antibody. *J Clin Pathol* 37: 882-886, 1984.
- 10- Koppert PW, Hoegge-de Nobel E, Nieuwenhuizen W: A monoclonal antibody based enzyme immunoassay for fibrin degradation products in plasma. *Thromb Haemost* 59: 310-314, 1988.
- 11- Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, Massingham DA, Fletcher WA, Masci PP et al: An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 31: 767-772, 1983.
- 12- Takahashi H, Tatewaki W, Wada K et al: Fibrinolysis and fibrinogenolysis in liver diseases. *Am J Hematol* 34: 241-245, 1990.
- 13- Santoro SA, Eby CS: Laboratory evaluation of hemostatic disorders. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein LE, McGlave P: *Hematology-Basic Principles and Practice* (3rd ed). Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 2000. pp:1841-1850.
- 14- Hutton RA, Loffan MA, Tuddenham EGD: Normal Haemostasis. In Hoffbrand AV, Levis SM, Tuddenham EGD: *Postgraduate Haematology* (4th ed). Butterworth-Heinemann, Oxford 2000. pp: 550-580.
- 15- Zalusky R, Furie B: Hematologic complications of liver disease and alcoholism. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein LE, McGlave P: *Hematology-Basic Principles and Practice* (3rd ed). Churchill Livingstone, Philadelphia, USA. 2000. pp:2350-2358.
- 16- Mammen EF: Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North America* 78: 545-554, 1994.

- 17- Sherlock S, Dooley J: The haematology of liver disease. In Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System (10th ed). Blackwell Science Ltd., Oxford 1997. pp:43-48.
- 18- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M: Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndroms and mangement. Blood 87: 3531-3537,1996.
- 19- Lane DA, Manucci PM, Bauer KA: Inherited thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost 76:651-659,1996.
- 20- Rodgers GM: Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology (10th ed). Williams and Wilkins Comp,Baltimore,USA 1998,pp:1781-1818.
- 21- Bauer KA: The Hypercoagulable state. In: Williams Hematology (5th edt). McGrav Hill inc. NewYork,USA 1995,pp1531-1549.
- 22- Lane DA, Manucci PM, Bauer KA: Inherited thrombophilia: Part 2. Thromb Haemost 76:651-659,1996.
- 23- Comp PC: Protein C and Protein S. In: Williams Hematology (5th edt). McGrav Hill inc. NewYork,USA 1995,p.L 99-100.
- 24- Makris M, Rosendaal FR, Preston FE: Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. J Int Med 242: 9-15, 1997.
- 25- KolodziejM, Comp PC: Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. Curr Op Hematol 301-306,1993.
- 26- Bick RL, Kaplan H: Syndroms of thrombosis and hypercoagulability. Med Clin North Am 82; 409-412, 1998.

- 27- Hultin MB: Antithrombin III assays. In: Williams Hematology (5th edt). McGraw Hill inc. NewYork,USA 1995,p.L 101-102.
- 28- Sherlock S, Dooley J: Chronic hepatitis. In Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System (10th ed). Blackwell Science Ltd., Oxford 1997. pp:303-335.
- 29- Sherlock S, Dooley J: Hepatic Cirrhosis. In Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System (10th ed). Blackwell Science Ltd., Oxford 1997. pp:371-384.
- 30- Bosch J: Treatment of acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. In Rodes J, Arroyo V: Therapy In Liver Diseases. Ediciones Doyma, Barcelona 1992. pp:89-101.
- 31- Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Yoshikawa A, Shibata A: Thrombin and plasmin generation in patients with liver diseases. Am J Hematol 32: 30-35, 1989.
- 32- Ito K, Niwa M, Kawada T, Tanaka Y: Plasma antithrombin III, alpha 2-plasmin inhibitor and plasminogen activities in cases of various liver diseases. Tokai J Exp Clin Med 11(5): 345-352,1986.(abstract).
- 33- Rak K: Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases. Folia Haematol 114(3): 333-339, 1988.
- 34- Roberts HR, Cederbaum AI: The liver and blood coagulation: Physiology and pathology. Gastroenterology 63: 279-283, 1972.
- 35- Francis RB, Thomas W: Behavior of protein C inhibitor in intravascular coagulation and liver diseases. Thromb Haemost 52: 71-75, 1984.

- 36- Cordova C, Violi F, Alessandri C, Ferro D, Saliola M, Musca A, Balsano F: Precallicrein and factor VII as prognostic indexes of liver failure. *Am J Clin Pathol* 85(5):579-582, 1986.
- 37- Zurbon KH, Kirch W, Bruhn HD: Immunological and functional determination of the protease inhibitors, protein C and antithrombin III, in liver cirrhosis and in neoplasia. *Thromb Res* 52: 325-336, 1988.
- 38- Bell H, Odegaard OR, Andersson T, Raknerud N: Protein C in patients with alcoholic cirrhosis and other liver diseases. *J Hepatol* 14(2-3): 163-167, 1992.
- 39- Tang ZD, Wang XF, Hu XE: Estimation of plasma protein C, protein S and antithrombin III in patients with chronic liver diseases and its clinical significance. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 28: 722-724, 1989 (abstract).
- 40- Kloczko J, Mian M, Wojtukiewicz MZ, Babiuch L, Bielawiec M, Galar M: Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver diseases. *Haemostasis* 22: 340-344, 1992.
- 41- Raya-Sanches JM, Gonzales-Reimers E, Rodriguez-Martin JM, Santolaria-Fernandez F, Molina-Perez M, Rodriguez-Moreno F, Martinez-Riera A: Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol* 15:19-23, 1998.
- 42- Vigano S, Mannuccio P, D'Angelo A et al: The significance of protein C antigen in acute and chronic biliary disease. *A.J.C.P.* 84(4): 454-458, 1985.
- 43- De Caterina M, Tarantino G, Farina C et al: Haemostasis unbalance in Pugh-scored liver cirrhosis: Characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. *Haemostasis* 23: 229-235, 1993.
- 44- Dong L, Peng Y, Wang R: Expression and its clinical significance of tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III in patients with hepatic inflammatory diseases. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 7(4): 224-225, 1999 (abstract).

- 45- Knot E, Ten Cate JW, Drijfhout et al: Antithrombin III metabolism in patients with liver disease. *J Clin Pathol* 37:523-525,1984.
- 46- Francis RB, Feinstein DI: Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver disease. *Haemostasis* 14:460-464,1984.
- 47- Hersch SL, Kunelis T, Francis RB: The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: A critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood* 69: 1325-1328,1987.
- 48- Marongiu F, Mameli G, Acca MR et al:Fibrinopeptide A and B in liver cirrhosis. *Haemostasis* 18:126-130, 1988.
- 49- Saito H, Goodnough LT, Boyle DM et al: reduced histidine-rich glycoprotein levels in plasma of patients with advanced liver cirrhosis. *Am J Med* 73:179-183,1982.
- 50- Kario K, Matsuo T, Kodama K et al: Imbalance between thrombin and plasmin activity in disseminated intravascular coagulation. *Haemostasis* 22:179-182, 1992.
- 51- Kemkes-Matthes B, Bleyl H, Matthes KJ: Coagulation activation in liver disease. *Thromb Res* 64: 253-256, 1991.
- 52- Tomiya T, Hayashi S, Ogata I, et al: Plasma alpha 2 plasmin inhibitor-plasmin complex and FDP D-dimer in fulminant hepatic failure. *Thromb Res* 53:253-258, 1989.
- 53- Paramo JA, Rifon J, Fernandes J, et al: Thrombin activation and increased fibrinolysis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2(2): 227-230, 1991.

54- Mowat NAG, Brunt PW, Ogston D, et al: The fibrinolytic enzyme system in acute and chronic liver injury. *Acta Haematol* 42: 289-293, 1974.

55- VanDe Water L, Carr JM, Aronson D, et al: Analysis of elevated fibrin (ogen) degradation product levels in patients with liver disease. *Blood* 67:1468-1471, 1986.

56- Sherlock S, Dooley J: Hepatic Transplantation. In Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System* (10th ed). Blackwell Science Ltd, Oxford 1997. pp:651-672.

57- Lake JR, Gournay J: Liver Transplantation. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH : *Gastrointestinal and Liver Diseases* (6th ed)). WB Saunders Company, Philadelphia 1998. pp:1404-1416.