

# Karaciğer Sirozunda Fibrinolitik Enzim Sistemi

**Dr. M. Enver DOLAR, Dr. Çağlar BAYSAL,  
Dr. Bio. Selime AYAZ, Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Burhan ŞAHİN**

**Özet:** Koagülasyon faktörlerinin ve fibrinolizisde yer alan pek çok proteinin sentezi ve dolaşımdan temizlenmesinde karaciğerin çok önemli rolü vardır. Bu nedenle hepatik fonksiyonlardaki bozulma gerek koagülasyonda gerekse fibrinolizisde değişikliklere neden olur. Bu çalışmamızda, karaciğer sirozlu hastalarda fibrinolitik enzim sisteminde oluşan değişiklikleri araştırdık. Alfa-2 antiplasmin aktivite düzeyinin hem hafif hemde şiddetli sirozda, plazminojen aktivite düzeyinin ise sadece şiddetli sirozda azaldığını saptadık. Sonuç olarak karaciğer sirozunda profibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengenin değiştiğini ve dengenin anti-fibrinolitik aktivite tarafına kaydığını tesbit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer sirozu, fibrinolizis, plazminojen, alfa-2 antiplasmin.

**K**oagülasyon faktörlerinin ve fibrinolizisde yer alan pek çok proteinin sentezi ve dolaşımdan temizlenmesinde karaciğerin çok önemli rolü vardır. Bu nedenle hepatik fonksiyonlardaki bozulmanın gerek koagülasyonda gerekse fibrinolizisde değişikliklere sebep olması beklenir (1-4). Bir yandan yeni fibrinolitik proteinlerin bir yandan da fibrinolitik sistemin komponentlerine etki eden değişik faktörlerin tanımlanması nedeni ile fibrinolizisde yer alan

**Summary:** THE FIBRINOLITIC ENZYME SYSTEM IN LIVER CIRRHOSIS

The liver plays a critical role in the synthesis and clearance of the coagulation and fibrinolysis proteins. The impairment of liver functions will therefore results in several changes in fibrinolysis and coagulation.

In this study, we investigated components of the fibrinolytic enzyme system in patients with liver cirrhosis. We found, alpha-2 antiplasmin activity levels were decreased in both mild and severe cirrhosis, on the other hand plasminogen activity levels were decreased only severe cirrhosis. We conclude that, the balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors were changed. The balance was shifted towards the antifibrinolytic activity.

**Key Word:** Liver cirrhosis, fibrinolysis, plasminogen, alpha-2 antiplasmin.

farklı sistemlerin rolleri hala yeterince açık değildir (1).

Bu çalışmamızda karaciğer sirozunda fibrinolitik enzim sisteminde meydana gelen değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR

Çalışmaya, klinik, biyokimyasal, sonografik ve histopatolojik olarak siroz tanısı konan Child A ve C grubunda 30'u erkek, 28'i kadın olmak üzere toplam 58 hasta ile hiçbir yakın-

**Tablo I:** Hasta gruplarının özellikleri

		Kontrol n:20	Child A n:25	Child C n:33
Yaş (yıl)		32±7	47±14	51±13
Albumin (g/dl)		4.1±0.3	3.8±0.6*	2.3±0.5****
Bilirubin (mg/dl)		0.8±0.2	2.2±4.0	3.0±2.7***
ALT (IU/L)		23±9	67±64**	37±32
AST (IU/L)		20±8	70±68**	46±32***
AP (IU/L)		56±15	97±38****	100±26****
Kreatinin (mg/dl)		0.93±0.19	1.06±0.14	1.30±0.20***
	(sn)	12.1±0.6	13.0±1.2**	15.4±3.2***
	(sn)	20.2±1.5	24.4±4.4***	27.8±4.5****
PTA (%)		94±9	73±19****	54.3±14****
Fibrinojen (g/L)		3.8±0.7	3.8±1.2	3.3±1.0*

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

**TabloII:** Çalışma gruplarında plazminojen ve alfa-2 antiplazmin aktivite düzeyleri.

	n	Plazminojen (%)	Alfa-2 antiplazmin (%)
		ortalama±SD	ortalama±SD
1. Kontrol	20	102.40 ± 15.02	90.80 ± 13.91
2. Child A	25	104.40 ± 38.04	61.44 ± 20.42a
3. Child C	33	79.51 ± 15.10bc	56.42 ± 15.89b

- a. 1. grup ile 2. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001).  
b. 1. grup ile 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001).  
c. 2. grup ile 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001).

ması olmayan 20 sağlıklı hastane çalışanı kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların yaşları 18-75 arasında olup ortalama yaş Child A grubunda 47±12, Child C grubunda 51±13 idi.

Siroz sebebi hastaların 29'unda HBV'na, 10'unda HCV'na, 8'inde alkol kullanımına bağlı idi. 11 hastada hiçbir sebep bulunamadığından kriptojenik karaciğer sirozu olarak kabul edildi. Hastalardan kan örnekleri alın-

dığında hiçbirinde klinik olarak kanama bulgusu yoktu.

Hastalar modifiye Child-Pugh klasifikasyonuna göre sınıflandırıldılar (5). Hastaların 25'i Child A, 33'ü Child C grubunda olup Child C grubunda ortalama skor 11.04±1.35 idi.

## METOD

Kan örnekleri sabah saat 08.00 de staz oluşturmadan venöz yoldan alındı. Plazminojen ve alfa-2 antiplazmin tayini için kan örnekleri antikoagülan olarak %3.8 trisodium citrate içeren tüplere, fibrin yıkım ürünleri (FDP) tayini için kan örnekleri antikoagülan olarak thrombin+ reptilase reagent+ aprotinin+ calcium içeren tüplere kondu. Daha sonra kan örnekleri 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve -20°C'de saklandı. Plazma örnekleri bir ay içinde çalışıldı. Fibrin yıkım ürünleri (FDP) latex aglütinasyon yöntemi ile (Spli-Test, Diagnostica Stago, France), plazminojen, alfa-2 antiplazmin, protrombin aktivitesi (PTA), protrombin zamanı (PT), aPTT ve fibrinojen, nefelometrik santrifugal analizör (ACL, automated coagulation laboratory, USA) ile tayin edildi. Plazminojen aktivite tayini için substrat olarak streptokinaz, alfa-2, antiplazmin aktivitesi için kromojenik substrat (IL test, Instrumentation Laboratory, USA) kullanıldı.

Diğer serum ALT, AST, Alkalen fosfataz (AP), bilirubin, kreatinin, albumin düzeyleri DACOS otoanalizör (Coulter Electronics Inc., USA) ile tayin edildi.

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

## İstatistiksel Analiz:

Gruplar arası farkın önem tayini (ortalama± standart sapma) Student's t testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Hasta gruplarına ait özellikler Tablo-1'de görülmektedir. Plazminojen aktivitesi, kontrol grubunda %102.40±15.02, Child A siroz grubunda %104.40±38.04, Child C siroz grubunda %79.51±15.10 olarak tesbit edildi. Plazminojen aktivitesi, Child C grubunda hem kontrol grubu ve hemde Child A grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.0001$ ). Child A grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Alfa-2 antiplazmin aktivitesi, kontrol grubunda %90.80±13.91, Child a siroz grubunda %61.44± 20.42, Child C grubunda %56.42±13.89 olarak saptandı. Alfa-2 antiplazmin aktivitesi Child A ve C gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.0001$ ). Child A ve C siroz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi (Tablo-2).

FDP düzeyi kontrol ve Child A gruplarında tüm hastalarda 10 µg/ml'nin altında bulundu. Child C grubunda 31 hastada 10 µg/ml'nin altında saptanırken 2 hastada 10-40 µg/ml arasında tesbit edildi.

## TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda fibrinolizisin arttığı ve bu artışın birçok faktöre bağlı olduğu ileri sürülmektedir (1-4). Plazminin proenzimi olan plazminojen profibrinolitik sistemin en önemli enzimidir. Plazminojen ve plazmin aktivitesinin inhibe edilmesine yani antifibrinolitik sistemde ise en önemli faktör alfa-2 antiplazminidir. Bu iki sistem arasında var olan ilişki teorik olarak her iki faktör aktivitesinin birbirlerinden etkilenebileceğini düşündürmektedir (1). Siroz olgularında her iki faktörün aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir. Net sonuç ise fibrinolizide artış olarak izlendiğinden alfa-2 antiplazmin aktivitesinin karaciğerin fonksiyon bozukluğundan daha çok etkilendiği ortaya çıkmaktadır (1). Bizim çalışmamızda da alfa-2 antiplazmin hem Child A hemde C grubunda kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunurken plazminojen

aktivitesi sadece Child C grubunda düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki alfa-2 antiplazmin miktarında ve aktivite düzeyinde azalmanın yanında, alfa-2 antiplazminin plazminojene ve fibrine bağlanmasında değişiklikler olduğu ve ayrıca alfa-2 antiplazminin plazminojeni bağlayan ve bağlamayan formları arasındaki dengenin değiştiği ve fibrine bağlı alfa-2 antiplazmin azaldığı saptanmıştır (1,6,7). Bu değişikliklere bağlı olarak plazminojen ve plazminin inhibisyonu azalır ve böylece fibrin fibrinolizise daha hassas hale gelir ve bunuda fibrinoliziste artış takip eder. Bazı yazarlar fibrinolizisdeki artışın sebebinin alfa-2 antiplazmindeki azalma olduğu ileri sürerken bazıları da plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAI) düzeylerindeki azalmaya ve/veya doku plazminojen aktivatörlerinin (t-PA) artışına bağlı olduğunu ileri sürmektedir (3,4,8,9).

Sirozda, hastalığın şiddetine paralel olarak t-PA ve PAI-1 antijen ve aktivite düzeylerinin arttığı ve bu artışın sebebinin karaciğerdeki klerenslerinin azalması olduğu bildirilmektedir (10,11). Normalde t-PA ve PAI-1 karaciğerde hızla dolaşımdan temizlenir ve yarı ömürleri sırası ile 4 ve 10 dakikadır (12). t-PA/PAI-1 oranı t-PA lehine artmıştır çünkü t-PA yalnızca endotel hücrelerinde sentezlenirken PAI-1 hem endotel hemde karaciğer hücrelerinde sentezlenir (12,13). Ayrıca t-PA ve PAI-1'in spesifik aktiviteleride (aktivite/antijen) azalmıştır. Bu, sirotik hastalarda kontrollerden daha fazla miktarda enzim inhibitör kompleksinin varlığına işaret eder (1,4).

Tüm bu bulgular, fibrinolitik reaksiyon zincirinde profibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengede değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu dengedeki değişiklikler fibrinolitik enzim sisteminin çeşitli faktörlerinde ortaya çıkan değişikliklerin sonucudur. Inhibitör eksikliği, proenzim eksikliğinden daha önemli gibi gözükmektedir. Fibrinolizisdeki hızlanma muhtemelen PAI-1'e göre t-PA'daki relatif artış (denge t-PA lehine değişmiştir) ve alfa-2 antiplazmin düzeyindeki azalmaya bağlıdır (1).

Çalışmamızda şiddetli sirozda (Child C), plazminojen ve alfa-2 antiplasmin aktivitelerinde azalma saptamamıza rağmen fibrin yıkım ürünlerinde anlamlı bir artış saptayamadık ve klinik olarak da hastalarda kanamaya ait bulgu yoktu.

#### KAYNAKLAR

1. Leebeek FWG, Klufft C, Knot EAR, et al. A shift in balance profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1991; 101: 1382-90.
2. Kelly DA, Tuddenham EGD. Haemostatic problems in liver disease. *Gut*, 1986; 27: 339-49.
3. Mowat NAG, Brunt PW, Ogston D. Fibrinolytic enzyme system in acute and chronic liver injury. *Acta Haematol*, 1974; 52:289-93.
4. Hersh SL, Kunelis T, Francis RB. The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: A critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood*, 1987;69:1315-9.
5. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 1973; 60: 646-9.
6. Klufft C, Los P, Jie AFH, et al. The mutual relation of the two molecular forms of the major fibrinolysis inhibitor alfa-2 antiplasmin in blood. *Blood*, 1986; 67: 616-22.
7. Aoki N, Harpel PC. Inhibitor of the fibrinolytic system. *Sem Thromb Hemostas*, 1984; 10;24-41.
8. Arnman R, Gyzander E, Hedner U, et al. Natural protease inhibitor to fibrinolysis in liver diseases. *Hepatogastroenterology*, 1980; 27: 254-8.
9. Aoki N, Yamanaka T. The alfa-2 antiplasmin inhibitor levels in liver diseases. *Clin Chim Acta*, 1978; 84:99-105.
10. Kuruithof EKO, Gudinchet A, Bachmann F. Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thromb Haemost*, 1988; 59:7-12.
11. Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, et al. Thrombin and plasmin generation in patient with liver disease. *Am J Hematol*, 1989; 32:30-5.
12. Brommer EJP, Derkx FHM, Schalekamp MADH, et al. Renal and hepatic handling of endogenous tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its inhibitor man. *Thromb Haemost*, 1988;59:404-11.
13. Rijken DC, van Hinsberg VWM, Sens EHC. Quantitation of tissue type plasminogen activator in human endothelial cell cultures by use of an enzyme immunoassay. *Thromb Res*, 1984;33:145-53.
14. Leiper K, Booth NA, Reith A, et al. Plasminogen activator inhibitors (PAI-1, PAI-2) and t-PA-PAI-1 complex in liver disease (abstr). *Fibrinolysis*, 1990; 4(suppl 3): 150.

Sonuç olarak, sirozlu hastalarda antifibrinolitik aktivite ile profibrinolitik aktivite arasındaki denge antifibrinolitik aktivite lehine değişmiş olmasına rağmen fibrinolizisin hızlanmasına bağlı kanama gibi ciddi sorunlara nadir olarak rastlanır.