

Sirozlu Hastalarda intestinal Permeabilite

INTESTINAL PERMEABILITY IN LIVER CIRRHOSIS

Galip ERSÖZ*, Ahmet AYDIN**, Serdar ERDEM***, Didem YÜKSEL****, Ulus S. AKARCA**, Kamil KUMANLIOĞLU*****

* Uz.Dr.lige Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BÜ.
** Doç.Dr.lige Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
*** Uz.Dr.Hgc Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD,
**** Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD,
***** Doç.Dr.lige Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD, İZMİR

Özet

Sirozlu hastalarda gastrointestinal kanal ile ilgili olarak, varis oluşumu ve portal hipertansif gastroenteropati gibi çeşitli değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak bu hastalarda intestinal permeabilite (İP) ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır.

İP ilin araştırılması amacıyla 44 sirotik hasta ve 10 kontrol vakası çalışmaya alındı. Hastaların 24'ünde HBK 5'inde HCV, 1'inde HBV+HCV, 6'sında alkol, 1'inde primer hiliyer siroz etiyolojik faktör olarak saptanmış olup 7 vaka ise kriptoenik olarak değerlendirildi. Child-Pugh klasifikasyonuna göre vakaların 17'si A, 10'ü B, 17'si C evresinde idi. 13 vakada spontan bakteriyel peritonit (SBP) bulguları vardı. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm vakalara bir gecelik açlığı takiben 0.5 mCi Te 99m DT-PA içirilip 24 saat süreyle biriktirilen idrarlarında gama sayıcısı ile Te 99m DTPA sayımı yapıldı. Standart sayımı ile karşılaştırılarak % emilim oranları hesaplandı.

İP sirozlu hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede artmış bulundu (sırasıyla 11.56 ± 8.96 ve 4.30 ± 1.49 , $p < 0.001$). İP Child A grubunda 12.12 ± 9.47 ($p < 0.005$, kontrol grubuna göre), Child B grubunda 11.41 ± 9.84 ($p < 0.05$) ve C grubunda 11.15 ± 8.42 ($p < 0.05$) olarak bulundu. İP, SBP bulguları olan ve olmayan hasta gruplarında farklılık göstermedi (sırasıyla 9.98 ± 9.47 ve 12.20 ± 8.82 , $p > 0.05$). Alkolik ve nonalkolik sirozlular da İP açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 8.45 ± 6.57 ve 12.05 ± 9.25 , $p > 0.05$).

Bulgularımız, sirotik hastalarda İP'nin artmış olduğunu, ancak bu artışın sirozun evresi ve etiyolojisi ile ilişkisinin bulunmadığını göstermektedir. SBP Ti hastalarda SBP bulunmayanlara göre İP'nin artmış bulunmaması, SBP patogenezi İP artışının rolünün olmadığını düşündürmektedir. Portal hipertansif enteropatinin İP artışındaki rolünün belirlenebilmesi için daha ileri araştırmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Siroz. İntestinal permeabilite
T Klin Gastroenterohepatoloji 1997, 8:10-14

Geliş Tarihi: 21.12.1996

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, İZMİR

*Bu çalışmaya S-13 Ekim 1996 Antalya, XIII.Ulusal Gastroenteroloji Kongresinde sunulmuştur.

Summary

Recent reports have suggested that intestinal permeability (IP) was disturbed in liver cirrhosis. The aims of the present study was to determine the changes in IP in liver cirrhosis, to investigate if IP relates to stage of cirrhosis or existence of spontaneous bacterial peritonitis (SBP).

44 patients with cirrhosis and 10 controls were enrolled in the study. According to Child-Pugh score 17 patients were class A, 10 class B and 17 class C. 13 patients had SBP. Patients with renal failure were excluded from the study. IP was evaluated by 99m Tc labeled DTPA assay. After an overnight fast 0.5 mCi 99m Tc DTPA was ingested and the rate of activity in 24 hour urine was counted.

IP was found to be increased in patients with cirrhosis comparing to control patients ($11.56 \pm 8.96\%$ vs. $4.30 \pm 1.49\%$). No difference in IP was found between the patients in different stages of cirrhosis. The rate of IP was $9.98 \pm 9.47\%$ in cirrhotics with SBP and $12.20 \pm 8.82\%$ in those without SBP ($p > 0.05$). IP in alcoholic patients was not statistically different from that in nonalcoholic patients ($8.45 \pm 6.57\%$ and $12.05 \pm 9.25\%$, respectively).

As conclusions IP increases in liver cirrhosis without a relation with the severity of disease, and increased IP probably does not have a role in the pathogenesis of SBP. Further studies are needed to determine the relation between portal hypertensive enteropathy and IP. The question that whether accumulation of radioactive material in ascitic fluid affects the results in advanced stages of cirrhosis remains to be answered.

Key Words: Cirrhosis, Intestinal permeability
T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8:10-14

Sirozlu hastalarda, sindirim kanalı ile ilgili çeşitli değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunlardan varis oluşumu, portal hipertansif gastroenteropati ve peptik ülser gelişme sıklığının artışı ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Ancak siroz ve/veya portal hiper-

tansiyonun intestinal permeabilite (İP) üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır.

Bilindiği gibi sirozda sık olarak rastlanılan gama globülin artışının, portosistemik santiar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle bağırsaktan gelen antijenik yapıların yeterince temizlenememesi ve retikulo-endotelial sistemin devamlı antijenik stimülasyona maruz kalması sonucu olduğu kabul edilmektedir (1). Barsak lümenindeki antijenik yapıların dolaşıma geçişinde İP artışının rolünün olması muhtemeldir. Ayrıca, sirozlu hastalarda sık olarak ortaya çıkan spontan bakteriyel peritonit (SBP)'nin patogenezinde de anormal bağırsak permeabilitesi nedeniyle barsaktan mezenterik lenf nodlarına ve periferik kana bakteriyel translokasyonun rolünün olabileceği düşünülmektedir (2).

Sirozlu hastalarda intestinal permeabilitenin araştırılması ve bunun sirozun etiyojisi, evresi ve SBP ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Materyel ve Metod

Araştırma Ocak 1996 ile Mayıs 1996 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yatarak tedavi gören 44 sirotik hasta ve 10 kişilik kontrol grubunda yapıldı. Kan üre ve kreatinini normalden yüksek olanlar, idrar toplandıktan sonra 24 saatlik idrar miktarı 600 cc'den az olanlar, idrar toplamada sorun oluşturabileceği düşünülen hastalar, son 1 aydır İP'ye etkisi olduğu bilinen ilaç kullananlar ve siroz dışında bilinen hastalığı bulunan vakalar çalışmaya alınmadı.

Siroz tanısı; Child A grubu hastaların hepsinde biyopsi ile, Child B grubundaki hastaların 7'sinde biyopsi, 2'sinde laparoskopi, birinde klinik olarak, Child C grubundaki hastaların 8'inde geçmiş dönemlerde yapılan biyopsi, 4'ünde laparoskopi, 5'inde tipik klinik bulgularla konmuştur. Bütün hastalarda siroz etiyojisini araştırmak amacıyla; HBsAg, HBcAg, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs, anti-delta IgG, II jenerasyon anti-HCV mikrozim immünassay yöntemiyle (Abbott, USA axsym kiti ile) çalışıldı. Doku antikorları (anti nükleer antikor, anti mitokondriyal antikor ve anti-düz adale antikor) bütün hastalarda indirek immunfloresan yöntemiyle tetkik edildi. Gerekli görülen hastalarda serum seruloplazmin, bakır, ferritin, alfa-1 antitripsin düzeyleri ve idrar

bakın tayin edildi. Bütün hastalarda rutin kan biyokimyası ve hematolojik testler çalışıldı. Alkol ve toksik madde alımı sorgulandı. Sirozlar Child Pugh klasifikasyonuna göre evrelendirildi. Sirozlu hastalarla benzer yaş grubunda olan 10 sağlıklı hastane personeli kontrol grubu olarak alındı. Tüm vakalara işlem hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı.

İP ölçümü: Tüm vakalara bir gecelik açlığı takiben 0.5 mCi 99mTc DTPA içerildi. 0.5 mCi 99mTc DTPA da standart olarak ayrıldı. Vakaların 24 saatlik idrarları biriktirildi. Toplanan idrarlara ve standarda, toplam volüm 2000 ml olacak şekilde, su eklendi. Sophy digital gama kamera detektörü ile örnekleme yapılmadan tüm idrarın ve standardın sayımı yapıldı ve bulunan değerden ortamın background aktivite sayımı çıkarıldı. Sayım 140 KeV'lik %20 pencerede 2 dakikalık sürede gerçekleştirildi. Örneklerden elde edilen sayımların standart aktivite sayımına göre yüzdesi hesaplanarak "24 saatlik 99mTc DTPA İP yüzdesi" bulundu.

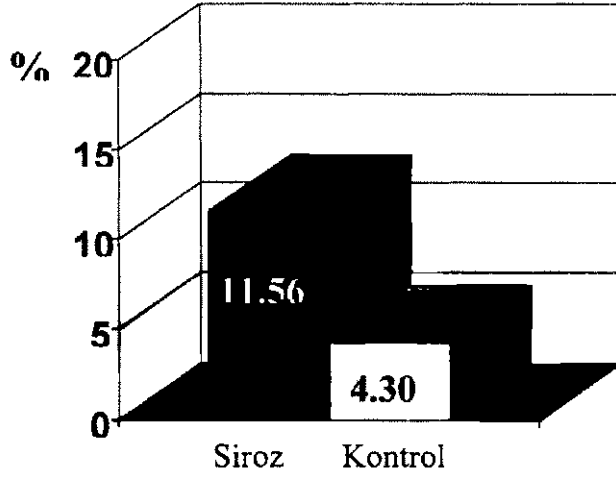
Gruplar arasındaki kıyaslamalar unpaired t test ile yapıldı. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

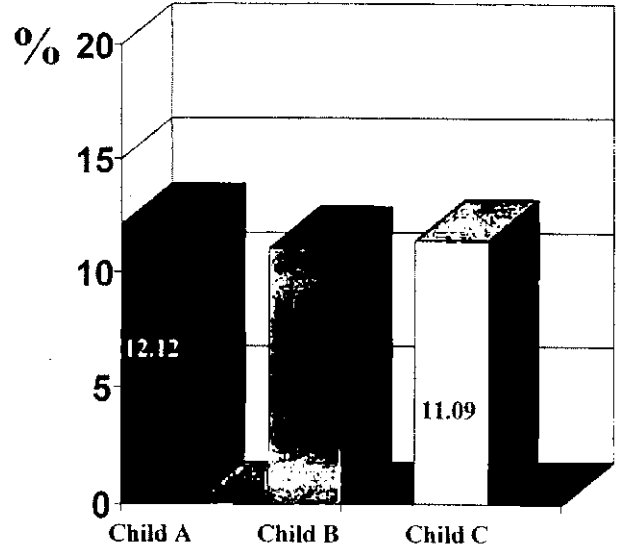
44 sirozlu hastanın 30'u erkek 14'i kadın (yaş ortalaması 53.9±2.79), kontrol grubunu oluşturan vakaların ise 7'sini erkek, 3'ünü kadınlar (yaş ortalaması 49.8±1.81) oluşturmuştur. Sirozlu vakaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İP sirozlu hastalarda %11.56±8.96, kontrol grubunda

Tablo 1. Sirozlu vakaların özellikleri

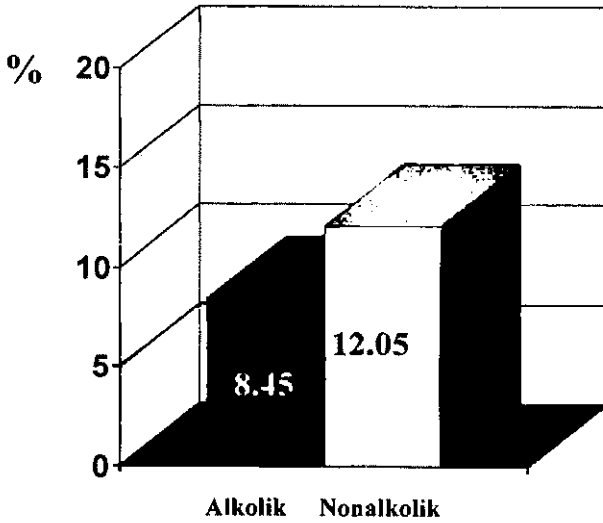
	Vaka Sayısı -----
Etiyoloji	İICV: 5 HBV+HCV: 1 Alkol: 6 PBS: 1 Kriptojenik: 7
Child	Child A: 17 Child B: 10 Child C: 17
SBP	SBP (+) 13 SBP (-): 31



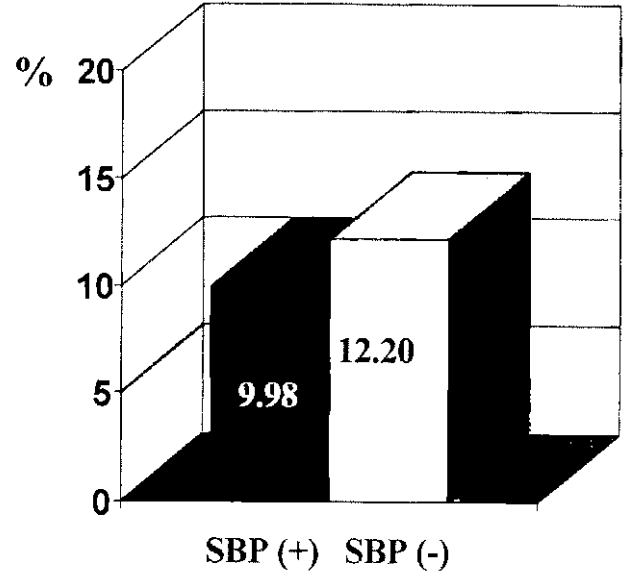
Şekil 1. Sirozlu ve kontrol vakalarında ortalama İP yüzdeleri



Şekil 2. Child evresine göre ortalama İP yüzdeleri



Şekil 3. Alkolic ve nonalkolic sirozlarda ortalama İP yüzdesi



Şekil 4. SBP olan ve olmayan sirozlularda ortalama İP yüzdesi

ise 4.30 ± 1.49 bulundu ($p < 0.0001$) (Şekil 1). Sirozlu hastalar Child klasifikasyonuna göre gruplara ayrıldığında Child A grubundakilerde İP 12.2 ± 9.47 (kontrol grubuna göre $p < 0.005$), Child B'de 11.41 ± 9.84 ($p < 0.05$), Child C'de 11.09 ± 8.42 ($p < 0.005$) bulundu (Şekil 2). Alkolic sirozlu grupta İP 8.45 ± 6.57 , non alkolic grupta ise 12.05 ± 9.25 olarak saptandı (Şekil 3). İki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Hastaneye yatışında SBP'si olan hastalarda İP 9.98 ± 9.47 , SBP'si olmayanlarda 12.20 ± 8.82 değerleri bulunmuş olup aradaki fark anlamlı değildi (Şekil 4).

Tartışma

İntestinal bariyerin, çeşitli intestinal ve sistemik hastalıkların etiyopatogenezinde önemli rolü vardır. Bu bariyer fonksiyonunda önemli olan İP'nin incelenmesi, ince barsak hastalıklarının belirlenmesinde, tedaviye cevabı değerlendirmede ve progresyonun tahmininde oldukça yararlıdır. 1974 yılında Menzies (3) tarafından oligosakkaridlerin İP'nin noninvaziv olarak incelenmesinde kullanıldı.

masından sonra, İP ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin temel prensibi, oral yolla verilen test substansların üriner ekskresyonunun ölçümüne dayanmaktadır. Test substansları olarak monosakkaridler (L-rhamnose, manitol), disakkaridler (laktuloz), disakkarid+ monosakkarid kombinasyonları, polietilen glikol polimerleri, 51Cr ile işaretli etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ve 99mTc ile işaretli dietilen triamino penta asetat (DTPA) kullanılabilir (4). 51Cr EDTA ve 99mTc DTPA, pekçok özellikleri yönünden oligosakkaridlere benzerler. Radyoaktif olmalarına karşın, ölçümlerinin kolay olması önemli bir avantaj sağlamaktadır. 100 mCi 51Cr EDTA veya buna eşdeğer 99mTc ile maruz kalman radyasyonun oldukça düşük (<0.12 milisievert) olduğu bildirilmiştir (4).

Yapılan çeşitli çalışmalarda 99mTc DTPA'nın İP ölçümündeki değeri araştırılmış ve 51Cr EDTA ile karşılaştırılmıştır. Resnick ve ark. 99mTc DTPA ile 51Cr EDTA'yı karşılaştırdıkları çalışmalarında genel olarak her iki madde ile yapılan İP ölçümlerinde benzer sonuçlar elde edildiğini göstermişlerdir. Hatta bazı kolitis ülserosa vakalarında 51Cr EDTA ile saptanamayan İP artışı 99mTc DTPA ile ölçüm yapıldığında belirlenebilmiştir (5). O'morain ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (6), Crohn hastalığında 51Cr EDTA'ya benzer şekilde 99mTc DTPA ile İP'nin arttığını göstermişlerdir. Casellas ve ark.'nın 99mTc DTPA ile yaptıkları çalışmada (7) inflamatuvar barsak hastalığında İP'nin arttığını ve İP artışının hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda 99mTc DTPA'nın İP ölçümlerinde güvenilir bir test maddesi olduğunun gösterilmiş olması ve 51Cr EDTA'ya göre daha ucuz ve temininin daha kolay olması nedeniyle bu çalışmada 99mTc DTPA kullanılmıştır.

Bir takım çevresel faktörler ve hastalıklar intestinal permeabilityyi arttırabilmektedir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, kemoterapötik ajanlar, kronik alkol tüketimi, Crohn hastalığı ve çeşitli barsak enfeksiyonları İP'yi arttırdığı bilinen nedenlerin bazılarıdır (4). İP artışı luminal antijenlerin mukozaya ile temasına, antijenlerin, bakteriyel proteolitik enzimlerin ya da parçalanma ürünlerinin barsaktan absorpsiyonuna neden olabilmektedir (8). Bunun da lokal barsak hastalıkları ve sistemik

hastalıklarda anlamı olabilmektedir. İP artışının ankilozan spondilit gibi sistemik hastalıklara yol açabildiği düşünülmüştür (moleküler benzerlik yoluyla) (9). Artmış İP inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinin ve Crohn hastalığının nüksünden sorumlu tutulmuş (4), ayrıca antijen absorpsiyonunu kolaylaştırıcı etkisi dolayısıyla romatoid artritli hastalarda eklem inflamasyonuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (10,11).

Sirozlu hastalarda İP'nin bozularak barsak lümenindeki antijenik yapıların dolaşıma geçmesine ve bakteriyel translokasyona yol açabileceği düşünülmüşse de sirozlularda İP'yi araştıran çalışmalar oldukça azdır. Budillon ve ark. portal hipertansiyonlu sirotik hastalarda İP'yi normal bulmuşlardır (12). Resnick ve ark. çeşitli hastalıklardaki İP'yi araştırdıkları çalışmalarında 33 hepatobiliyer hastalığı olan hastayı incelemişlerdir. İP normallerde 2.8 ± 1.6 , hepatobiliyer hastalığı olanlarda ise 3.2 ± 4.7 bulunmuştur. Hastaların 27'si sirotik (17'si alkolik) olup, bunların sadece 5'inde İP'nin artmış olduğu saptanmıştır (5). Gören ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise, kronik karaciğer hastalığı olan 144 hastada 51Cr EDTA ile İP ölçümü yapılmış ve özellikle mecbursal barsaktan geçiş döneminde İP'nin artmış olduğu saptanmıştır (13).

Bu çalışmada etiyolojisi ve evresi ile ilişki göstermeksizin genel olarak sirotik hastalarda İP'nin artmış olduğu saptanmıştır. Bu artışa portal hipertansif enteropatinin rolünün olması muhtemeldir. Alkolün İP'yi arttırdığı bilinmektedir (14). Bu çalışmada alkolik hastalarda nonalkoliklere göre farklılık bulunmaması, alkolik hastaların, alkolü uzun zamandan beri almamaları ile izah edilebilir. SBP olan ve olmayan hastalardaki İP değerleri arasında da farklılık saptanmamıştır. Asitli vakalarda, radyoaktif maddenin, sistemik dolaşımdan asit sıvısına geçerek, idrar biriktirilen 24 saatlik sürede üriner yolla atılımının azaltılmış olabileceği düşünülebilir. Bu durum Child C grubundaki hastalarda ve SBP (+) olan vakalarda İP artışının neden diğer gruplardan farklı olmadığını izah edebilir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için asit sıvısında da radyoaktif maddenin ölçümünün yapıldığı çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Runyon UA. Ascites in liver disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. *Bockus Gastroenterology*. London: WB Saunders Co, 1995:2004-22.
2. Hamdani R, Charparala R, Stauber RE. PEG 600 absorption and urinary excretion identifies cirrhotics likely to die during hospitalization. *Hepatology* 1991; 14:245A.
3. Menzies IS. Absorption of intact oligosaccharide in health and disease. *Biochem Soc Trans* 1974; 2:1040-6.
4. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108:1566-81.
5. Resnick RH, Royal H, Marshall W, Barron R, Werth T. Intestinal permeability in gastrointestinal disorders. Use of oral [^{99m}Te] DTPA. *Dig Dis Sci* 1990; 35:205-11.
6. O'Morain C, Chervil LR, Milstein DM. Chromium-51-EDTA and technetium-99m-DTPA excretion for assessment of small bowel Crohn's disease. *J Nucl Med* 1984; 25:60.
7. Casellas F, Aguado S, Soriano B, Accarino A, Molero J, Guarner L. Intestinal permeability to ^{99m}Te-diethylenetriaminopentaacetic acid in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:767-70.
8. Walker WA, Isselbacher K.J. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. Possible role in clinical disorders. *Gastroenterology* 1974; 67:531-50.
9. Prendergast JH, Sullivan JS, Csezy A, Upfold LI, Edmunds JP, Bashir HV, et al. Possible rôle of enteric organisms in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and other seronegative arthropathies. *Infect Immun* 1983; 41:935-41.
10. Bjarnason I, Williams P, So A, Zancilli GD, Levi AJ, Gumpel JM, Peters TJ, Ansell B. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984:1170-3.
11. Josefsson E, Lindahl O, Myrner R. Dietary treatment of rheumatoid arthritis. In: Dixon A, ed. *XIII International Congress of Rheumatology (ser no 299)*. Amsterdam: Elsevier, 1974:10.
12. Budillon G, Parnli G, Pacella M, Cuomo R, Menzies IS. Investigation of intestine and liver function in cirrhosis using combined sugar oral loads. *J Hepatol* 1985; 1:513-24.
13. Gören A, Uzunalimoğlu Ö, Soykan İ, Kır M, Uzun Y, Özer İ, Beyler AR, Çetinkaya H, Erbay G. Kronik karaciğer hastalığında intestinal permeabilite. 1. Ulusal Hepatoloji Kongresi. İstanbul, 1995:25.
14. Bjarnason I, Ward K, Peters TJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 1984; 1:179-82.