

Kronik karaciğer hastalıklarında serumda saptanmış digoksin benzeri immün reaksiyon veren maddeler

Serum digoxin-like immunoreactive substances in chronic liver disease

Dr. Orhan SEZGİN, Dr. Perihan OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

ÖZET: Akut ve kronik karaciğer hastalıklarının da içinde bulunduğu bir grup hastalıkta hiç digoksin kullanmadıkları halde hasta serumlarında digoksin benzeri maddeler (DLIS= Digoxin Like Immunoreactive Substance) saptanmıştır(1). Patofizyolojisi ve prognostik önemi bugüne kadar yeterince aydınlatılamamış olan bu DLIS'ların düzeyini ve sıklığını kronik karaciğer hastalıklarında saptamayı ve serum düzeylerindeki artısta klerenslerindeki azalmanın rolü olup olmadığını böbrek fonksiyonlarını değerlendirecek incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya karaciğer sirozlu (KS) 52 (Erkek 36, Kadın 16, yaş ort. 51,5 yıl; Child A 11, B 23, C 18), kronik aktif hepatitli (KAH) 16 (Erkek 8, Kadın 8, yaş ort. 46,7 yıl) ve kontrol (K) 28 (Erkek 14, Kadın 14) olgu alındı. Halen veya geçmişte kardiyak glikozid kullanmış olanlar çalışmaya alınmadı. DLIS, Radyoimmunoassay ile ölçülen tüm örnekler çift çalışılıp iki değerin ortalaması sonuc olarak alındı. Ayrıca KS'luların kreatinin klerensleri saptandı.

Bulgular: DLIS düzeyi KS ($0,12 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$) ve KAH'te ($0,13 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$) K'a göre ($0,04 \pm 0,0 \text{ ng/ml}$) yükseldi ($p < 0,05$). KS'lu hastaların %57,6'sında, KAH'lilerin %68,7'sinde, K'lerin %46,4'ünde serumda DLIS saptandı. KS'da DLIS düzeyleri ile Child sınıflaması, protrombin zamanı ve protrombin aktivitesi arasında ilişki yoktu. KS'lu 37 hastanın kreatinin klerensi ölçüldü. Kreatinin klerensi ile DLIS düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: KS ve KAH'te artmış DLIS varlığı saptadık. Bu artış direkt olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili değildi. Bu artışta böbrek fonksiyon bozukluğunun da etkisi yoktu. Sıvı denge bozukluğu olmayan KAH'te de yüksek DLIS bulunması bu maddelerin metabolizmasının daha detaylı araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Diğer önemli bir nokta digoksin kullanımı gereken kronik karaciğer hastalarının yakından izlenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit, digoksin benzeri maddeler

SUMMARY: Digoxin-like immunoreactive substances (DLIS) has been detected in several patient populations including acute and chronic liver diseases that were not receiving digoxin. Pathophysiology and prognostic significance of this phenomenon is unknown. Aim of this study was to determine the prevalence and levels of DLIS in patients with chronic liver diseases and whether diminished clearance of these substances have a role in this condition.

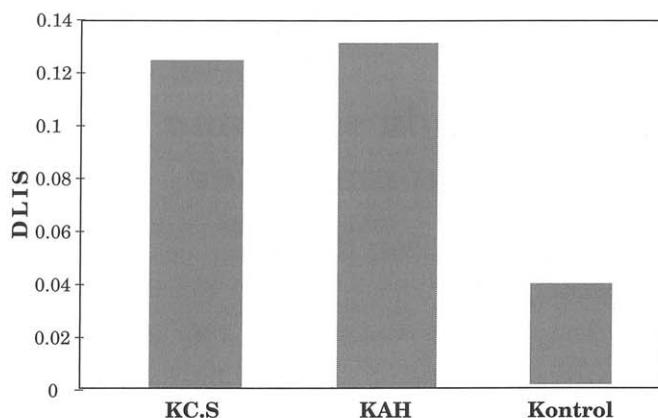
Methods: Serum digoxin levels was measured in 52 cirrhotic patients (LC) (M 36, F 16, av. age 51,5 ; Child A 11, B 23, C 18), 16 patients with chronic active hepatitis (CAH) (M 8, F 8 ; av. age 46,7) and matched 28 control patients without liver disease (C) (M 14, F 14). Patients who were taking or who had ever received any cardiac glycosides in the past were excluded. DLIS was measured by radioimmunoassay. All samples were assayed in duplicate and average value of two determinations was taken into account. In addition, creatinin clearances were measured in cirrhotic patients.

Results: DLIS levels were higher in LC ($0,12 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$) and CAH ($0,13 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$) than those in C ($0,04 \pm 0,02 \text{ ng/ml}$) ($p < 0,05$). DLIS was detected in sera of 57,6 % of LC, 68,7 % of CAH patients and 46,4 % of C. In LC group, DLIS levels did not correlate with Child score, prothrombin time and prothrombin activity. Creatinin clearance was measured in 37 patients with LC. There was no correlation between creatinin clearances and DLIS levels.

Conclusions: We showed increased levels of DLIS in LC and CAH. Increased levels of DLIS did not correlate with liver and renal dysfunction directly. Digoxin levels must be determined in chronic liver disease.

Key Words: Liver cirrhosis, chronic active hepatitis, digoxin-like substances

AKUT ve kronik karaciğer hastalıklarının da içinde bulunduğu bir grup hastalıkta hiç digoksin kullanmadıkları halde hasta serumlarında digoksin benzeri maddeler (DLIS= Digoxin Like Immunoreactive Substance) saptanmıştır (1). Patofizyolo-



Grafik 1. Üç gruptaki olguların serum DLIS düzeyleri.

lojisi ve prognostik önemi bugüne kadar yeterince aydınlatılamamış olan bu DLİS'ların düzeyini ve sıklığını kronik karaciğer hastalıklarında saptamayı ve serum düzeylerindeki artısta klerenslerindeki azalmanın rolü olup olmadığını böbrek fonksiyonlarını değerlendirek incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

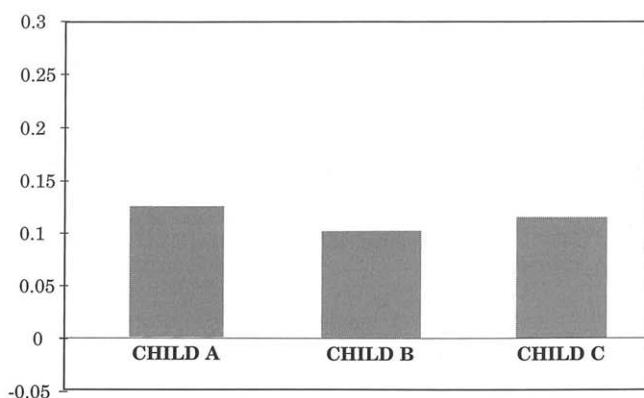
Çalışmaya karaciğer sirozlu (KS) 52 (Erkek 36, Kadın 16, yaş ort.51,5 yıl ; Child A 11,B 23,C 18), kronik aktif hepatitli (KAH) 16 (Erkek 8, Kadın 8; yaş ort.46,7 yıl) ve kontrol (K) 28 (Erkek 14, Kadın 14) olgu alındı. Halen veya geçmişte kardiyak glikozid kullanmış olanlar çalışmaya alınmadı. DLİS, radyoimmünoassay ile ölçülüp tüm örnekler çift çalışılıp iki değerin ortalaması sonuç olarak alındı. Ayrıca 37 sirozlu hastanın kreatinin klerensleri saptandı. Bu hastaların 10'u Child A, 17'si Child B, 10'u Child C idi. Kreatinin klerensleri saptanan Child C grubundaki hastaların diüretik tedavisi 3 gün öncesinden kesildi.

BULGULAR

DLİS düzeyi KS ($0,12 \pm 0,1$ ng/ml) ve KAH'te ($0,13 \pm 0,1$ ng/ml) K'a göre ($0,04 \pm 0,0$ ng / ml) yüksekti ($p < 0,05$) (Grafik 1). KS'lu hastaların %57,6'sında, KAH'lilerin %68,7'sinde serumda DLİS saptandı. Kontrollerde ise bu oran % 46,7 idi.

KS'da Child sınıflamasına göre DLİS düzeyleri incelendiğinde Child A'da $0,13 \pm 0,13$ ng / ml, Child B'de $0,12 \pm 0,18$ ng / ml, Child C'de $0,12 \pm 0,10$ ng/ml olarak saptandı ($p > 0,05$) (Grafik 2).

KS'ú grubunda protrombin zamanı ortalama $15,94 \pm 3,58$ sn, protrombin aktivitesi % $47,46 \pm 16,85$ olup DLİS düzeyi ile protrombin zamanı ve



Grafik 2. KS grubundaki hastaların Child skoruna göre serum DLIS düzeyleri.

aktivitesi arasında ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Kreatinin klerensi saptanan 37 KS'lu hastanın ortalamama kreatinin klerens değeri $90,57 \pm 32$ ml / dk idi. Child A'da 87 ± 3 ml/dk, Child B'de $94,4 \pm 7$ ml/dk, Child C'de $87,6 \pm 5$ ml/dk idi ($p > 0,05$). KS'nda DLİS düzeyleri ile glomerül filtrasyon hızı arasında ilişki yoktu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

İlk kez 1980'de Gruber tarafından digoksin anti-korları ile kros reaksiyon veren Na-K ATPaz inhibitörü bir madde saptanmıştır (2). Daha sonraki çalışmalarında da serum immunoassayı kullanılarak hiç digoksin kullanmayan oral tuz yüklenmiş hastalarda, gebeliğin 3. trimesterinde, yeni doğan infantlarda, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde DLİS saptanmıştır (3-8). Takiben yapılan çalışmalarında karaciğer hastalıklarında da serumda DLİS saptanmıştır (1). Akut viral hepatitli 10 hastanın hepsinde, karaciğer sirozlu 6 hastanın 5'inde DLİS saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada karaciğer sirozlarının % 73'ünde ve kronik aktif hepatitlerin % 16'sında DLİS bulunmuştur (10). Bozkaya ve ark.'nın çalışmada karaciğer sirozunda, kronik aktif hepatit ve kontrollere göre belirgin artmış DLİS seviyeleri bildirilmiştir (11).

Bizde çalışmamızda karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitte kontrollere göre artmış serum DLİS düzeyi saptadık. Fakat siroz ve kronik aktif hepatitteki düzeyleri benzer idi.

Temelde Na-K ATPaz inhibitörü bir madde olan DLİS'in tuz ve volüm yüklenmesi sonrasında serumda artması ve sodyum reabsorbsiyonunu azaltıp natriüretik etki göstermesi kompansatrist bir mekanizmanın ürünü olarak düşünülmüştür (1,7). Bu hipotezden yola çıkan çalışmalarında dekompan-

se karaciğer sirozundaki DLİS artışı karaciğer sirozunun tipik özelliği olan sodyum retansiyonu ve total vücut sıvı volümü artışı sonucu oluşan kompansasyona bağlanmıştır (11,12). Fakat sıvı homeostazisinde değişiklik bulunmayan kronik aktif hepatit, karaciğer steatozu ve akut viral hepatitte de yüksek DLİS düzeyleri tesbit edilmiştir (3,5,7). Bizde çalışmamızda kronik aktif hepatitte DLİS düzeylerini yüksek bulduk. Bu sonucu volüm eksansiyonuna bağlamak zordur. Belkide normalde bulunan DLİS'in karaciğer hastalığı sonucu metabolizma veya atılımında oluşan değişiklikler rol oynuyor olabilir (9). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek serum DLİS seviyelerinin saptanması, normalde %80'i böbrekten glomerül filtrasyonu ile değişmeden atılan digoksinin sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğu ile beraber olan karaciğer sirozundaki yüksek DLİS seviyelerini açıklayabildirdi (2). Fakat çalışmamızda karaciğer sirozu hastaların glomerül filtrasyon hızı ile serum DLİS

düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Başka bir çalışmada da renal fonksiyonu tamamen normal karaciğer hastalarında artmış DLİS saptanmıştı (8).

Sonuç olarak karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitte artmış DLİS varlığını saptadık. Karaciğer sirozundaki bu artışın protrombin zamanı ve aktivitesi ile ve Child skoru ile ilişkisinin olmaması ayrıca da karaciğer rezervinde korunduğu kronik aktif hepatitte DLİS düzeylerinin benzer olması bu olayda karaciğer işlev bozukluğunun rolü olmadığını göstermektedir. Bu yükseklikte böbrek fonksiyon bozukluğunun da rolü yoktu. Sıvı denge bozukluğu olmayan kronik aktif hepatitte de yüksek DLİS seviyelerinin bulunması bu maddelerin metabolizmasının daha detaylı araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Diğer önemli bir nokta digoksin kullanımı gereken kronik karaciğer hastalarının serum digoksin düzeylerinin yakından izlenmesi gerektidir.

KAYNAKLAR

1. Nanji AA, Greenway DC. False raised plasma digoxin concentration in liver disease. *BMJ* 1985; 290:432-33.
2. Gruber KA, Metzler CH, Robinson THJ. Cardiovascular investigations of an endogenous digoxin-like factor. *Fed Proc* 1985; 44:2795-9.
3. Graves SW, Brown B, Valdes R. An endogenous digoxin-like substance in patients with renal impairment. *Ann Int Med* 1983; 99:604-7.
4. Haddy FJ. Endogenous digitalis-like factor or factors. *N Engl J Med* 1987; 316: 621-23.
5. Graves SW, Valdes R Jr, Brown BA. Endogenous digoxin-like immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:748-51.
6. Valdes R Jr, Graves SW, Brown BA. Endogenous substances in newborn infants causing false positive digoxin measurements. *J Pediatrics* 1983; 102:947-50.
7. Valdes R Jr. Endogenous digoxin-immunoactive factor in human subjects. *Fed Proc* 1985; 44:2800-5.
8. Gault MH, Vasdev SC, Longerich LL. Plasma digitalis-like factor(s) increase with salt loading. *N Engl J Med* 1983; 309:1459.
9. Shilo L, Shapiro MS, Dolev S. Endogenous digoxin-like material in patients with liver disease. *Ann Int Med* 1985; 103 643.
10. Lucena MI, Andrade RJ, Fraile JM. Endogenous digoxin-like substance in liver failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32:567-69.
11. Bozkaya H, Çetinkaya H, Uzun Y, et al. Kronik karaciğer hastalığında endojen digoksin benzeri immünoreaktif maddeler. *Turk J Gastroenterol* 1994; 5:14-17.
12. Epstein M. The sodium retention of cirrhosis. A reappraisal. *Hepatology* 1986; 6:312-15.