

Çeşitli Karaciğer Hastalıklarında Plazma Fibronektin Düzeyinin Prognostik Değeri

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA FIBRONECTIN LEVELS IN VARIOUS LIVER DISEASES

Dr.Kerim GÜLER* Dr.Nihal SALMAYENLİ**, Doç.Dr.Ömer GÜVEN*,
Prof.Dr.Ahmet SİVAS**, Dr.Ayşegül TELCİ***, Prof.Dr.Hikmez ÖZ**

İstanbul Tıp Fakültesi *İç Hastalıkları ABD, **Klinik Biokimya, ***Biokimya ABD. İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmaya önemli bir doku ve plazma proteini olan jibronektinin plazma seviyeleri ile karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapıldı.

Araştırma grubu: akut hepatit ve kronik hepatit/i 20 vak'a ile dekompanse sirozlu 25 hastadan (toplam 45 vak'a), kontrol grubu da sağlıklı 12 erişkinden oluşuyordu. Bu vak'alarda plazma fibronektin değerleri yanında çeşitli karaciğer biyokimik parametrelerine bakıldı. Sonuçlar: Dekompansasyon karaciğer sirozlu hastalarda plazma fibronektin düzeylerinin serum albumin düzeyleri ile birlikte anlamlı derecede düştüğünü gösterdi. Bu hastalardan terminal dönemde bulunan 5 vak'ada ölümden birkaç saat önce plazma fibronektin seviye/erinin çok daha düşük seviyelere inmesi dikkati çekti.

Bu müşahade, fibronektinin istersentezinin azalması isterse sarfiyatının artmasına bağlı olsun, karaciğer iflasının önemli bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Plazma fibronektin. Karaciğer hastalığı

Türk J Gastroenterohepatoloji 1991,2:279-282

SUMMARY

This study was performed to investigate the relation between the plasma levels of fibronectin which is an important tissue and plasma protein.

The study group was made of 45 patients 25 of which had decompensated cirrhosis, remaining 20 patients had acute and chronic hepatitis. The control group consisted of 12 healthy adults. Various biochemical liver parameters were measured besides plasma fibronectin levels. Results showed that plasma fibronectin and albumin levels were decreased in patients with decompensated liver cirrhosis. In five patients with end stage liver disease, plasma fibronectin levels in blood taken a few hours before death were significantly decreased.

This observation led us to the conclusion that the reduced fibronectin levels due to either decreased synthesis or increased consumption, might be an important marker of liver failure.

KeyWords: Plasma fibronectin. Liver disease

Turk J Gastroenterohepatol 1991, 2:279-282

Fibronektin kanda ve dokularda bulunan önemli proteinlerden biridir. Molekül ağırlığı

yüksektir ve yaklaşık olarak 440.000 daltondur. Plazma ve ekstrasellüler matrisin diğer sıvılarında bulunur (1,2,3,4), Plazma fibronektinin hücrelere bağlanma, hücreler arası adezyon, nonimmün opsonizasyon, kan pıhtılaşması ve nedbe oluşması gibi birçok fonksiyonları vardır. Normal kişilerde plazma fibronektin konsantrasyonu 300 µg/ml civarındadır (5,6,7,8), Fibronektin kültür ortamında

Geliş Tarihi: 21.4.1991

Kabul Tarihi: 20.7.1991

Yazışma Adresi: Dr.Kerim GÜLER
İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
ÇAPA, İSTANBUL

endolelyal hücreler, epilyal hücreler, fibroblastlar trombositler, nötriller, makrolajlar ve hepalosillerde fazla miktarda sentez edilerek ortama salgılanır (7,11,12). Dolaşımdaki fibronektin büyük bir kısmı muhtemelen karaciğerde sentez edilir (5,7,14). Bundan dolayı çeşitli karaciğer hastalıklarında plazma fibronektin düzeyinin araştırılması yararlı olabilir.

Bu çalışmada, fibronektinin karaciğer hastalıklarının ağırlık derecesini saptamada, bir karaciğer lonksiyon testi olarak değerini gösterme amacı ile çeşitli karaciğer hastalığı olan 45 vakada plazma fibronektinin seviyeleri tayin edildi.

MATERYEL METOD

Araştırmamıza FWU yılı ocak-kasım ayları arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Acil servisine müracaat eden 45 karaciğer hastası ile kontrol grubu olarak 12 sağlıklı kişi alındı.

Hastalarımızın 25 tanesinde dekompanse karaciğer sirozu (15 post hepallik (> alkolik ve 4 kriptojenik) ve 20 tanesinde diğer çeşitli karaciğer hastalıkları (4 persistan hepallik, 4 loksik hepallik, 4

kronik aktif hepallik, 4 reaktif hepallik, 2 akut viral hepallik) mevcuttu.

Venöz kan örnekleri sabah aç karnına alındı. Fibronektin pıhtılaşma ile kayba uğradığından plazmadaki ölçümler serumdan yapıldı. Bu nedenle tayinler silratlı plazmadan yapıldı. Serum total protein ve albumin düzeyleri sıra ile biürel (14) ve BCCİ metodları kullanılarak Technicon SMA-11 12/90 sistemi ile tayin edildi. Fibronektin düzeyleri için inimmünodiffüzyon plakları (Behringwerke AG, Marburg, W Germany) kullanıldı.

İstatistiksel analizler Student's t İcslü ile yapıldı.

SONUÇLAR

Hastalarımızın laboratuvar bulguları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Dekompanse karaciğer sirozu ile diğer karaciğer hastalıkları arasında lökosit sayısı, sedimenlasyon, serum bilirubin düzeyleri, Aspartat amino transferaz (AST), Alanin amino transferaz (ALT), (amma glutamil transpeptidase (GT) ve alkalin fosfataz seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo 1. Laboratuvar bulguları (ortalama ± Standart sapma)

	Dekompanse Kc Hastalığı (n = 25)	Diğer Kc Hastalıkları (n = 20)
Lökosit/m ³	721 IS ± 2674	8255 ± 4037
Sedimentasyon/sa	19.48 ± 14.51	17 ± 12
Total bilirubin (mg/dl)	3.83 ± 2.82	2.35 ± 1.35
AST (U/L)	148.64 ± 55.20	210.55 ± 35.72
ALT (U/L)	146.48 ± 48.00	228.60 ± 66.35
Cianin (µg/L)	55.16 ± 32.60	84.20 ± 10.52
Total Protein (g/dl)	5.20 ± 0.01	6.4 ± 1.0*
Albumin (g/dl)	2.26 ± 1.145	3.20 ± 0.61*
(amma globulin (%))	33.57 ± 8.47	21.7 ± 3.31*

*P < 0.001

Tablo 2. Çeşitli karaciğer hastalıklarında ve normal kişilerdeki fibronektin ve albumin değerleri

	FİBRONİTİN	ALBÜMİN
Dekompanse karaciğer hastalığı n:25		
1) Terminal dönem n:20	100.24 ± 57.84	2.26 ± 0.41
2) (ilüvün) hemen evvel n:5	58.41 ± 21.6	2.31 ± 0.67
Diğer karaciğer hastalığı n:20	277.00 ± 110.93	3.29 ± 0.61
Normal kişiler n: 12	345.83 ± 85.57	3.86 ± 0.43

*) P < 0.001

AD) Anlamlı değil

Plazma ortalama fibronektin değeri normal kişilerde, 345.83 ± 85.57 mg/ml, dekompanse karaciğer hastalarında 100.24 ± 53.34 mg/ml ve diğer karaciğer hastalığı olan vakalarda 271.0 ± 110.93 mg/ml olarak bulundu.

Dekompanse karaciğer hastalığında serum albumin ve fibronektin değerleri diğer karaciğer hastalığı olan vakalara nazaran anlamlı ($p < 0.001$) derecede düştüğünü, gamma globulin değerinin anlamlı olarak arttığı görüldü.

Diğer karaciğer hastalıklı vakalarda plazma ortalama fibronektin seviyelerinin normal kişilere göre düşük, fakat aradaki farkın anlamsız olduğu saptandı.

Dekompanse karaciğer hastalığı bulunarak terminal döneme ulaşan ve, telkik için kan alındıktan kısa bir süre sonra ölen, 5 hastanın plazma ortalama fibronektin düzeyi 58.41 ± 21.6 mgr/ml ve albumin değeri 2.31 ± 0.67 gr/dl idi. Terminal dönemdeki bu 5 hastanın değerleri dekompanse diğer hastalarda karşılaştırıldığında aradaki fark ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$) bulundu.

Bu grup içinde albumin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

Fibronektin çeşitli hücrelerde senzelelersek sekrele edilebilmesine rağmen kanda dolaşan fibronektinin büyük bir kısmı hepatositlerde yapılır (1). Plazma fibronektin konsantrasyonu açlık durumlarında (1,15,16). Ağır karaciğer yetersizliklerinde (1,17,18) ve dellbrinasyon durumlarında (1,19,20) düşer.

Matsuda ve ark. (17) fibronektinin sadece dekompanse dönemdeki karaciğer sirozunda düştüğünü bulmuşlardır. Akut viral hepatit, karaciğer yağlanması, kompanse dönemdeki karaciğer sirozlarında ise yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda, Kojima (21) akut hepatit, kronik hepatit ve dekompanse karaciğer sirozu vakalarında plazma fibronektin düzeyinin düştüğünü bildirmişlerdir, (ionzales ve ark. fulminan hepatitli hastalarda plazma fibronektin seviyelerinin düştüğünü öne sürmüşlerdir ve bu düşüşü hepatic nekrozun ardından ortaya çıkan partikül halindeki maddelerin fagositozu sırasında tüketiminin artmasına bağlamışlardır (18). Karaciğer

hastalıklarında plazma fibronektin seviyeleri ile ilgili bu değişik bulgulara rağmen fibronektin düzeylerinin karaciğer hastalığının ağırlık derecesini yansıttığı ileri sürülmüştür (17,18). Biz çalışmamızda dekompanse karaciğer sirozlu vakalardaki plazma fibronektinin diğer karaciğer hastalıkları ve normal kişilere nazaran anlamlı derecede düştüğünü saptadık. Kompanse karaciğer hastalığı olan vakalar ile normal kişiler arasında plazma fibronektin değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Bizim bulgularımız Matsuda ve arkadaşlarının bulguları ile benzerlik göstermektedir (17).

Ağır karaciğer hastalıklarında fibronektin seviyelerinin düşmesi hem karaciğerdeki yapımının azalmasına hem de tüketimin artmasına bağlanmıştır. Tüketimin nedeni fibrin pıhtılarına ve doku matriksi içine girme, ya da doku aralıklarına bağlanmadır (1,5,22,23,24,25). Bazı araştırmalarda fibrotik lezyonlar içinde çok miktarda fibronektinin toplandığı bildirilmiştir (25). Jitoko ve ark. göre plazma fibronektin düzeyi karaciğer sirozunda ortaya çıkan doku hasarı ve fibrozisin ağırlık derecesi ile azalmaktadır. Dekompanse karaciğer sirozundaki azalma, fibronektinin ekstrasellüler malikst tutulmasını makül gösterir. Akut fulminan hepatitteki ciddi azalmalarda ise, ekstrasellüler tutulumun yanında hepatic yapımın azalmasını da düşündürür (3,5).

Dekompanse karaciğer sirozlu 25 hastanın 5 tanesi kliniğimize müracaat ettikten kısa bir süre sonra vefat etmişti. Dekompanse grubun terminal dönemini oluşturan bu 5 vakanın sonuçları dekompanse durumdaki diğer vakalar ile karşılaştırıldığında plazma fibronektin düzeyi ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$) olarak düşük bulundu. Total protein ve albumin değerleri arasında düşme gözlenmedi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlardan, plazma seviyelerinin karaciğer hastalığının ağırlığı ile paralellik gösterdiği düşünülmüş ve dekompanse karaciğer sirozu olan vakalarda bir prognoz kriteri gibi kullanılabileceği kanaati doğmuştur.

TEŞEKKÜR

Bu yazının hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Prof.Dr.Süleyman Yalçın ve Doç.Dr.Yılmaz Çakaloğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Mosher DE: Physiology of fibronectin. *Ann Rev Med* 1984; 35:561-75.
2. Dordenne AJ, Me Gee OD: Fibronectin in disease. *J Pathol* 1984; 142: 235-51.
3. Jiloku M, Koide N and N'agashima II: Decreased plasma fibronectin in liver diseases correlated to the severity of fibrotic. Inflammatory and necrotic changes of liver tissue. *Acta Med Okayama* 1986, 40 (4): 189-94.
4. Klockars M, Petterson T, Vartio T, Rrska II, and Vaheiri A: Fibronectin in exudative pleural effusion. *J Clin Pathol* 1982, 35: 723-7.
5. Saba 'I'M: Plasma fibronectin and hepatic kupfl'er cell function in *Progress in Liver Disease*. Ed.11.Popper. E Schaffner. Vol VII. Grune and Stratton 1982. 109-32.
6. Pussell BA, Peake PW, Brown MA, and Charles JA: Human fibronectin metabolism *J Clin Invest* 1985, 76:143-8.
7. Tamkun JW and Ilynes RO: Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. *J Biol Chem* 1983, 258: 4641-57.
8. Mosesson MV and Unified RA: The cold insoluble globulin of human plasma. *J Biol Chem*. 1970, 245: 5728-36.
9. Mosher DF: Cross linking of cold insoluble globulin by fibrin-stabilizing factor. *J Biol Chem* 1975. 250: 6614-21.
10. Mosher DE and Williams EM: Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. *J Lab Clin Med* 1978, 91: 729.
11. Jaffe EA and Mosher DF: Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells. *J Exp Med* 1978. 147: 1779-91.
12. Alitalo K, Ilovi T and Vaheiri A: Fibronectin is produced by human macrophages. *J Exp Med* 1980. 151: 602.
13. Van De Water E, Scifiroeder S, Crenshaw EB and Ilynes RO: Phagocytosis of gelatin-latex particles by a murine macrophage line is dependent on fibronectin and heparin. *J Cell Biol* 1981,90: 32-9.
14. Voss B, Allam S, Rauterberg J, Ollrich K, Gieselmann V and Von Eigura K: Primary cultures of rat hepatocytes synthesize fibronectin. *Biochem Biophys Res Commun* 1979, 90: 1348-54.
15. Tietz, N.W: *Fundamentals of Clinical Chemistry* 2. Edition, Saunders Company, Philadelphia 1976, 336-8.
16. Dillon BC, Saba 'I'M, Clio E and Ixwis E: Opsonic fibronectin deficiency in the etiology of starvation-induced reticuloendothelial phagocytic dysfunction. *J Exp Mol Pat* 1982, 36: 177-92.
17. Matsuda M, Yamanaka T, Matsuda A: Distribution of fibronectin in plasma and liver in liver diseases. *Clin Chim Acta* 1982. 118: 191-9.
18. Gonzales CI, Scully ME, Sanger Y, Fok J, Kakkar W, Hughes RD, Williams R: Fibronectin in fulminant hepatic failure. *Br Med.J* 1982,285: 1231-32.
19. Matsuda M, Yashida N, Aolei N and Wakabayashi K: Distribution of cold-insoluble globulin in plasma and tissues. *Ann NY Acad Sci* 1978,312: 56-7.
20. Grinnel F, Head JR and Ioffpaur J.: Fibronectin and cell shape in vivo: Studies on the endometrium during pregnancy. *J Cell Biol* 1982. 94: 597-606.
21. Kajima N: Distribution of fibronectin in fibrotic human liver at various stages. *Acta Hepatol Jpn* 1985. 26: 297-304.
22. Sherman EA and Lee J: Fibronectin blood turnover in normal animals and during intravascular coagulation. *Blood* 1982,60:558-63.
23. Oh E, Pierschbacher M and Ruoslahti E: Deposition plasma fibronectin in tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78: 3218-21.
24. Saba TM, Blumenstock FA, Weber P, Kaplan JE.: Physiologic role of cold insoluble globulin in systemic host defense: Implications of its characterization as the opsonic alia 2-surface-binding glycoprotein. *Ann NY Acad Sci* 1978,312:43-55.
25. Hahn E, Wick G, Pencey D and Timpl R.: Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: Collagen type IV, laminin and fibronectin. *Gut* 1980. 21:63-71.