

Karaciğer sirozu tanısında ve prognozun değerlendirilmesinde plazma AT III düzeylerinin katkısı

Contribution of plasma AT III levels to the diagnosis and prognostic evaluation of liver cirrhosis

Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Nadir YÖNETÇİ, Dr. Abdi SAĞCAN, Dr. Hakan YÜCEYAR, Dr. Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET: Plazma AT III düzeylerinin karaciğer sirozu tanısındaki değerini ve prognozun belirlenmesindeki işlevini araştırdık. Çalışmaya 74 karaciğer sirozu (KC S), 21 kronik aktif hepatit (KAH) ve 14 akut viral hepatit (AVH) hastası ve 23 sağlıklı kontrol alınmıştır. Plazma AT III düzeyi, nefalometrik yöntem ile Beckman AT III kiti (Beckman Instruments, Inc., Fullerton, California) kullanılarak ölçülmüştür. KC S grubunda plazma AT III düzeyi (18.8 ± 9.1 mg/dl); kontrol (30.2 ± 6.8 mg/dl), KAH (30.5 ± 8.9 mg/dl) ve AVH (29.8 ± 11.3 mg/dl) gruplarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur (tümünde $p < 0.001$). Kontrol, KAH ve AVH gruplarında plazma AT III düzeyleri arasında önemli farklılaşma saptanmamıştır ($p > 0.05$). KC S hastaları Child sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında, plazma AT III düzeyleri Child C grubunda (11.9 ± 5.1 mg/dl); Child B (19.9 ± 9.4 mg/dl) ve Child A (26.2 ± 5.8 mg/dl) gruplarından önemli olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.001$). ≤ 17 mg/dl plazma AT III değerleri patolojik kabul edilirse, KC S tanısında AT III'ün sensitivitesi %47, spesifisitesi %91 ve pozitif testin prediktivitesi %92 bulunmuştur. KC S grubunda, plazma AT III düzeyi ile protrombin zamanı uzaması ve globülin/albumin oranı arasında negatif korelasyon ($p < 0.01$ ve $p < 0.01$); plazma AT III ile serum albumin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($p < 0.05$) tespit edilmiştir. Sonuç olarak, düşük plazma AT III değerlerinin KC S tanısında bir yeri olabilir ve bu bulgular, AT III'den sirozlu hastanın hepatoselüler fonksiyon kaybının değerlendirilmesinde de yararlanılabileceğini göstermektedir.

SUMMARY: We have studied the significance of plasma AT III levels in the diagnosis and prognostic evaluation of liver cirrhosis (LC). Seventyfour LC, 21 chronic active hepatitis (CAH), 14 acute viral hepatitis (AVH) patients and 23 healthy control cases were enrolled to the study. Plasma AT III levels were determined by nephelometric method, using Beckman AT III kit (Beckman Instruments, Inc., Fullerton, California). AT III levels were 18.8 ± 9.1 , 30.2 ± 6.8 , 30.5 ± 8.9 , 29.8 ± 11.3 mg/dl in the LC, control, CAH and AVH groups, respectively. The differences between the LC group and the others were significant ($p < 0.001$), whereas the differences of AT III levels among the other groups were non significant ($p > 0.05$). When patients with LC subgrouped by Child classification, plasma AT III levels were as follows: Child A: 26.2 ± 5.8 , Child B: 19.9 ± 9.4 , Child C: 11.9 ± 5.1 mg/dl. AT III level of Child C was significantly lower than that of the Child B and C ($p < 0.001$). If plasma level of AT III ≤ 17 mg/dl is accepted the cut-off value, the sensitivity was 47%, specificity 91%, predictive value of the positive test result 92% for the diagnosis of LC. In the patients with LC, there was an inverse correlation between the AT III levels and prolongation of PT and serum albumin/globulin ratios ($p < 0.01$, $p < 0.01$). On the other hand, the correlation between AT III and serum albumin levels were positive ($p < 0.05$). In conclusion, low plasma AT III levels are valuable for the diagnosis of LC and these results show that it can also be helpful in the evaluation of hepatocellular function loss in LC.

Key words: **Antithrombin III, liver cirrhosis**

Anahtar kelimeler: **Antitrombin III, karaciğer sirozu**

ANTİTROMBİN III (AT III), 60.000 dalton molekül ağırlığında, karaciğerde sentez edilen bir alfa-2 globülinidir. Trombin ve faktör Xa'nın en önemli inhibitörüdür. Daha az derecede, koagülasyon süreci sırasında oluşan diğer serin proteazları da nötralize etmektedir (1). Dissemine intravasküler koagülasyonda, tekrarlayan derin ven trombozunda, nefrotik sendromda, metabolik asi-

dozda, aktif yángısal barsak hastalıklarında ve cerrahi girişimden sonra plazma AT III düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (2-5). Koagülasyon sisteminin bu fizyolojik inhibitörünün plazma konsantrasyonları, çeşitli akut ve kronik karaciğer hastalığında da düşük bulunmuştur (6-14).

Bu çalışmada, düşük plazma AT III düzeylerinin (a) karaciğer sirozu (KC S) tanısında öneminin olup olmadığını, (b) karaciğer fonksiyon kaybını yansıtmaya ile prognoz belirlenmesindeki işlevini araştırmayı amaçladık.

Tablo 1. Olgu gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol	Karaciğer sirozu	Kronik Aktif Hepatit	Akut Viral Hepatit
Cins (K/E)	7/16	27/47	13/8	9/6
Yaş (Yıl)	45.5±12.7	50.8±12.5	39.2±12.4	34.3±15.5

GEREÇ ve YÖNTEM

OLGULAR

Çalışmaya etyolojisi 44'ünde HBV, 1'inde HBV+HDV, 6'sında HBV+HCV, 5'inde HCV enfeksiyonuna, 13'ünde alkole, 1'inde alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlanmış olan, 1'i sekonder biliyer siroz ve üçü kriptojenik 74 KC S; etyolojisi 13'ünde HBV, 1'inde HBV+HDV, 7'sinde HCV enfeksiyonuna bağlanmış olan 21 kronik aktif hepatit (KAH) ve 14 akut viral hepatit (AVH) (11'i Tip B, 2'si Tip C, 1'i Tip A) olgusu alınmıştır. Daha önceki çalışmamızda (15) değerlendirilen 23 sağlıklı gönüllüden kontrol grubu olarak yararlanılmıştır. Olguların yaş ve cins özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalar, klinikte yatırılarak incelenmişlerdir. KC S ve KAH tanıları transkütan veya laparoskopik biyopsi sonucuna dayanmaktadır. AVH tanısı, klinik bulgular, karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit virus göstergeleriyle konmuştur. Kontrol grubu, son bir yıldan beri yakınması olmayan, fizik muayene bulguları ile rutin biyokimya ve hematolojik incelemeleri normal, HBs Ag ve anti-HCV negatif bireylerden oluşmaktadır. Olguların hiçbiri, son bir ay içinde, K vitamini ve/veya K vitamini antagonistleri almamışlardır. İnterferon, kortikosteroid veya kemoterapik tedavi gören hastalar çalışmaya alınmamıştır. Primer veya metastatik tümör saptananlarla, kronik böbrek yetmezliği, pıhtılaşma sistemini ilgilendiren hastalığı olanlar ve gebe kadınlar da dışlanmıştır.

YÖNTEMLER

Kan örnekleri, gece açlığını takiben, sabah 8.30-9.30 arasında, antekubital venden alınmıştır. AT III ve rutin biyokimyasal testler aynı gün çalışılmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri için standard laboratuvar yöntemleri kullanılmıştır. Hepatit virus göstergeleri, ELISA yöntemiyle araştırılmıştır (Abbott Laboratories, Chicago, IL). Anti HCV, aynı firmanın ikinci kuşak ELISA test kitiyle çalışılmıştır. Plazma AT III düzeyi, nefalometrik yöntem ile Beckman AT III kiti (Beckman Instru-

ments, Inc., Fullerton, California) kullanılarak ölçülmüştür.

İstatistik Değerlendirme: Değerler, ortalama±standard deviasyon (SD) olarak sunulmuştur. Gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ikili karşılaştırmalarda Student *t* testi kullanılmıştır. Oransal veriler logaritmik dönüşüm yapıldıktan sonra test edilmiştir. Değişkenler arasında ilişki varlığını aramak için korelasyon analizi kullanılmıştır. Farklı gruplarda aynı özellikteki hasta sayılarının farklılaşmasının önemi χ^2 testi ile araştırılmıştır. AT III'ün KC S tanısı için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktivite si şu formüllerle hesaplanmıştır (16):

Sensitivite= Gerçek pozitif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek pozitif + yalancı negatif test sonuçlu olgu sayısı). Spesifisite= Gerçek negatif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek negatif+yalancı pozitif test sonuçlu olgu sayısı). Pozitif testin prediktif değeri= Gerçek pozitif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek pozitif+yalancı pozitif test sonuçlu olgu sayısı). Negatif testin prediktif değeri= Gerçek negatif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek negatif+yalancı negatif test sonuçlu olgu sayısı). $p<0.05$ önemlilik sınırı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

KC S'li hastalarda hastalık semptomlarının başlama süresi 1 ila 132 ay arasında değişiyordu (33,6±66.7 ay). Bu süre KAH'li hastalarda 1-96 ay (26.0±27.1 ay) ve AVH'lilerde 3-20 gün (13.0±5.3 gün) arasındaydı. KC S'li hastaların 19'u Child A, 30'u Child B ve 25'i Child C sınıfında idi.

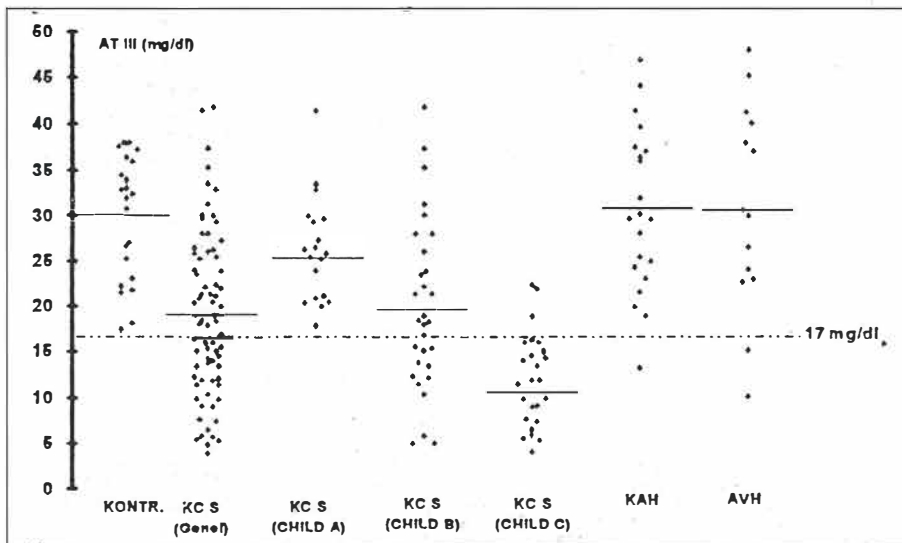
KC S grubunda plazma AT III düzeyi (18.8±9.1 mg/dl); kontrol (30.2±6.8 mg/dl), KAH (30.5±8.9 mg/dl) ve AVH (29.8±11.3 mg/dl) gruplarındakinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (tümünde $p<0.001$). Kontrol, KAH ve AVH gruplarında plazma AT III düzeyleri arasında önemli farklılaşma saptanmamıştır ($p>0.05$). KC S hastaları Child sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında, plaz-

Tablo 2. Karaciğer sirozu tanısında AT III'ün değişik eşik değerlerde sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değerleri

	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	(+) Pred. (%)	(-) Pred. (%)
Karaciğer Sirozu (Genel)	≤10	19	100	100	37
	≤17	47	91	92	45
	≤20	57	86	89	48
	≤25	73	66	82	53
Child A	≤10	0	100	0	65
	≤17	0	91	0	63
	≤20	11	86	29	64
	≤25	37	66	37	66
Child B	≤10	10	100	100	56
	≤17	43	91	81	65
	≤20	57	86	77	70
	≤25	73	66	65	74
Child C	≤10	44	100	100	71
	≤17	88	91	88	91
	≤20	92	86	82	94
	≤25	100	66	68	100

ma AT III düzeyleri Child C grubunda (11.9 ± 5.1 mg/dl); Child B (19.9 ± 9.4 mg/dl) ve Child A (26.2 ± 5.8 mg/dl) gruplarındakilerden önemli olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.001$). Child A grubundaki plazma AT III ortalama düzeyinin, KAH ve AVH gruplarındaki AT III düzeyi ile istatistik olarak benzer olduğu ($p > 0.05$), kontrol grubu ile farklılaşmasının önemlilik sınırında bulunduğu ($p = 0.05$) gözlenmiştir. Plazma AT III düzeyleri, Child B sirozlularda; Child A ($p < 0.01$), kontrol ($p < 0.001$), KAH ($p < 0.001$) ve AVH ($p < 0.01$) grubundan daha düşüktü. Child C sirozlularda da plazma AT III düzeylerinin; kontrol, KAH ve AVH hastalarındakinden anlamlı olarak düşük olduğu (tümünde $p < 0.001$) belirlenmiştir (Grafik 1).

Kontrol grubu plazma AT III düzeyi ortalamasından 2 SD çıkararak elde edilen değer (17.00 mg/dl), normal/patolojik alt sınır eşiği olarak kabul edilirse, KC S'li 35(%47), KAH'li 1(%5) ve AVH'li 2(%14) olgunun plazma AT III düzeyinin bu değerde veya daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna göre KC S grubunda, plazma AT III düzeyi eşik değer altındaki olgu sayısı, diğer iki siroz dışı karaciğer hastalığı grubundakilerden (3 olgu, %9) önemli olarak fazladır ($p < 0.001$). Child sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında, Child A'lı hiçbir hastada AT III düzeyinin 17 mg/dl ve altında bulunmadığı, oysa Child B'de 13(%43), Child C'de 22(%88) hastanın AT III düzeyinin patolojik tarafta olduğu gözlenmiştir. KAH ve AVH'li hiçbir hastada plazma AT III düzeyi 10



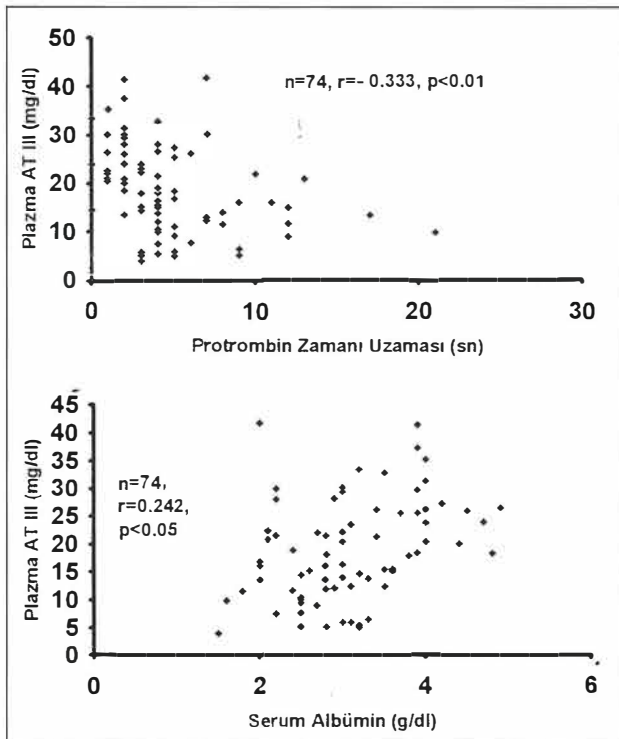
Grafik 1. Karaciğer sirozu ve diğer gruplarda plazma AT III değerleri.

Tablo 3. Karaciğer sirozu grubunda plazma AT III düzeyi ≤ 17 mg/dl ve >17 mg/dl olan olgularda karaciğer fonksiyon testleri

	Plazma AT III		P
	≤ 17 mg/dl (n= 35)	>17 mg/dl (n= 39)	
SGOT (Ü/L)	122.4 $\pm$ 110.1	82.4 $\pm$ 76.1	ns
SGPT (Ü/L)	87.2 $\pm$ 94.4	73.0 $\pm$ 94.3	ns
ALP (KAÜ)	16.0 $\pm$ 11.0	14.1 $\pm$ 8.6	ns
Protrombin zamanı uzaması (sn)	6.5 $\pm$ 4.4	3.3 $\pm$ 2.6	<0.001
Total Bilirubin (mg/dl)	4.5 $\pm$ 7.1	1.9 $\pm$ 2.1	<0.05
S. Albümin (g/dl)	2.8 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.8	<0.01
S. Globülin/ S.Albümin	1.3 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.4	<0.001

mg/dl ve altında değilken KC'li 14(%19) olguda bu düzeyin altındaydı ($p<0.001$) ve bu olguların da 3'ü Child B, 11'i Child C'ye giriyordu. Düşük AT III düzeyli olguların hiçbirinin öykü ya da fizik muayenesinde AT III eksikliği ile ilişkili olduğu bilinen nedenlerin bulunmadığı (2-5) gözlenmiştir.

Genel olarak KC S tanısında, plazma AT III düzeyinin bir test aracı olarak değeri nedir? Bu sorunun cevabını aramak ve AT III'ün siroz için tanısal yeteneğinde, Child klasifikasyonu alt gruplarının rolünü belirlemek amacıyla, değişik eşik değerlerde ve Child gruplarında, KC S tanısı için AT III'ün sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktivitesi hesaplanmıştır. Bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

**Grafik 2.** Karaciğer sirozlu olgularda plazma AT III değerleri ile serum albümin değerleri arasında pozitif, protrombin zamanı uzaması arasında negatif anlamlı korelasyon.

Bütün gruplarda erkek ve kadın olgulardaki plazma AT III düzeyleri arasında istatistik önemde farklılaşma saptanmamıştır ($p>0.05$). Kontrol ve hasta gruplarında, plazma AT III düzeyleri ile olgu yaşı arasında korelasyon gözlenmemiştir. KC S grubunda, plazma AT III düzeyi ile protrombin zamanı uzaması ve globülin/albumin oranı arasında negatif lineer korelasyon ($r=-0.333$, $p<0.01$) ve $r=-0.296$, $p<0.01$); plazma AT III ile serum albümin düzeyleri arasında pozitif lineer korelasyon ($r=0.242$, $p<0.05$) tespit edilmiştir (Grafik 2). AVH grubunda, plazma AT III düzeyi ile serum total bilirubin değerleri arasında negatif lineer korelasyon bulunmuştur ($r=-0.579$, $p<0.05$). Eşik değeri (≤ 17 mg/dl) altında AT III değerine sahip siroz hastalarında, daha yüksek AT III değerli sirotiklere göre, serum total bilirubin ($p<0.05$), protrombin zamanı uzaması ($p<0.001$) ve globülin/albumin oranı ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek, serum albümin düzeyi daha düşük ($p<0.01$) bulunmuştur. Düşük AT III düzeyli hastalarda transaminaz değerleri de yüksek olmasına karşın, bu yükselme istatistik önemde bulunmamıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada KC S hastalarında plazma AT III düzeyini, sağlıklı kontrol grubu yanı sıra KAH ve AVH olgularında saptanandan önemli derecede düşük bulduk. KAH ve AVH olgularımızdaki plazma AT III değerleri ise, kontrol grubuna göre önemli bir farklılaşma göstermiyordu. Rodzynek ve ark. (8) da, KC S hastalarındaki plazma AT III düzeyini, bulgularımıza benzer olarak akut ve kronik hepatitlilerdekenden düşük saptamışlar, kontrol ve kronik hepatit grubu değerleri arasında fark gözlememişlerdir. Sağlıklı kontrol gruplarına göre siroz hastalarında plazma AT III düzeyinin düşük olduğunu bildiren birçok başka çalışma vardır (6,7,9-14). KC S'de plazma AT III düzeylerinin düşük düzeyde olmasının başlıca nedenlerinin AT III'ün karaciğerde sentezinde yetersizlik, diffüz intravasküler koagülasyon ve asitle kayıp olduğu bildirilmiştir (4).

KC S TANISINDA AT III: Karaciğer hastalıklarının tanısında altın standard, karaciğer biyopsisi-dir, fakat karaciğer hastalarında biyopsi kontrendikasyonları da seyrek değildir (17). Bu nedenle, siroz tanısı ve karaciğer yıkımının derecesini değerlendirmek için sensitif ve spesifik non-invaziv testlere gereksinim duyulmaktadır. Plazma AT III ölçümünden KC S tanısında yararlanılabileceğini belirten yazarlar vardır. Bir çalışmada, patolojik AT III aktivitesi <%73 alındığı zaman, AT III'ün siroz tanısındaki sensitivitesinin %83,9, spesifisitesinin %77,3, pozitif prediktivitesinin %63,4 ve negatif prediktivitesinin %91,0 olduğu saptanmıştır (8). Hasta serimizde KC S olgularının %47'sinde, KAH'lilerin %5'inde, AVH'lilerin %2'sinde plazma AT III düzeyi normalin altında (≤ 17 mg/dl) bulunmuştur ve tüm siroz hastaları için AT III'ün sensitivitesi %47, spesifisitesi %91 ve pozitif testin prediktif değeri %92'dir. KC S olgularımız Child sınıflamasına göre alt gruplara ayrılarak incelendiğinde ise, Child A'lı hiçbir siroz hastasında plazma AT III düzeyinin normalden düşük olmadığı, oysa Child B'li hastaların %43 ve Child C'lilerin %88'inde normalden düşük düzeyde olduğu görülmüştür.

Bir testin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri, bilindiği gibi, normal/patolojik ayrımını yapan eşik değerin seçimi ile doğrudan ilgilidir ve hasta popülasyonunun alt gruplarının dağılımıyla, kontrol gruplarının çeşitliliğine de bağımlı olarak değişim göstermektedir. O nedenle bu çalışmada, AT III'ün KC S'de tanısal değerini araştırırken Child alt gruplarında, farklı eşik değerleri kullanarak bazı sonuçlar çıkarmaya çalıştık. Örneğin, ≤ 25 mg/dl düzeyi eşik değer olarak

alınırsa, genel olarak KC S'de AT III'ün test sensitivitesi %73'e çıkarken, spesifisitesi %66'ya ve pozitif prediktivitesi %82'ye düşmektedir. Fakat KC S olguları, Child sınıflamasına göre incelendiği zaman, Child A grubunda plazma AT III hiçbir olguda normalin altında saptanmadığı için, test sensitivitesi bu grup için %0'dır. Normalin alt sınırı olan 17 mg/dl'yi eşik değer alarak, AT III'ün sensitivitesi Child B'de %43, C'de %88 bulunmuştur ve her iki grubun tanısında AT III %91 spesifiktir. Child C siroz hastalarımızda ise, ≤ 25 mg/dl eşik değerinde AT III %100 sensitif ve %100 negatif prediktiftir; yani, Child C'li tüm hastalarda plazma AT III, 25 mg/dl'nin altındadır ve bir kişinin AT III değeri 25 mg/dl üzerinde ise, Child C siroz hastası değildir.

Bu bulgular, AT III'ün KC S'de bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini, ancak karaciğer yıkımının ve fonksiyon kaybının derecesinin AT III'ün test yeteneğini değiştirdiğini göstermektedir. Bunu iki uç örnekle şekillendirebiliriz. Child A sınıfında bulunan bir KC S hastasının tanısında AT III'ün başka yöntemlere yardımcı test olarak kısmi bir değeri olabilir. Örneğin, ≤ 25 mg/dl eşik değerinde Child A siroz grubunda AT III'ün negatif prediktivitesi %66'dır ve bu bilgi hekime sadece, AT III değeri 25 mg/dl üzerinde bir sonuçla gelen bir kişinin %66 ihtimalle Child A KC S olgusu olmadığını düşündürür. Fakat, düşük sonuçlar elde edildiği zaman, AT III taniya tam veya tama yakın kesinlik kazandırabilir. Örneğin, kontrol grubumuzda, KAH ve AVH'li hiçbir hastada plazma AT III 10 mg/dl ve bu değer altında olmamasına karşın, KC S'lilerin %19'unda bu değerde veya daha düşüktür. Yani ≤ 10 mg/dl AT III değerine sahip bir hastada test olarak AT III, KC S tanısı için %100 spesifik ve prediktiftir.

AT III'ÜN PROGNOSTİK DEĞERİ: KC S olgularımız, hepatoselüler fonksiyonu değerlendiren ve prognozu gösteren Child sınıflamasına göre gruplanarak incelendiği zaman, plazma AT III değerlerinin önemli farklılaşma gösterdiği dikkati çekmektedir. Child B ve C sınıfına giren KC S olgularımızdaki plazma AT III düzeyleri, Child A grubundakilerden; Child C sirozlularda da, Child B grubundakilerden daha düşüktü. Başka yazarların bulguları da benzer doğrultudadır (8-10,13). Child A siroz hastalarında plazma AT III düzeyindeki azalmanın çok belirgin olmadığı görülmektedir. Child A siroz olgularımızın AT III düzeyleri, KAH ve AVH hastalarındakinden istatistik olarak farksızdı, kontrol grubuna göre farklılaşması ise sınırda bir önemliliğe sahipti ($p=0.05$). Dolar ve ark. (9) da, sadece sağlıklı kontrol-

lerle karşılaştırdıkları KC S hastalarında, Child A sirozlular ile kontrol grubu AT III değerleri arasında fark bulmamışlardır.

KC S'in fonsiyonel değerlendirmesinde düşük serum albümin düzeyi, yükselmiş transaminaz aktivitesi ve K vitaminiyle düzeltilemeyen protrombin eksikliği de önemli göstergelerdir. Kronik karaciğer hastalıklarında serum globülin düzeyleri de genellikle artmaktadır ve bunun başlıca nedeni olarak, intestinal antijenlerin karaciğer tarafından yeterince temizlenememesi görülmektedir (18). AT III düzeyi normalin altında olan siroz hastalarımızda, normal AT III düzeylilere göre, total bilirübin ve globülin/albumin oranı anlamlı olarak daha yüksek, protrombin zamanı önemli derecede daha uzun, serum albümin düzeyi önemli olarak daha düşüktü. Düşük AT III düzeyli siroz olgularımızda transaminaz düzeyleri de daha yüksek olmasına karşın, önemli bulunmadı. Ayrıca, KC S hastalarımızda plazma AT III düzeyleri ile protrombin zamanı uzaması ve globülin/albumin oranı arasında güçlü olmayan, fakat önemli bir negatif korelasyon ve plazma AT III ile serum albümin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. KAH ve AVH gruplarında ise, AT III ile bu parametreler arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Diğer çalışmalarda da, hepatoselüler yıkımın ve fonksiyon kaybının bu göstergeleri ile AT III arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. KC S olgularında plazma AT III düzeyi ile SGOT, SGPT ve bilirübin arasında önemli negatif korelasyon (9,11); plazma AT III ile serum albümin

arasında pozitif korelasyon (9,12), plazma AT III aktivitesi ile protrombin aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon (19) bildirilmiştir. Öte yandan, KC S dahil çeşitli benign difüz karaciğer hastalıklı olguları içeren bir çalışmada, hepatik mikrozomal fonksiyonu ölçen ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun sensitif ve kantitatif bir göstergesi olan aminopirin solunum testi (20,21) ile plazma AT III değerleri arasında anlamlı korelasyon varlığı ortaya konmuştur (8). Bu bulgular, azalmış plazma AT III düzeyinin hepatoselüler bozukluğun derecesinin önemli bir göstergesi olduğuna işaret etmektedir.

Olgu serimizde, yukarıda söz edilen bazı çalışmalardaki gibi KC S grubunda AT III düzeyleri ile total bilirübin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamasına karşın, AVH grubunda, AT III ve bilirübin arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Bunu, akut yetmezlikte, örneğin AVH'de sarılığın hücre hasarına paralel olması; sirozda ise, hepatik nekroz ve rejenerasyon arasında dengeye ulaşıldığı için bu paralelliğin olmaması (22) ile açıklayabiliriz.

Sonuç olarak, plazma AT III ölçümü bazı sınırlamaları gözönüne alınmak kaydıyla KC S tanısında yararlı bir yöntem gibi görünmektedir. Bunun yanı sıra, bu bulgulara göre plazma AT III düzeyinin, KC S hastalarının hepatoselüler fonksiyon kaybı ve prognozunun değerlendirilmesinde güvenilir bir test olarak kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Menache D: Antithrombin III: Introduction. *Seminars in Hematology* 1991; 28:1-2.
2. Marciniak E, Farley CH, de Simone PA: Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency. *Blood* 1974; 43:219-31.
3. Kauffman RH, Veltkamp JJ, van Tilburg NH: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978; 65:607-13.
4. Muller G: Erworbene antithrombin III-mangelzustände. *Z Gesamte Inn Med* 1992; 47:74-7.
5. Halthaway WE: Clinical aspects of antithrombin III deficiency. *Seminars in Hematology* 1991; 28:19-23.
6. Aurousseau MH, D'Angeli JL, Josso F: Antithrombin III versus prothrombin in liver cirrhosis. *Haemostasis* 1981; 10:104-7.
7. Knot E, ten Cate JW, Drijfhout HR, Kahle LH, Tytgat GN: Antithrombin III metabolism in patients with liver diseases. *J Clin Pathol* 1984; 37:523-30.
8. Ridzynek JJ, Preux C, Leautaud P, Abramovici J, Di Paolo A, Delcourt AA: Diagnostic value of antithrombin III and aminopyrine breath test in liver disease. *Arch Intern Med* 1986; 146:677-80.
9. Dolar E, Baysal Ç, Ayaz S, Yılmaz U: Karaciğer sirozunda plazma antitrombin III düzeyinin diagnostik ve prognostik değeri. *Gastroenteroloji* 1993; 4:25-7.
10. Dumontier I, Alhenc-Gelas M, Chatellier G, Brenet P, Aiach M, Petite JP: Changes in levels of blood coagulation inhibitors in cirrhosis. Prospective study in 33 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:120-5.
11. Sundar S, Mall RK, Dube B, Singh VP: Antithrombin III in liver disorders. *J Assoc Physicians India* 1991; 39:522-4.
12. Dumitrascu DL, Radu D, Vonica A: The significance of low antithrombin III levels in cirrhosis. *Med Interne* 1991; 29: 151-4.
13. Rodriguez-Cuartero A, Mora-Guijosa A, Nunez-Carril J: Antithrombin III and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79:21-3.
14. Van Wersch JW, Russel MG, Lustermaans FA: The extent of diffuse intravascular coagulation and fibrinolysis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30:275-9.
15. Yönetçi N, İşler M, Özütemiz Ö, Sanul AR, Onat T, Batur Y: Hepatoselüler karsinomun tanısında des-gamma-karbomsi protrombinin değeri. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1994; 5:88-93.

16. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. New Jersey: Printice-Hall International Inc., 1990: 229-44.
17. Hegarty JE, Williams R: Liver biopsy: Techniques, clinical applications and complications. Br Med J 1984; 288:1254-6.
18. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and Biliary System. Ninth Ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993:364.
19. Grieco A, de Stefano V, Cassano A, Ciabattoni A, Garufi C, Astone A, Leone G, Barone C: Hepatocarcinoma in cirrhosis. Is antithrombin III a neoplastic marker? Dig Dis Sci 1991; 36:990-2.
20. Hepner GW, Vesell ES: Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of 14 C aminopyrine. Ann Intern Med 1975; 83:632-8.
21. Saunders JB, Lewis KO, Paton A: Early diagnosis of alcoholic cirrhosis by the aminopyrine breath test. Gastroenterology 1980; 79:112-4.
22. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 72.