

# Kronik karaciğer hastalıklarında serbest T<sub>3</sub> düzeylerinin karaciğer yetmezlik indeksi olarak değeri

Hayri KARAASLAN\*, Ekrem DOĞAN\*\*, Ahmet KAYA\*

\* S.Ü.Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, KONYA

\*\* Muş Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, MUŞ

## ÖZET

Pıhtılaşma faktörleri ve proteinlerinin çoğunun yapım yeri karaciğerdir. Bu nedenle karaciğer hastalıklarında değişik derecelerde pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkar. Bu bozuklukları yansıtan testlerden biri olan protrombin zamanı (PZ) kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) en önemli testlerdendir ve karaciğer parankim yetmezliğinde ilk gösterge olarak ele alınabilir. Öte yandan KKH'da sıklıkla tiroid hormon düzeylerinde de değişiklikler olmaktadır. Çalışmamızda klinik ve histopatolojik olarak KKH tanısı almış hastalarda PZ ve serbest T<sub>3</sub> (s T<sub>3</sub>) düzeylerine bakılarak elde edilen değerler, aynı yaş grubu içerisinde sağlıklı kişilerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmış ve sT<sub>3</sub> değerinin PZ gibi KKH'lı hastalarda, karaciğer yetmezlik indeksi olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Çalışma sonunda hasta grubunda sT<sub>3</sub> düzeylerinde belirgin azalma, PZ de anlamlı yükselme ile birlikte sT<sub>3</sub> ile PZ arasında negatif korelasyon saptadık. sT<sub>3</sub> düzeyinde belirgin azalma, azalmış karaciğer parankim kapasitesini yansıtır ve tıpkı PZ gibi karaciğer yetmezlik indeksi olarak kullanılabilir kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik karaciğer hastalıkları, serbest T<sub>3</sub>, protrombin zamanı

## SUMMARY

### The value of free T<sub>3</sub> level as a hepatic failure index in chronic liver diseases

Most of the coagulation factors and their proteins are synthesized in the liver. Therefore many kind of coagulation disorders occur during chronic liver diseases. Prothrombin time (PT) is one of the most important coagulation tests which can be used in chronic liver diseases as the first line measurement of the severity of hepatic tissue insufficiency. On the other hand the level of thyroid hormone can often change during chronic liver diseases. In our study we measured PT and free T<sub>3</sub> values of the patients with chronic liver diseases diagnosed by clinical findings and confirmed histopathologically and we also compared them with the same parameters obtained from the health control group with chronic liver diseases. In the patient group we have detected significant decrease in free T<sub>3</sub> and an increase in PT and a negative correlation between free T<sub>3</sub> and PT. We think that, the decreased level of free T<sub>3</sub> is a manifestation of decreased liver tissue capacity and like PT it can be used as a hepatic failure index.

**Key Words:** Chronic liver diseases, free T<sub>3</sub>, prothrombin time

Değişik toplumlarda farklı sıklıkta görülmesine karşın Kronik Karaciğer Hastalığı (KKH) tüm toplumlarda önemli bir sağlık sorunudur. KKH, karaciğerde nekroz, inflamasyon ve fibrozis ile karakterize süregelen bir hastalık olup, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma kadar uzanan bir seyir izler. Kronik hepatit, akut karaciğer hastalığının belirti ve bulgularının iyileşmeksizin altı ayı aşan bir süre devam ettiği, serum transaminaz değerlerinin normale dönmediği ve karaciğer biyopsisinde de nekro-inflamatuvar bulguların ve fibrozisin görüldüğü kronik karaciğer hastalığı olarak tarif edilmektedir (1,2). Kronik hepatitler klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi, ileri derecede karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon

bulguları ile de karşımıza çıkabilir (3). Kronik hepatitlerde neden ne olursa olsun hepsinde az veya çok bozulmuş karaciğer yapısı görülür. Histopatolojik görünüm çok özel tetkikler dışında, hastalık etyolojisi hakkında bilgi vermez.

Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında çok önemli rol oynar. Troid hormon metabolizmasında tiroid hormonlarının tiroide sentezlenmesi dışında periferde ve karaciğerde T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümü önemli bir yer tutar. Metabolik olarak çok daha aktif olan T<sub>3</sub>'ün yaklaşık %80'i periferde T<sub>4</sub>'ün deiodinasyonu ile meydana gelir. Ayrıca çeşitli durumlarda T<sub>4</sub>'ün metabolizmasında reversed T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) önemli yer tutar. Yine tiroid hormon metabolizmasında tiroid

Haberleşme Adresi: Dr. Hayri KARAASLAN, S.Ü.M.T.F. İç Hastalıkları AD. Gastroenteroloji Bilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 08.02.2002

Yayına Kabul Tarihi : 04.04.2002

hormonlarını kanda taşıyan bağlayıcı proteinlerin durumu önemlidir. Yaşlılık, miyokart infarktüsü, enfeksiyonlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, siroz gibi birçok nedenlerle tiroid hormonları etkilenir. Bu durumda normale yakın tiroid stimulan hormon (TSH), total  $T_4$  ( $TT_4$ ) ve serbest  $T_4$  ( $sT_4$ ) ile birlikte sıklıkla azalmış serum total  $T_3$  ( $TT_3$ ) ve  $sT_3$  düzeyleri en sık karşılaşılan durumlardır. Diğer taraftan damar içi ve dışı arasındaki dengeyi sağlayan hemostazda damar yapısı, trombosit ve koagülasyon proteinleri önemli rol oynar. Koagülasyon proteinlerinin çoğunun yapım yeri karaciğerdir. Karaciğer hastalıklarında oldukça kompleks ve değişik koagülasyon bozuklukları oluşur. Karaciğer hepatosit sayısının azalması, vitamin K emiliminin bozulması veya barsakta yapımının azalması disfibrinogenemi sonucu kanama, pıhtılaşma bozuklukları karşımıza çıkar. Bu nedenle kronik karaciğer hastalıklarında en önemli testlerden birisi de protrombin zamanı (PZ) tayinidir.

Çalışmamızda, aktif tiroid hormonu olan  $sT_3$ 'ün kronik karaciğer hastalıklarında PZ gibi karaciğer yetmezlik indeksi olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya kronik karaciğer hastalığı tanısı alan 40 erkek, 20 kadın toplam 69 kişi alınmıştır. Kendisinde ve ailesinde tiroid hastalığı bulunan, tiroid hormon düzeylerini etkileyen ilaç kullanan, tiroid cerrahisi ve boyun ışınlanması geçiren hastalarla, hamile olanlar ve herhangi bir hormon tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Sistemik bir rahatsızlığı bulunmayan, hiç ilaç kullanmayan, hepatit belirleyicileri menfi olan sağlıklı 11 erkek, 14 kadın toplam 25 kişi kontrol grubu olarak alındı. Her iki grupta da sabah aç karnına ön kol venasından kan alınarak  $sT_3$ , PZ, HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBe, anti-HBc ve anti-HCV'ye bakıldı. PZ tetkiki için plazma ayrıldıktan sonra Biopal adlı ticari kit ile otomatik ST-4 cihazıyla çalışıldı. PZ için 10.7-13.0 sn. normal değer olarak kabul edildi.  $sT_3$  için ÇPL-Cambyte CR Gama Counter aleti ve Coa-A-count (Diagnostic Product Corp. LA USA) marka RIA kitleri kullanıldı. Bütün hepatit belirleyicileri için kanlar alındıktan sonra serum ayrıldı,  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildikten sonra CERES-900 adlı cihazla çalışıldı. Anti-HBs yine Murex kiti ile, anti-HCV Sorin kiti ile kantitatif olarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Pıhtılaşma problemi olmayan hastalara Hepafix marka karaciğer biyopsi iğnesi ile klasik

yöntemle karaciğer biyopsisi yapıldı. Hematoksilen-Eosin ile boyanıp, ışık mikroskopunda değerlendirildi. Sonuçlar student t testi, varyans analizi ve Correlation testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

#### BULGULAR

Çalışmaya yaşları 22-71, yaş ortalaması  $43.62 \pm 2.5$  yıl olan 29 (%42,03)'ü kadın, 40'ı erkek (%57,97) toplam 69 hasta alındı. kontrol grubunu yaşları 21-74, yaş ortalaması  $43.8 \pm 2.78$  yıl olan 14'ü kadın (%56), 11'i erkek (%44) sağlıklı toplam 25 kişi oluşturuyordu. Çalışmaya alınan hastaların semptomlarının başlama süresi 0.5-12 yıl arasında olup, ortalama  $4.13 \pm 2.66$  yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerine göre 32 (%46.37)'si kronik persistan hepatit (KPH) (Knodell histolojik aktivite indeksi düşük), 16 (%23.19)'sı kronik aktif hepatit (KPH) (Histolojik aktivite indeksi yüksek), 14'ü siroz (%20.29) ve 7'si kronik otoimmün hepatit (KOH) (%0.14) tanısı almışlardı.

Hepatit belirleyicilerinin müspetliğine göre özellikler Tablo-1'de sunulmuştur. Hastalık tiplerinin ve kontrol grubunun PZ,  $sT_3$  değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta grubunda PZ ortalama  $15.24 \pm 3.86$  sn, kontrol grubunda  $13.48 \pm 1.2$  sn bulundu ( $p < 0.05$ ).  $sT_3$  hasta grubunda ortalama  $2.54 \pm 0.82$  pg/dl, kontrol grubunda ise  $3.04 \pm 0.42$  pg/dl olarak saptandı ( $P < 0.001$ ). Şekil 1'de KKH ve kontrol grubunda serum  $sT_3$  değerleri grafik olarak gösterilmiştir. KPH ve KAH'de etyolojik nedenlere göre PZ ve  $sT_3$  düzeyleri Tablo 3'de görüldüğü gibi aralarındaki fark anlamsız bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

Kronik karaciğer hastalıklarında PZ ile  $sT_3$  arasında hastalık şiddeti ile ilişkili olarak negatif korelasyon bulunmuştur ( $r = - 0.21$ ,  $p < 0.05$ ). Bu ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamız sonucu, KKH'da  $sT_3$  değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, hastalık etkeni ve histopatolojik özelliklerine göre  $sT_3$  düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. PZ değerlerindeki hastalığa bağlı belirgin artışın,  $sT_3$  değerlerindeki azalma ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.

#### TARTIŞMA

Travma, sepsis, diabetes mellitus, cerrahi, uzun süren açık, ateşli hastalıklar gibi çok çeşitli nedenlerle tiroid hormonlarında değişiklikler meydana gelebilir (3,4). Bazen hastanede yatan hastalardaki tiroid hormonlarında oluşan bu değişiklikler altta yatan bir tiroid hastalığından mı, yoksa tiroid dışı bir hastalıktan mı

**Tablo 1.** KKH'lı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	KPH	KAH	SİROZ	KOH
Kadın	12	3	7	7
Erkek	20	13	7	-
Yaş Aralığı (Yıl)	20-71	21-64	22-65	23-67
Yaş Ortalaması (Yıl)	43.62 ± 2.5	43.37 ± 3.41	47.42 ± 14.7	44.12 ± 14.89
Hastalık Süresi (Yıl)	1-10	1-6	3-12	1/2 - 10
Hastalık Süre Ortalaması (Yıl)	3.40 ± 0.37	3.0 ± 0.37	7.17 ± 2.90	3.50 ± 2.17
Hepatit B	28	10	9	-
Hepatit C	4	4	2	-
Hepatit B+C	-	1	-	-
Kriptojenik	-	-	3	-

KKH : Kronik karaciğer hastalığı, KPH : Kronik persistan hepatit, KAH: Kronik aktif hepatit, KOH: Kronik otoimmün hepatit

**Tablo 2.** Kronik karaciğer hastalıkları ve kontrol grubu PZ ve sT<sub>3</sub> değerleri.

	KONTROL	KPH	KAH	KOH	SİROZ
PZ (sn)	13.48±1.2	13.86±1.60*	14.01±1.79*	14.37±2.4*	17.40±4.7*
sT <sub>3</sub> (pg/dl)	3.04±0.42	2.85±0.68**	2.33±0.21**	2.25±0.88**	2.19±0.82**

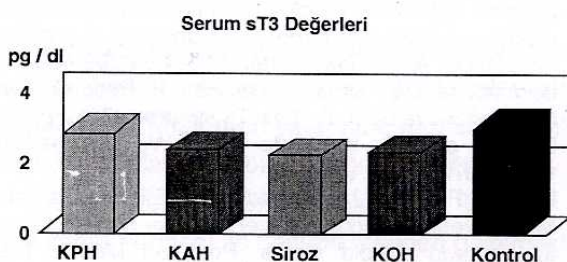
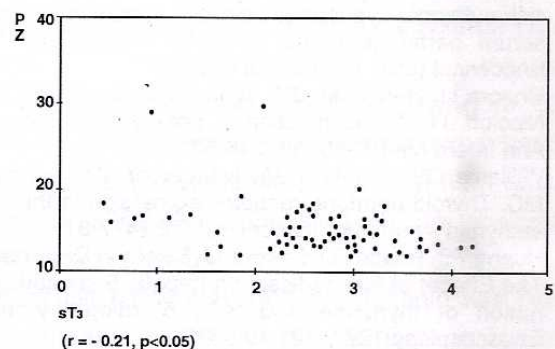
\* Kontrol grubuna göre p<0.05 \*\* Kontrol grubuna göre p<0.001

KPH: Kronik persistan hepatit, KAH: Kronik aktif hepatit, KOH: Kronik otoimmün hepatit,

PZ: Protrombin zamanı, sT<sub>3</sub> : Serbest T<sub>3</sub>.

**Tablo 3.** KPH ve KAH'de etyolojik nedenlere göre PZ ve sT<sub>3</sub> düzeyleri.

	KPBH	KPCH	KABH	KACH	p değeri
Vaka sayısı	28	4	10	4	
PZ (sn)	14.41±3.6	14.85±5.7	14.2±2.3	14.6±2.5	p>0.05
sT <sub>3</sub> (pg/dl)	2.82±0.72	2.96±0.65	2.27±1.04	2.52±0.59	p>0.05

**Şekil 1.** Hastalık etyolojilerine göre serum sT<sub>3</sub> değerleri**Şekil 2.** Serum sT<sub>3</sub> ile PZ arasındaki ilişki

kaynaklandığının bilinmesi problem oluşturur (4). Değişik hastalıklarda tiroid hormonlarında karşımıza çıkan bu değişikliklerin hastalık süresinden çok şiddeti ile ilgilidir (5,6). Düşük T<sub>3</sub> düzeyinin kötü prognozla birlikteliği bilinmektedir (4-6)

Tiroid dışı hastalıklarda nükleer T<sub>3</sub> reseptörlerinde artış meydana gelir. Bu artış TT<sub>3</sub> ve sT<sub>3</sub>'de azalma ile birliktedir. Williams ve arkadaşları kronik karaciğer hastalıklarında α ve β reseptörlerinde artış olduğunu ve bunun da muhtemelen azalmış hormon

düzeylerine bağlı olarak geliştiğini belirtmişlerdir (7).

Huang ve arkadaşları serbest radikallerin 5' -monodeiodinaz aktivitesi için gerekli olan tiol kofaktörünün yapımını lipid peroksidasyonunu artırarak engellediğini bildirmişlerdir (8). Kluetsch ve arkadaşları da farelerde serbest yağ asidi artışının T<sub>4</sub>'ün hücre tarafından tutulumunu ve T<sub>3</sub>'e dönüşümünü azalttığını gösterdiler (9). Spiegel ve arkadaşları protein ve enerjiden zengin gıda ile beslenen domuzlarda düşük T<sub>3</sub> sendromunun oluşmadığını yayınladılar (10). Ouchi ve arkadaşları cerrahiye verilecek sirozlu hastalarda total parantral nütrisyonla beslenenlerde oral yolla beslenenlere göre sT<sub>3</sub>'de düşme ve rT<sub>3</sub>'de yükselmenin daha hafif düzeyde olduğunu saptamışlar ve total parantral yolla beslenenlerde prognozu oral beslenenlere göre daha iyi bulmuşlardır (11).

Çalışmamızda KPH'de sT<sub>3</sub> normalin alt sınırında bulundu ve kronik persistan B hepatiti (KPBH) ile kronik persistan C hepatiti (KPCH) arasında fark gözlen-

medi. Benzer sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarda da bulunmuştur (12,13). Bu durum muhtemelen T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüştüren 5' -monodeiodinaz enzim aktivitesindeki azalma ile açıklanabilir (12-14). KAH ve KOH'de de sT<sub>3</sub>'de düşme sağlıklı kontrol gruplarından elde edilen sonuçlara göre anlamlı olarak belirgin bulundu (p<0,05). Sirozdaki düşme ise çok daha belirgin olup, KKH'de sT<sub>3</sub> düzeylerindeki azalma hastalık şiddeti ile paralel olarak belirgin olmaktadır (12,13). Genellikle daha düşük değerler daha da azalmış karaciğer kapasitesini gösterir. Yapılan çalışmalarda sT<sub>3</sub>'de düşme ile protrombin zamanında uzama arasında negatif güçlü bir ilişki bulunmuştur. (12,13,15,16). Burra ve arkadaşları (16), Shimada ve arkadaşları (13) ve Takahashi ve arkadaşlarının (12) KKH'da yaptıkları çalışmalarda da sT<sub>3</sub> düzeyleri ile PZ arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bu sonuçlara göre KKH'da sT<sub>3</sub> değerleri tıpkı PZ gibi karaciğer yetmezlik indeksi olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. In: Diseases of the Liver and Biliary System. 10<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Science; 1997: p.303-30.
2. Edward L. Krawaitt. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases: Antimicrobial therapy. Rochester. USA: Churchill Livingstone; 1996: p. 1153-9
3. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? N Engl J Med 1995; 333:1562-3.
4. John TN, Jonathan SL. Nonthyroidal illness In: Greenspan F, editor. Basic and clinical endocrinology. California: Appleton and Lange; 1991: p.357-65.
5. Docter R, Krening EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: Changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39: p. 499-518.
6. Chopra IJ, Hershman JM, Williams M, Partridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. Ann Intern Med 1983; 98: 946-57.
7. Williams GR, Franklyn JA, Neuberger JM, Sheppard MC. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid syndrome". Lancet 1989;2:1477-81.
8. Huang TS, Boado RJ, Chopra IJ, Solomon DH, Tecu N. The Effect of free radicals on hepatic 5'-monodeiodination of thyroxine and 3,3', 5' triiodothyronine. Endocrinology 1987; 121:498-503.
9. Kluetsch K, Hotze A, Rao GS. Analogous effects of serum lipids from patients with nonthyroidal illness and normal subjects on the uptake of thyroxine and its conversion to triiodothyronine by rat hepatocytes in culture. Clin Investig 1993;71:21-6.
10. Spiegel C, Bestetti G, Rossi G, Blum J.W. Normal circulating triiodothyronine concentrations are maintained despite severe hypothyroidism in growing pigs fed rapeseed presscake Meal. J Nutr. 1993; 123:1554-61.
11. Ouchi K, Matsubara S, Matsuno S. Effect of supplementary paraneural nutrition on thyroid hormone pattern in surgical patients with liver cirrhosis. Nutrition 1991;7:189-92.
12. Takahashi H, Yamada S. Studies on changes of thyroid hormones in various liver diseases: Usefulness of free thyroid hormones as liver function tests. Jpn J Med 1989;28:297-302.
13. Shimada T, Higashi K, Umedo T, Sato T. Thyroid functions in patients with various chronic liver disease. Endocrinol Jpn 1988;35:357-69.
14. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1994;89:399-403.
15. Bernardi M, De Palma R, Trevisani F, Peso O, Tame MR, Bellanova B, et al. "Low T<sub>3</sub> syndrome" in cirrhosis: Effects of beta-blockade. Am W Gastroenterol 1989;84:727-31.
16. Burra P, Franklyn JA, Ramsden DB, Elias E, Sheppard MC. Severity of alcoholic liver disease and markers of thyroid and steroid status. Postgrad Med J 1992; 68:804-10.