

Kronik aktif hepatit ile dekompanse karaciğer parankim yetmezliğinde plazma fibronektin düzeyleri ve karaciğerin fonksiyon durumu ile ilişkisi

Plasma fibronectin levels in liver cirrhosis and in chronic active hepatitis and its relationship to functions of the liver

Dr. Nihat OKÇU, Dr. Ali ÖZ, Dr. M. Derya ONUK, Dr. Ersin AKARSU,
Dr. Başol TEKİN, Dr. H. Zeki TONBUL, Dr. Hasan KAYA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

ÖZET: Kronik aktif hepatit ve dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda plazma fibronektin düzeyindeki değişimleri, dekompanse karaciğer sirozlularda ise ayrıca fibronektinin karaciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırdık. Her iki hastalık grubunda da plazma fibronektin değerlerini sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ve kendi aralarında karşılaştırdık, tanısal değerini ortaya koyduk Kronik aktif hepatitte plazma fibronektin değerlerini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek, dekompanse karaciğer sirozunda ise önemli derecede düşük bulduk. İkinci grup hastalarda plazma fibronektin düşüşü ile serum AST, ALT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık, oysa albumin ve fibronektin arasında ise az anlamlı bir ilişki bulduk. Kronik aktif hepatit tanısında plazma fibronektin belirlenmesinde sensitivite % 42, spesifite % 83, pozitif tahmin değeri % 71, negatif tahmin değeri % 59, tanısal doğruluk % 63 bulundu. Dekompanse karaciğer sirozunda ise sensitivite % 49, spesifite % 83, pozitif tahmin değeri % 74, negatif tahmin değeri % 62, tanısal doğruluk % 66 tesbit edildi. Bu çalışmada, kronik aktif hepatit ve dekompanse karaciğer sirozunda plazma fibronektin değerlerinin farklı olduğu sonucuna varılmıştır. Kompanse bir kronik karaciğer hastasında düşmeye başlayan plazma fibronektin değerlerinin dekompanseasyonun habercisi olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: **Fibronektin, karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit**

FİBRONEKTİN; ekstraselüler matriks ve hücrelerle etkileşebilen, değişik hücrelerde sentezlenen büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (1). Her bir zinciri yaklaşık 250000 Dalton molekül ağırlığına sahip olan birbirlerine disülfid bağları ile bağlı iki zincirden meydana gelir.

Fibronektin başlıca fibroblastlar tarafından sentez edilir. Ayrıca endotel hücreleri, hepatositler,

SUMMARY: This study was conducted to investigate changes of plasma fibronectin levels in patients with chronic active hepatitis and decompensated liver cirrhosis and its relation to liver functions in patients with decompensated liver cirrhosis. Plasma fibronectin values of both groups of patients were compared to control group and with each other, and its diagnostic value was evaluated. Plasma fibronectin levels in these patients with chronic active hepatitis were considerably higher than these of the control group ($p<0.005$), but the same data in patients with decompensated liver cirrhosis were lower than in the control group ($p<0.01$). It was found that there was no correlation between reduction of plasma fibronectin and the values of serum AST, ALT in patients with decompensated cirrhosis, whereas there was a positive correlation between the levels of albumin and fibronectin ($p<0.05$). Sensitivity, specificity, positive predictive values, negative predictive values, and precision values of plasma fibronectin for the identification of chronic active hepatitis cases were 42 %, 83 %, 71 %, 59 % and 63 %, respectively. In patients with decompensated liver cirrhosis there values were 49 %, 83 %, 74 %, 62 %, and 66 %, respectively. Consequently, it can be said that plasma fibronectin values differ in patients with chronic active hepatitis and decompensated liver cirrhosis. A declining plasma fibronectin level in a patient with chronic hepatitis may predict decompensation.

Key words: **Fibronectin, liver cirrhosis, chronic active hepatitis**

makrofajlar, kondrositler, myoblastlar, schwann hücreleri, astroglial hücreler, meme epitel hücreleri, amniotik hücreler ve karsinoma hücreleri tarafından da sentezlenmektedir. Retikuloendotelial sistemde ise yıkılmaktadır (1-10).

Bağ dokusunda, bazal membranlarda, hücre yüzeyinde insolubl, plazmada daha çok olmak üzere ekstraselüler sıvılarda ise solubl olarak bulunur (2, 11-14).

Tablo 1. Hasta grupta etyolojik dağılım

Vakalar	Vaka sayısı	HBsAg (+)	Anti HCV (+)	Alkol	Etyolojisi bilinmeyen
Kronik aktif hepatit	31	19 (%61.29)	2 (%6.45)	6 (%19.35)	4 (%12.90)
Dekompanse karaciğer sirozu	39	16 (%41.02)	3 (%7.69)	5 (%12.82)	15 (%38.46)

Karaciğer hastalıklarında meydana gelen hepatosit yıkımı ve fibroblast artışının plazma fibronektin seviyesinde değişikliklere yol açabileceği eski den beri düşünülmüştür (5, 15-17).

Yapılan çalışmalarda kronik aktif hepatit'de proliferen olan bağ dokusunun meydana getirdiği sentez ve salınımına bağlı olarak plazma fibronektin seviyesinin arttığı, dekompanse karaciğer sirozunda ise aktive olmuş fibrinoliz sonucu artmış katabolizması nedeniyle plazma fibronektininde düşüşler olduğu ileri sürülmüştür (15).

Bu çalışmada, kronik aktif hepatit ve dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda plazma fibronektin'de meydana gelen değişiklikleri tesbit ederek, sağlıklı kişilerde elde ettiğimiz değerlerle karşılaştırdık ve ayrıca plazma fibronektin ile serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve albumin seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; 31 kronik aktif hepatit (13 Kadın, 18 Erkek), 39 dekompanse karaciğer sirozu (16 Kadın, 23 Erkek) olmak üzere toplam 70 hasta ve 18 sağlıklı kişi (8 kadın, 10 erkek) kontrol grubundan oluşmaktaydı.

Kronik aktif hepatit grubundaki 31 hastanın 14'üne (% 45.16) karaciğer biyopsisi yapıldı, histopatolojik tanı konuldu. Geri kalan 17 hastanın (% 54.83) tanısı klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak konuldu.

Dekompanse karaciğer sirozlu 39 hastanın ancak 9'una (% 23.07) biyopsi bulgularına göre tanı konuldu. Kalan 30 vakaya (% 76,92) tanı; klinik, biokimyasal, endoskopik muayene, ve ultrasonografik bulgular göz önüne alınarak konuldu. Hastaların karaciğer dışında diğer organ ve sistemlere ait önemli bir hastalıkları, ayrıca hepatotoksik ilaç alma hikayesi yoktu. Hasta grubunun

yaş ortalaması 40.9±6.8 (21-61) yıl, kronik aktif hepatitli grupta 33.3±7.7 (22-53), dekompanse karaciğer sirozlularda 48.5±5.8 (32-61) di. Kontrol grubunda ise 39.6±12.6 (20-61) yıl olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grubu vakalarının plazmasında fibronektin, serumlarında ise aspartat aminotransferaz (AST-SGOT), alanin aminotransferaz (ALT - SGPT) ve albumin düzeyleri ölçüldü, serumlarında ayrıca HBs Ag ve Anti HCV tayini yapıldı. Fibronektin turbidimetrik immünoassay metodu göre manuel olarak kit ile çalışıldı. (Fibronectin Boehringer Mannheim Biochemica Cat No: 401128) Serum AST, ALT albumin düzeyleri ise Beohringer Mannheim kit'leri ile Hitachi-717 otoanalizöründe çalışıldı. HBs Ag ((Eti-mak-2) Sorin/Biomedica/İtalya) ve anti HCV (Murex-EIA (wellcozym) Welcome Laboratories /İngiltere) mikroelisa yöntemi ile çalışıldı.

Gruplar arasındaki farkın önemlilik derecesi için student's t testi kullanıldı, iki parametrenin birbiriyle ilişkisini incelemek için ise korelasyon analizi yapıldı (18).

BULGULAR

Kronik aktif hepatitli 31 hastanın 19'unda (% 61.29) HBs Ag(+) idi, 6 hastada (% 19.35) alkol alma hikayesi vardı, 2 hastada (% 6.45) anti HCV müsbet idi, geri kalan 4 hastada (% 12.90) spesifik bir etyoloji bulunamadı.

Dekompanse karaciğer sirozlu 39 hastanın 16'sında (% 41.02) HBs Ag (+) idi, 5 hastada (% 12.82) alkol alma hikayesi vardı, 3 hastada (% 7.69) ise anti HCV müsbet idi, kalan 15 hastada (% 38.46) herhangi bir etyoloji tesbit edilemedi (Tablo 1).

Kontrol grubu olarak alınan 18 sağlıklı kişiden anamnez alındı, tam bir fizik muayene yapıldı, karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. Herhangi bir sistemik hastalık ve karaciğer hastalığı tesbit edi-

Tablo 2. Kronik aktif hepatit, dekompanse karaciğer sirozu ve kontrol grubu vakalarının plazma fibronektin, serum AST, ALT, albumin değerleri

Vakalar	n	Fibronektin µg/ml X±SD	AST U/L X±SD	AST U/L X±SD	Albumin g/dl X±SD
Kronik aktif hepatit	31	304±94	186±196	202±209	3.0±0.9
Dekompanse karaciğer sirozu	39	148±68	90±45	60±40	2.8±0.6
Kontrol	18	225±71	30±6	29±5	4.2±0.8

Tablo 3. Hasta ve kontrol grupları arasındaki t ve p değerleri

Vakalar	r	P
Fibronektin-AST	0.083	p>0.05 önemsiz
Fibronektin-ALT	0.016	p>0.05 önemsiz
Fibronektin-Albumin	0.381	p<0.05 az önemli

lemedi, vakaların tümünde HBs ag ve anti HCV negatif idi, alkol alma hikayesi yoktu.

Hasta ve kontrol grubunun plazmasında fibronektin, serumlarında ise AST, ALT, albumin seviyesi ölçüldü. Kronik aktif hepatitli 31 hastanın plazma fibronektin değeri 304±94 mg/ml, AST değerleri 186±196, ALT değeri 202±209, albumin ise 3.0±0.9 bulundu. Dekompanse karaciğer sirozlu 39 hastanın plazma fibronektin değeri ve standart sapması 148±68, AST 90±45, ALT 60±40, albumin 2.8±0.6 bulundu. Kontrol grubunda ise plazma fibronektin değeri 225±71, AST 30±6, ALT 29±5, albumin 4.2±0.3 olarak bulundu (Tablo 2).

Kronik aktif hepatitli hastaların plazma fibronektin konsantrasyonundaki artış, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu (p<0.005).

Dekompanse karaciğer sirozlu hastaların plazma fibronektin seviyesindeki düşüş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistikî açıdan anlamlıydı. (p<0.001) (Tablo 2).

Kronik aktif hepatit ile dekompanse karaciğer sirozlu hastaların plazma fibronektin seviyeleri karşılaştırıldığında aradaki fark çok anlamlı bulundu (p<0.0001) (Tablo 2).

Dekompanse karaciğer sirozlu hastaların plazma fibronektin konsantrasyonu ile serum AST, ALT

değerleri arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilemedi (p>0.05) (Tablo 3). Plazma fibronektin ile serum albumin değerleri arasında ise az anlamlı bir korelasyon bulundu (p<0.05) (Tablo 3)

Çalışmaya her iki hastalık grubunda tanısal değerlendirme için ayırım değerini x (grup ortalaması) ve X±SD olarak ilgili parametreleri ayrı ayrı hesapladık.

Kronik aktif hepatit ile kontrol grubu arasındaki değerlendirmede ayırım değeri X (225 mg/ml) alındığında; sensitivite % 74, spesifite % 44, pozitif tahmin değeri % 57, negatif tahmin değeri % 63, tanısal doğruluk % 59 bulundu.

Ayırım değeri X±SD (296 mg/ml) alındığında; sensitivite % 42, spesifite % 83, pozitif tahmin değeri % 71, negatif tahmin değeri % 59, tanısal doğruluk % 63 olarak bulundu (Tablo 4).

Dekompanse karaciğer sirozu ile kontrol grubu arasındaki değerlendirmede ise ayırım değeri X (225 mg/ml) alındığında; sensitivite % 90, spesifite % 56, pozitif tahmin değeri % 67, negatif tahmin değeri % 85, tanısal doğruluk % 73 bulundu.

Ayırım değeri X±SD alındığında (154 mg/ml); sensitivite % 49, spesifite % 83, pozitif tahmin değeri % 74, negatif tahmin değeri % 62, tanısal doğruluk % 66 olarak bulundu (Tablo 4).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda plazma fibronektin değerini 225±71 mg/ml bulduk, bu sonuç diğer çalışmalarda bildirilen kontrol değerleriyle uygunluk göstermektedir (1, 5, 11, 19-22). Son yıllarda başta karaciğer hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta fibronektin ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmış, halen de yapılmaktadır. Plazma fibronektin konsantrasyonunun, gebelikte, preeklamps, eklamps ve kolestaz-

Tablo 4. Dekompanse karaciğer sirozlu hastaların plazma fibronektin ile serum AST, ALT ve albumin değerleri arası korelasyon (n: 39)

Tanısal değerlendirme	N/KAH		N/DKS	
	Ayırım değeri X (225 µg/ml)	Ayırım değeri X+SD (296 µg/ml)	Ayırım değeri X (225 µg/ml)	Ayırım değeri X+SD (154 µg/ml)
Sensitivite	74	42	90	49
Spesifite	44	83	56	83
Pozitif tahmin değeri	57	71	67	74
Negatif tahmin değeri	63	59	85	62
Tanısal doğruluk	59	63	73	66

N: Normal

KAH: Kronik Hepatik

DKS: Dekompanse Karaciğer Sirozu

da, malign transformasyonda, meme kanserinde arttığı; travma sonrasında, DIC'de, yanıkta, fulminant hepatik yetmezlikte, birçok hematolojik hastalıkta ise düştüğü bildirilmektedir. Bu hastalıklardaki plazma fibronektin düzeyindeki değişiklikler onun tanısal değerini gösterir, yetersizliğinde ise opsonizasyon işlemi bozulur, enfeksiyona eğilim artar. Bu eksikliğin düzeltilmesi hastaların enfeksiyona direncini arttırabilir. Bu da onun terapötik değerini göstermektedir (7, 11, 23-29).

Çalışmamızda kronik aktif hepatitli hastaların plazma fibronektin düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksek bulduk.

Diğer birçok araştırmada; plazma fibronektininin değişik derecelerde olmak üzere kronik aktif hepatit'te arttığı, dekompanse karaciğer sirozunda düştüğü bildirilmiştir (5, 15, 16).

Matsuda ve ark. 36 kronik aktif hepatitli vaka üzerinde yaptıkları çalışmada plazma fibronektin seviyesini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Bunun sebebini proliferen olan bağ dokusu fibroblastları tarafından fibronektinin aşırı sentez ve salınımına bağlamışlardır (15).

Plebani ve ark. (17) 98 kronik aktif hepatitli hasta ve 40 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda plazma fibronektin düzeylerinde artış tesbit etmişlerdir. Bu artışı, fibronektinin kısmen devam eden hepatositte sentezine ve artmış fibrozise bağlı olarak fibroblastlar tarafından fazlaca salınımına bağlamışlardır (17).

Çalışmamızda dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda plazma fibronektin konsantrasyonunu kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşük bulduk.

Dekompanse karaciğer sirozlu 48 olgudan oluşan bir başka çalışmada bu hastaların plazma fibronektin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bunun sebebini, aktive olmuş fibrinolizis aracılığı ile fibronektinin artmış katabolizmasına bağlamışlardır (15).

Höfeler ve Klingeman (5) yaptıkları bir çalışmada dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda plazma fibronektin seviyesini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır.

Serum albumin düzeyi ile plazma fibronektin değerleri arasında korelasyon bulunması düşük fibronektin düzeyinden hepatik sentezdeki yetersizliğin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu korelasyonunun zayıf olması ise düşük fibronektin düzeyinden hepatik sentez yetersizliğinin dışında, aktive olmuş fibrinolyze bağlı olarak fibronektin katabolizmasındaki artışın da rol oynayabileceği düşündürmektedir.

Gabrielli ve arkadaşları da (16) çalışmalarında dekompanse karaciğer sirozlu hastaların plazma fibronektin düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır.

Yine dekompanse karaciğer sirozlu hastaların plazma fibronektin değerleri ile serum AST, ALT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı

bildirilmiştir(16). Bu bulgu bizim çalışmamızla uygunluk göstermektedir

Matsuda ve ark. (15) dekompanse karaciğer sirozlu hasta grubundaki plazma fibronektin'deki düşme ile serum albuminin'in azalması arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu fibronektin sentezinin hepatositlerden ziyade mezenchimal hücreler tarafından yapıldığına bağlamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Richard O. Fibronectins. Multifunctional modular glycoproteins. *J Cell Biol* 1982; 95:369-377.
2. Mosesson MW, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Journal Am Soc Hematol Blood* 1980; 56:145-55.
3. Szendroi M, Lapis K. Distribution of fibronectin and laminin in human liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985; 109:60-64.
4. Kober H, Munker D, Gressner M. Fibronectin is synthesized as an acute phase reactant in rat hepatocytes. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24:521-528.
5. Höfeler H, Klingemann HG. Fibronectin and Factor VIII - related antigen in liver cirrhosis and acute liver failure. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22:15-19.
6. Alitalo K, Hovi T, Vaheri A. Fibronectin is produced by human macrophages. *J Exp Med* 1980; 151:602-613.
7. Jaffe EA, Mosher DF. Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells. *J Exp Med* 1978; 78:1779-91.
8. Smith HS. Production of fibronectin by human epithelial cells in culture. *Cancer Res* 1979; 39:4138-44.
9. Hayashi M, Schlesinger DH, Kennedy DW, Yamada KM. Isolation and characterization of a heparin-binding domain of cellular Fibronectin. *J Biol Chem* 1980; 255:10017-20.
10. Jones TR, Ruoslahti E. Fibronectin and glial fibrillary acidic protein expression in normal human brain and anaplastic human gliomas. *Cancer Res* 1982; 42:168-177.
11. Kenneth M.Y, Kenneth O. Fibronectins - adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 1978; 275:179-84.
12. Balian G, Click EM, Bornstein P. Location of a collagen-binding domain in fibronectin. *Biol Chem* 1980; 255:3234-3236.
13. Hahn LH, Yamada KM. Identification and Isolation of a collagen-binding fragment of the adhesive glycoprotein fibronectin. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76:1160-1163.
14. Borsi L, Carnemolla B. Monoclonal antibodies in the analysis of fibronectin isoforms generated by alternative splicing of mRNA precursors in normal and transformed human cells. *J Cell Biol* 1987; 104:595-600.
15. Matsuda M, Yamanaka T. Distribution of fibronectin in plasma and liver in liver diseases. *Clin Chim Acta* 1982; 118:191-199.
16. Gabrielli GB, Casaril M. Plasma fibronectin in liver cirrhosis and its diagnostic value. *Clin Chim Acta* 1986; 160:289-296.
17. Plebani M, Burlina A. Biochemical markers of hepatic fibrosis. *Clin Biochem* 1991; 24:219-239.
18. Henjr JB. Interpreting laboratory results: Reference values and decision making. In: Winkel P. (ed): *Clinical diagnosis management by laboratory methods*, 18 th edition. Philadelphia. WB Saunders Company 1991: 48-67.
19. Tamkun J.W, Hynes R.O. Plasma Fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. *J Bio Chem* 1983; 258:4641-47.
20. Esther O.H, Ruoslahti E. Deposition of plasma fibronectin in tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78:3218-21.
21. Mosesson M.W, Umfleet R.A. The cold-insoluble globulin of human plasma. *J of Biol Chem* 1970; 245:5728-36.
22. Stenman S, Vaheri A. Distribution of a major connective tissue protein, fibronectin, in normal human tissues. *J Exp Med* 1977; 78:1054-1063.
23. Mosher DF, Williams EM. Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. *J Lab Clin Med* 1978; 91:729-35.
24. Peters JH, Maunder RJ, Woolf AD, Cochrane CG, Ginsberg MH. Elevated plasma levels of EDI+["cellular"] Fibronectin in patients with vascular injury. *J Lab Clin Med.* 1989; 113:586-597.
25. Vaheri A, Kurkinen M. Codistribution of pericellular matrix proteins in cultured fibroblasts and loss in transformation: Fibronectin and procollagen. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75:4944-4948.
26. Lanser M.E, Saba T.M, Scovill W.A. Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn Injury. *Ann Surg* 1980; 192:776-82.
27. Calvin JG, Scully MF, Sanger Y. Fibronectin in fulminant hepatic failure. *BM J* 1982; 285:1231-1232.
28. Gudewicz PW, Molnar J. Fibronectin-mediated uptake of gelatin-coated latex particles by peritoneal macrophages. *J Cell Biol* 1980; 87:427-433.
29. Russe J, Colombat P, Lavoix X, Bardes P. Plasma fibronectin in various hemopathic diseases. *Clin Chim Acta* 1985; 145:49-58.