

Kronik karaciğer hastalıklarında serumdaki doğal antikoagulanların düzeyindeki değişiklikler ve portal tromboz ile ilişkileri

Alterations in serum levels of the natural anticoagulants in chronic liver diseases and their relations to portal thrombosis

Dr. Orhan SEZGİN¹, Dr. Perihan OĞUZ¹, Biyolog Selime AYAZ²

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹ ve İmmünoloji Laboratuvarı², Ankara

ÖZET: Karaciğerden sentezlenen doğal antikoagulan faktörler olan Protein C (PC), Protein S (PS) ve Antitrombin III (ATIII)'ün akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Kongenital veya akkiz eksiklikleri tekrarlayıcı tromboembolik olaylarla ilişkili olan bu faktörlerin karaciğer sirozundaki (KS) serum aktivite değişikliklerini ve bunun karaciğer sirozunda komplikasyon olarak karşımıza çıkan portal sistem trombozu ile ilişkisini değerlendirdik. Çalışmaya 49 KS (E 31, K 18; yaş ort. 55.9; Child A 12, B 22, C 15), 17 Kronik aktif hepatit (KAH) (E 7, K 10; yaş ort. 53.4) ve 18 kontrol (K) (E 8, K 10; yaş ort. 51.3) alındı. PC, total PS, ATIII aktiviteleri nefelometrik yöntemle ölçüldü. KS, KAH ve K gruplarında sırasıyla PC % 45.0 ± 28.4, % 54.2 ± 22.7, % 92.0 ± 17.8 (p < 0.001); PS % 74.5 ± 31.5, % 74.9 ± 31.9, % 111.5 ± 29.0 (p < 0.001); ATIII % 47.0 ± 24.3 (p < 0.001), % 84.2 ± 20.9 (p < 0.001), % 126.8 ± 21.1 (p < 0.001) bulundu. KS'da PC ve PS aktiviteleri Child skoruna göre fark göstermezken ATIII Child A'dan C'ye doğru progressif azalma gösteriyordu (p < 0.001). PS ve ATIII ile protrombin zamanı arasında negatif, PC, PS, ATIII ile protrombin aktivitesi arasında pozitif ilişki bulundu. KS'da portal tromboz olanlarda (PT); PC aktivitesi % 56.7 ± 31.0, olmayanlarda (NT) % 41.8 ± 27.0 (p > 0.05), PS aktivitesi tromboz olanlarda % 75.2 ± 23.7, olmayanlarda % 73.2 ± 32.4 (p > 0.05) ve ATIII aktiviteleri tromboz olanlarda % 52.1 ± 23.0, olmayanlarda % 43.8 ± 19.6 (p > 0.05) olup tromboz oluşumu ile PC, PS, ATIII aktiviteleri arasında ilişki saptanamadı.

KS ve KAH'te PC, PS ve ATIII aktivitelerinde belirgin azalma olmaktadır. KS'daki azalmanın sentez fonksiyonundaki ilerleyici bozulmaya bağlı olduğu düşünülmekte iken KAH'teki azalmanın nedenini açıklamak için ileri çalışmalar gereklidir. KS'da sıklıkla rastladığımız trombotik olaylar ile bu antikoagulan faktörlerin eksikliği arasında ilişki saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Protein C, protein S, antitrombin III, karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit, vena porta trombozu

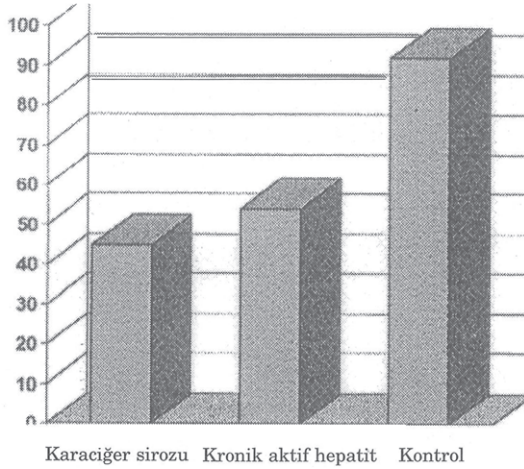
SUMMARY: Protein C (PC), Protein S (PS) and Antithrombin III (ATIII), which are synthesized in the liver are natural anti-coagulant factors. Deficiency of these substances has been found in some acute and chronic liver diseases. Congenital or acquired deficiency of these factors has been associated with recurrent thromboembolic events. The aim of this study was to determine the serum levels of these substances in chronic liver disease and whether there is any correlation between PC, PS, ATIII and portal thrombosis. Serum PC, total PS and ATIII activity was measured in 49 patients with liver cirrhosis (LC) (31 male, 18 female; mean age 55.9; 12 Child A, 22 Child B, 15 Child C patients), 17 patients with chronic active hepatitis (CAH) (7 male, 10 female; mean age 53.4) and 18 control subjects (C) (8 male, 10 female; mean age 51.3) by nephelometric method. Serum activities in LC, CAH and C groups were as follows: PC: 45.0 ± 28.4%, 54.2 ± 22.7% and, 92.0 ± 17.8% respectively (p < 0.001); PS: 74.5 ± 31.5%, 74.9 ± 31.9% and 111.5 ± 29%, respectively (p < 0.001); ATIII: 47.0 ± 24.3%, 84.2 ± 20.9%, and 126.8 ± 21.1% respectively (p < 0.001). ATIII decreased progressively from Child A to Child C (p < 0.001) while PC and PS activities did not differ among these groups. There was a negative correlation between PS, ATIII and prothrombin time and a positive correlation between PC, PS, ATIII and prothrombin activity. In patients with portal thrombosis, serum PC activity was 56.7 ± 31.0%, while it was 41.8 ± 27.0% in patients without portal thrombosis (p > 0.05). PS activity was 75.2 ± 23.7% in patients with portal thrombosis and 73.2 ± 32.4% in patients without thrombosis (p > 0.05). ATIII activities were 52.1 ± 23.0%, and 43.8 ± 19.6% in patients with thrombosis and patients without thrombosis, respectively (p > 0.05). There were no significant association between activities of PC, PS and ATIII and presence of portal thrombosis.

In summary PC, PS, and ATIII were found to be low in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. Low levels in patients with cirrhosis may be due to progressive synthetic dysfunction but the cause of low levels in CAH is unclear. There was no correlation between portal thrombosis and deficiency of anticoagulant factors.

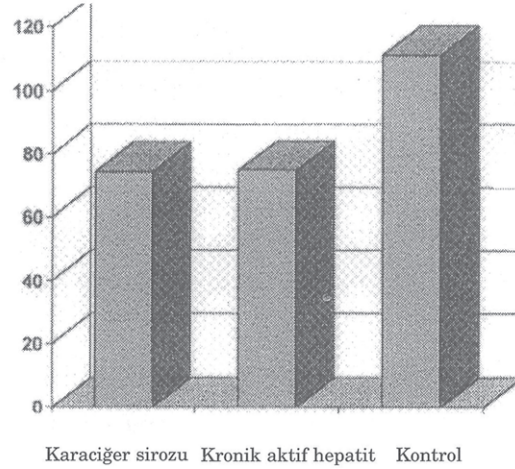
Key words: Protein C, protein S, antithrombin III, liver cirrhosis, chronic active hepatitis, portal vein thrombosis

Karaciğerden sentezlenen doğal antikoagulan faktörler olan protein C (PC), protein S (PS) ve

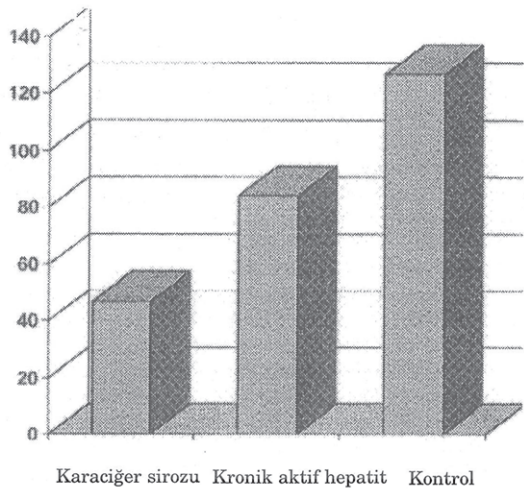
antitrombin III (ATIII)'ün akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Kongenital veya akkiz eksiklikleri tekrarlayıcı tromboembolik olaylarla ilişkili olan bu faktörlerin karaciğer sirozundaki



Şekil 1. Gruplarda serum PC aktivitesi



Şekil 2. Gruplarda serum PS aktivitesi



Şekil 3. Gruplarda serum ATIII aktivitesi

serum aktivite değişikliklerini ve bunun portal sistem trombozu gibi karaciğer sirozunda oluşabilen komplikasyonlar ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 49 karaciğer sirozlu (31'i erkek, 18'i kadın; yaş ortalaması 55, 9; Child A 12 hasta, B 22 hasta, C 15 hasta), 17 Kronik aktif hepatit (7'si erkek, 10'u kadın; yaş ortalaması 53, 4) ve 18 kontrol (8'i erkek, 10'u kadın, yaş ortalaması 51) alındı. Serum PC, total PS, ATIII aktiviteleri nefelometrik yöntemle ölçüldü. Protrombin zamanları, protrombin aktiviteleri ölçüldü.

Ayrıca portal sistem trombozu tüm olgularda ultrasonografi, renkli dopler ultrasonografi ile değerlendirildi. İnvaziv bir yöntem olan anjiyografi bu çalışmada rutin olarak uygulanmadı. Fakat hastalığı gereği anjiyografi yapılması gerekli olan 9 hasta anjiyografik olarak incelendi. Bunlarda anjiyografi endikasyonu 5'inde hepatoma taraması, 2'sinde tromboz lokalizasyonu, 2'sinde şant operasyonu öncesi değerlendirme idi. İstatistiki değerlendirme student t testi ve ki kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit ve kontrol gruplarında sırasıyla antikoagulan aktiviteleri aşağıdaki gibiydi:

Serum PC aktivitesi; karaciğer sirozunda, % 45.0±28.4, kronik aktif hepatit de % 54.2 ± 22.7 kontrol grubunda % 92.0 ±17.8 bulundu. Karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatit'e göre belirgin olarak yüksekti (p<0.001). (Grafik 1).

Serum PS aktivitesi; karaciğer sirozunda, % 74.5 ± 31.5, kronik aktif hepatit de % 74.9 ± 31.9, kontrol grubunda % 111.5 ± 29.0 olarak bulundu. Karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatit'e göre yüksekti (p<0.001). (Grafik 2)

Serum ATIII aktivitesi; karaciğer sirozunda % 47.0 ± 24.3, kronik aktif hepatit % 84.2 ± 20.9, kontrol grubunda % 126.8 ± 21.1 olarak bulundu.

Üç grubun da sonuçları birbirleri ile kıyaslandığında anlamlı farklılık saptandı (p<0.001) (Şekil 3).

Serum PC ve PS aktiviteleri karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatit gruplarında birbirine benzerken, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Serum ATIII aktiviteleri ise her üç grupta birbirinden farklı idi. Karaciğer sirozu grubunda en düşük düzeyde iken kontrol grubunda en yüksek düzeyde idi.

Karaciğer sirozu grubunda PC, PS ve ATIII aktiviteleri Child skoruna göre değerlendirildiğinde;

PC serum aktivitesi ; Child A'da 60.7 ± 34.9 , Child B'de $39 \pm 4 \pm 19.6$, Child C'de 40.7 ± 30.7 bulundu. Gruplar arasında istatistiki farklılık yoktu ($p > 0.05$).

PS serum aktiviteleri ; Child A'da 72.1 ± 29.8 , Child B'de 67.3 ± 30.6 , Child C'de 86.9 ± 32.4 bulundu. Gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

ATIII serum aktiviteleri ise ; Child A'da 67.6 ± 28.7 , Child B'de 44.7 ± 19.3 , Child C'de 33.8 ± 16.0 . Child B ve C'de Child A'ya göre serum ATIII düzeyleri belirgin olarak daha düşüktü ($p < 0.001$).

Karaciğer sirozu grubunda, karaciğer hücre fonksiyonunun bir göstergesi olan protrombin zamanı ile PC aktivitesi arasında ilişki yokken protrombin aktivitesi arasında pozitif ilişki saptandı ($p < 0.05$). PS aktivitesi ile protrombin zamanı ve ($p < 0.05$), protrombin aktivitesi arasında ise anlamlı ilişki ($p < 0.05$) bulundu. ATIII aktivitesi ile protrombin zamanı arasında belirgin negatif ($p < 0.001$), protrombin aktivitesi arasında ise belirgin pozitif ilişki ($p < 0.001$) bulundu. Kronik aktif hepatit ve kontrol grubunun protrombin zamanları ve aktiviteleri arasında istatistiki farklılık ve serum PC, PS, AT III aktiviteleri ile aralarında ilişki saptanmadı.

Karaciğer sirozu grubunda 7 hastada portal sistemde tromboz varken 41 hastada yoktu. Bir hastada tromboz tanısında kesinlik sağlanamadığı için bu hasta değerlendirmeye alınmadı. Bu 7 hastanın 4'ünde vena porta sağ dalında, 2'sinde sol dalda, 1'inde her iki dal ve kökte tromboz saptandı.

Tromboz olanlarda; PC aktivitesi 56.7 ± 31.0 , olmayanlarda 41.8 ± 27.0 ($p > 0.05$), PS aktivitesi tromboz olanlarda 75.2 ± 23.7 , olmayanlarda 73.2 ± 32.4 ($p > 0.05$) ve ATIII aktivitesi tromboz olanlarda 52.1 ± 23.0 , olmayanlarda 43.8 ± 19.6 ($p > 0.05$) olup tromboz oluşumu ile PC, PS, ATIII aktiviteleri arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda karaciğer hücre disfonksiyonu ve protein sentezinin bozulmasına bağlı olarak hem koagülasyon faktörleri (1) hem de karaciğerden sentezlenen doğal antikoagulan maddeler olan PC, PS ve AT III düzeylerinde ve aktivitelerinde azalma olur (1-4). Daha önce yapılmış çalışmalarda akut ve kronik karaciğer hastalıklarında bu faktörlerin düzeyinde değişiklikler olduğu saptanmıştır. Akut viral hepatitin hastaneye kabul aşamasında PC düzeyinde belirgin düşme saptanmış, takiben klinik iyileşme ile birlikte normale döndüğü görülmüştür. K vitaminine bağımlı bir antikoagulan olan PC'nin kronik aktif hepatit, karaciğer steatozu, karaciğer sirozu ve primer biliyer sirozun 3. ve 4. evrelerinde düzeyinin çok azaldığı saptanmıştır (4-7). Bu da karaciğerin sentez fonksiyonundaki bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (4, 8, 9). Çalışmamızda PC aktivitesi hem kronik aktif hepatit hem de karaciğer sirozunda kontrollere göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. PC'nin aktivasyonunda kofaktör olarak görev yapan ve K vitaminine bağımlı olan PS'de karaciğer hastalıklarında düşük bulunmuştur (3). Çalışmamızda PS aktivitesi hem kronik aktif hepatit hem de karaciğer sirozunda kontrollere göre belirgin olarak düşük bulundu. Fakat özellikle AT III aktivitesi karaciğer sirozunda hem kronik aktif hepatit hem de kontrollerden belirgin olarak daha düşüktü. Yapılan başka çalışmalarda da AT III düzeyinde karaciğer sirozunda belirgin azalma tespit edilmiştir (1, 8, 10-13). Karaciğer sirozlu hastaların Child sınıflamasına göre değerlendirildiği çalışmalarda Child B ve C'de özellikle PC ve AT III düzeylerinde progressif düşme saptanmıştır (8, 10, 12, 13). Biz ise sadece AT III aktivitelerinde Child A, B ve C grupları arasında progressif anlamlı bir fark saptadık. Bu da karaciğer sentez fonksiyonundaki ilerleyici azalmayı yansıtır olabilir. Bunu AT III'ün karaciğer hücre fonksiyonunu yansıtan protrombin zamanı ile olan negatif ve protrombin aktivitesi ile olan pozitif ilişkisi de desteklemektedir.

Kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda PC, PS ve AT III aktivitelerinde düşme olmasına rağmen bunun tromboz komplikasyonlarının görüldüğü karaciğer sirozunda bu olaylarla ilişkisini inceleyen çalışma yapılmamıştır. Karaciğer sirozunda vena porta trombozu sıklığı düşük olarak (14) bildirilmekle birlikte çalışmamızda bu sıklığı % 14 olarak tespit ettik.

Tabiki bizim çalışmamız sirozda vena porta trombozu sıklığını tespitiye yönelik değildi ve bu vaka sayısı ile böyle bir yargıya da varmak doğru değildir. Fakat klinik gözlemlerimizde sirozda vena porta trombozu sıklığının umulandan fazla olduğu şeklindedir.

Çalışmamızda portal ven trombozu teşhisinde et-kili ve noninvaziv ve gerektiğinde tekrarlanabilen bir yöntem olan ultrasonografi (15) ve Doppler ultrasonografiyi kullandık. Doppler ultrasonografi, anjiyografi kadar doğrulukla vena porta trombozunu gösteren bir araçtır (16).

PC, PS ve AT III'ün kongenital veya kazanılmış eksiklikleri tekrarlayan tromboembolik olaylar ile ilişkilidir (7, 8, 17-19). Kazanılmış ve konjenital eksikliklere bağlı derin ven trombozu, serebrovasküler olaylar, arteriyel tıkanmalar, Budd-Chiari sendromu, vena porta trombozu, vena splenika trombozu, mezenter iskemisi

bildirilmiştir (20-24). Fakat çalışmamızda bu antikoagulan faktörlerin aktivitetlerinde belirgin azalma saptadığımız halde tromboz oluşumu ile aralarında herhangi bir ilişki bulamadık.

Sonuç olarak karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitte, karaciğerden sentezlenen doğal antikoagulan proteinler olan PC, PS ve AT III serum aktivitetlerinde belirgin azalma olmaktadır. Karaciğer sirozundaki azalma, özellikle serum ATIII aktivitesinde, hastalığın ağırlığı ile daha belirginleşmektedir. Bununda karaciğer hücresinin sentez fonksiyonundaki ilerleyici bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte karaciğer sentez fonksiyonunun bozulmadığı kronik aktif hepatitteki azalmanın sebebini açıklamak için ileri çalışmalar gerekmektedir. Karaciğer sirozunda sıklıkla rastladığımız trombotik olaylar ile bu doğal antikoagulan faktörlerin eksikliği arasında ilişki saptayamadık.

KAYNAKLAR

1. Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 79-86
2. Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S. Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood* 1984; 63: 965-9.
3. Hardenberg J, Stiehl A. Protein C in patients with liver disease: Indicator for liver cell dysfunction rather than for thrombotic tendency. *Thromb Haemostas* 1985; 54: 144-7.
4. Vigano S, Mannucci PM, D'angelo A. The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 454-8
5. Dumontier I, Alhenc-Gelas M, Chatellier G. Changes in levels of blood coagulation inhibitors in cirrhosis. Prospective study in 33 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16 : 120-5.
6. Esmon CT, Stenflo JA, Suttie JW. A new vitamin K dependent protein. A phospholipid binding zymogen of a serine protease. *J Biol Chem* 1976; 251: 3052-6.
7. Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1984; 2: 463-6.
8. De Caterina M, Tarantino G, Farina C. Haemostasis unbalance in Pugh-Scored liver cirrhosis: Characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. *Haemostasis* 1993; 23: 229-35.
9. Zurborn KH, Kirsh W, Bruhn HD. Immunological and functional determination of the protease inhibitors, protein C and AT III, in liver cirrhosis and in neoplasia. *Thromb Res* 1988; 52: 325-36.
10. Rabl H, Fruhwirth H. The clinical importance of protein C and S deficiency for surgical patients. *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377: 75-80
11. Aurosseau MH, D'Angeli JL, Josso F. Antithrombin III versus prothrombin in liver cirrhosis. *Haemostasis* 1981; 10: 104-7.
12. Chan V, Lai CL, Chan TK. Metabolism of antithrombin III in cirrhosis and carcinoma of the liver. *Clin Sci* 1981; 60: 681-8.
13. Duckert F. Behaviour of antithrombin III in liver disease. Preliminary results. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8 (Suppl 19): 109-12.
14. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-86.
15. Van Gans beke D, Avni EF, Delcour C et al. Sonographic features of portal vein thrombosis. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 749-52.
16. Consensus Conference. The value of Doppler US in the study of hepatic hemodynamics. *J Hepatol* 1990; 10: 353.
17. Griffin JH, Evat B. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.
18. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, et al. Acquired deficiencies of protein S. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-54.
19. Broekmans AW, Velkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism: A study of three Dutch families. *New Engl J Med* 1983; 309: 340-4.
20. Valla D, Denninger MH, Delvigne JM. Portal vein thrombosis with ruptured oesophageal varices as presenting manifestation of hereditary protein C deficiency. *Gut* 1988; 29 : 856-9.
21. Green D, Ganger DR, Blei AT. Protein C deficiency in splanchnic venous thrombosis. *Am J Med* 1987; 82 : 1171-4.
22. Olson JF, Steuber CP, Hawkins E, Mahoney HD Jr. Functional deficiency of protein C associated with mesenteric venous thrombosis and splanchnic infarction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13 : 168-71.
23. Wilson C, Walker ID, Davidson JF, Imrie CW. Mesenteric venous thrombosis and antithrombin III deficiency. *J Clin Pathol* 1987; 40 : 906-8.
24. Kukner S, Altuntaş B, Sarica B, Teziç T. A case of Budd-Chiari Syndrome with protein C deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156 : 342.