

KARACİĞER SİROZUNDA ORTALAMA ERİTROSİT HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atilla ÖKTEN, Ziyaettin DURAKOĞLU, Kadir DEMİR, Dinç DİNÇER,
Sabahattin KAYMAKOĞLU, Esen KASAPOĞLU, Fatih BEŞİŞİK,
Yılmaz ÇAKALOĞLU*

ÖZET

Kronik karaciğer hastalıklarında hematolojik parametrelerde değişiklikler sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, karaciğer sirozunun etiyojisi ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ortalama eritrosit hacmi (MCV) arasındaki ilişkileri araştırmaktır.

Karaciğer sirozu tanısı konmuş 358 vaka, alkole bağlı, alkol ve bir başka etiyojolojiye bağlı ve alkol dışı etiyojolojiye bağlı olan karaciğer sirozu olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Ortalama eritrosit hacmi ile Child-Pugh evrelemesi arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

MCV, Child C olan vakalarda, Child A ve B'ye göre, Child B olan vakalarda ise Child A'ya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Child A-B $p<0.001$, Child B-C $p<0.001$, Child A-C $p<0.0001$). Child-Pugh skoru ile ortalama eritrosit hacmi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.3$, $p<0.001$).

Makrositoz, alkol dışı etiyojolojiye bağlı karaciğer sirozu vakalarında da sık görülmektedir. Ortalama eritrosit hacmi, karaciğer fonksiyon bozukluğuna paralel olarak artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Siroz, ortalama eritrosit hacmi (MCV), Child-Pugh skor

SUMMARY

Evaluation of the mean corpuscular volume (mcv) in liver cirrhosis. Introduction and aim: In chronic liver diseases some changes in hematologic parameters are observed. The aim of this study is to investigate the relationship between MCV and aetiology as well as the severity of liver cirrhosis.

Our patients (n:358) were divided into three groups; cirrhosis due to alcohol (group I), alcohol associated with any other aetiological factors (group II) and any aetiological factor other than alcohol (group III). MCV values in each group were determined and compared. We also investigated the relationship between MCV values and the Child-Pugh's stage.

MCV values were found to be significantly higher in Child B than Child A and Child C than Child B (Child A-B $p<0.001$, Child B-C $p<0.001$, Child A-C $p<0.0001$). MCV values and Child-Pugh scores were found to have positive correlation and increased each other ($r=0.3$ $p<0.01$).

Macrocytosis is frequently encountered also in liver cirrhosis due to causes other than alcohol. MCV values increase parallel to hepatic dysfunction.

Key words: Cirrhosis, mean corpuscular volume (MCV), Child-Pugh score

GİRİŞ

Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları, organizmada pekçok sistemde olduğu gibi, hematolojik sistemde de belirgin değişikliklere neden olur. Kronik karaciğer hastalıklarında, hematolojik parametrelerde değişiklikler oldukça sık görülmektedir.

Kronik kan kaybına bağlı mikrositer tipte anemi, B₁₂ vitamini ve folat metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak makrositer anemi görülebilir. Bu iki tip aneminin karışımından dolayı eritrosit indeksleri normositer de olabilir. Ayrıca protein sentezindeki ve kolesterol metabolizmasındaki bozukluğa

Mecmuaya geldiği tarih: 20.07.2001

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul - XVI. Gastroenteroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

bağlı olarak olarak eritrositlerde çeşitli şekil bozuklukları meydana gelebilir (6,14).

Ülkemizde karaciğer sirozunun etyolojisinde viral hepatitlerin başlıca rol oynaması nedeniyle, eritrosit volümünde saptanacak değişiklikler daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızın amacı MCV'nin karaciğer sirozunun etiyolojisi ve ağırlığı ile olan ilişkilerini değerlendirmektir.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'nda 1990 ve 1999 yılları arasında takip ve tedavi edilen, karaciğer biyopsisi ve/veya laparoskopi ile karaciğer sirozu tanısı konulmuş 358 hasta alınmıştır. Alkole bağlı karaciğer sirozu tanısı, anamnezde 80 g/gün saf alkolün en az 10 yıl alınmış olması (3), karaciğer biyopsisi ve/veya laparoskopi ile tanının doğrulanmasına dayandırılmıştır. Laparoskopi için "Kari Storz KG, Tutlingen, West Germany" laparoskopları kullanılmıştır. Otoimmün kökenli karaciğer sirozu tanısı bunların yanında otoantikörlerin pozitifliği ile doğrulanmıştır. Viral etiyolojinin değerlendirilmesinde HBS Ag, anti-Delta total ve anti-HCV pozitifliğinin varlığı aranmıştır. Bu viral belirleyiciler için ocak-1990, eylül 1992 arası ELISA I, sonrasında ise ELISA II testleri kullanılmıştır. Wilson hastalığına bağlı karaciğer sirozu tanısında, Kayser-Fleischer halkası varlığı, seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri, karaciğer biyopsisi bulguları ve kuru karaciğer dokusunun 1 gramında 250 mikrogramın üzerinde bakır düzeyi saptanması kullanılmıştır (4,5). Klinik değerlendirme için Child sınıflandırmasının Pugh modifikasyonu kullanılmıştır (6).

Vakalarımız alkol (grup I), alkol ve diğer bir etiyolojik nedene bağlı (grup II) ve alkol dışı nedene bağlı (grup III) karaciğer sirozu vakaları olmak üzere üç grupta incelenerek MCV değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca

tüm gruplarda MCV değerleri ile karaciğer fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan Child-Pugh evrelemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

İstatistiki değerlendirmeler, SPSS programında, amaca uygun olarak student-t, ki-kare, regresyon-korelasyon testleri ve one way ANOVA metodu ile yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 48.94 ± 14.60 yıl (7-80 yıl) olup, erkek/kadın oranı 1.86 (233/125) olarak bulunmuştur. Vakaların etiyolojik dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda alkole bağlı karaciğer sirozu olan kadın hasta olmaması nedeniyle gruplar arasında cinsiyet açısından bir karşılaştırma yapılamamıştır. Alkole birlikte diğer bir nedene bağlı karaciğer sirozu olan vakalarımızdan sadece bir tanesi kadın idi.

Tablo 1. Vakaların etiyolojik dağılımı

Grup	n	MCV
Alkol	39	97.55±15.0
Alkol ve diğer bir etiyoloji		
Alkol + HCV	13	96.58 ± 12.11
Alkol + HBV	8	93.89 ± 8.91
Alkol + HBV + HCV	2	95.76 ± 11.35
Alkol dışı etiyoloji		
HBV	98	93.37 ± 10.30
HCV	67	92.60 ± 9.63
Kriptojenik	59	92.61 ± 10.82
HDV	31	91.86 ± 6.99
Otoimmün	8	89.82 ± 9.59
Wilson Hastalığı	5	91.68 ± 12.78
Primer Biliyer Siroz	4	99.58 ± 6.67
HBV+HCV	3	93.40 ± 1.21
Diğer	21	
TOPLAM	358	

Vakaları Child-Pugh sınıflamasına göre karaciğer disfonksiyonu açısından gruplandırduğumuzda, MCV değerlerinin gruplarda birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu saptanmış ($p<0.001$), çoklu karşılaştırma testlerinden (post hoc) Tukey HSD yöntemi uygulandığında MCV'nin, Child B'de Child A'dan, Child C'de ise Child B'den anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Child A-B $p<0.001$, Child B-C $p<0.001$, A-C $p<0.0001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Child-Pugh skorlamasına göre MCV değerleri

	n	MCV (Ort ± Sd) (fl)
Child A	93	88.80 ± 9.08
Child B	168	92.90 ± 10.37
Child C	97	97.05 ± 11.04

Ayrıca Child-Pugh skoru ile MCV değerleri arasındaki ilişki korelasyon testi (Spearman ve Pearson) ile araştırıldığında, her iki parametrenin birbirleri ile uyumlu olarak arttığı saptanmıştır ($r:0.3$ $p<0.01$).

Vakalarımız arasında alkole birlikte başka bir etiyolojik nedenin de bulunduğu hastalar olması nedeniyle, alkol (grup I), alkole birlikte diğer bir nedene bağlı (grup II) ve alkol dışı bir neden (grup III) olmak üzere üç grupta incelendi. Üç grup yaş ve geçirilmiş gastrointestinal kanama açısından benzer dağılım göstermekte idi. Sadece alkole bağlı karaciğer sirozu olan vakaların oranı %10,89 (n:39) iken, alkol ve eşlik eden bir başka etiyolojik faktörün de bulunduğu vakalar göz önüne alındığında bu oran %17,31 (n:62) olarak bulundu. MCV değerleri açısından one way ANOVA analizi ile gruplar arasında anlamlı derecede farklılık saptandı ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma testlerinden (post hoc) Tukey HSD yöntemi uygulandığında grup I'de MCV değerleri grup III'e göre anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p<0.01$), grup I-II ve grup II-III arasında MCV değerleri açısından fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Etiyolojiye göre MCV değerleri

Etiyoloji	n (%)	MCV (Ort ± Sd) (fl)
Grup I	39 (10.89)	97.55 ± 15.00
Grup II	23 (6.43)	95.91 ± 10.07
Grup III	296 (82.68)	92.13 ± 9.83

Gruplarda MCV değerleri 100 fl ve üzerinde (makrositoz) olan vakaların oranları karşılaştırıldığında; grup I (%48) ve grup II'de (%43), grup III'e (%22) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranlar saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.02$).

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığında hematolojik parametrelerde oldukça sık görülen değişiklikler ve bunların nedenleri yıllardır ilgi çekmekte ve üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

1974'de Wu ve ark. alkol dışı etiyolojiye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan gruba göre, alkolik hastalarda (Coulter sayıcı ile ölçülen MCV değerleri ile) MCV'nin daha yüksek bulunduğunu bildirdiler (18). Aynı yılda Unger ve Johnson rutin tarama ile, folat eksikliği, retikülositoz veya belirgin hepatik disfonksiyon olmadan alkoliklerde MCV düzeylerinin yükseldiğini saptadılar (15). Daha sonra birçok çalışma bu gözlemleri doğrulamıştır (2,3,10,11). Bizim çalışmamızda da MCV düzeyleri alkole bağlı karaciğer sirozu olan vakalarda, diğer nedenlere bağlı karaciğer sirozu olan vakalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar, alkolik bayanlarda erkeklerden daha yüksek MCV değerleri saptadılar (4,8,12). Çalışmamızda, alkole bağlı karaciğer sirozu olan bayan hasta olmaması nedeniyle bir karşılaştırma yapılamamıştır. Alkole birlikte diğer bir nedene bağlı karaciğer sirozu olan vakalarımızdan sadece bir tanesi bayan idi. Bu bulgu ülkemizde alkole

bağlı karaciğer sirozu olan vakalarda bayan oranının oldukça düşük olduğunu göstermesi açısından önemli bulunmuştur.

Vakalarımızı Child-Pugh sınıflamasına göre karaciğer disfonksiyonu açısından gruplandırdığımızda, giderek artan bir şekilde MCV oranlarının değiştiğini ve anlamlı şekilde artışın her bir grup için geçerli olduğu saptanmıştır. Bu durum karaciğer sirozu olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile makrositoz arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca, yapılan korelasyon testinde karaciğer sirozu olan hastalarda Child-Pugh skoru ile MCV değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmasında bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Bazı araştırmacılar, çalışmamızla uyumlu olarak MCV yüksekliğinin karaciğer disfonksiyonunun varlığı veya derecesi ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (10,15). Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte makrositozun karaciğerin fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile belirgin hale gelmesi, özellikle membran lipidleri ile ilgili sentez fonksiyon bozukluklarına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Kronik karaciğer hastalarında 2/3 oranına kadar makrositoz varlığı bildiren çalışmalar mevcuttur (9). Patogeneizde hafif derecede makrositler olan target hücrelerinin oluşumunda rol oynayan lesitin kolesterol açıl transferaz enziminin inhibisyonu ile hücre membranında biriken lesitin ve kolesterolün membran akışkanlığını değiştirmeden, membran yüzey alanını artırması ve hücrelerin osmotik lizise direnç kazanması sorumlu tutulmaktadır (5,11). Alkoliklerde görülen makrositozdan, alkolün kemik iliği üzerine olan toksik etkisi sorumlu tutulmuş, folik asid eksikliğinin de ilave faktör olduğu belirtilmiştir. Alkoliklerde periferik yaymada makrositler, oval şekilden çok yuvarlaktır ve nötrofil hipersegmentasyonu bulunmaz (1,4,10,11). Alkol alınması kesildikten sonra ilk haftalarda MCV değişikliği çok az olur, genellikle 1-4 hafta-

dan önce MCV değerleri normale dönmez (1,4,8,12).

Sonuç olarak; karaciğer sirozu olan hastalarda hematolojik parametrelerdeki değişikliklere oldukça sık rastlandığını, bunların içinde makrositozun sık görülen önemli bir bulgu olduğunu, MCV düzeylerinin karaciğer disfonksiyonuna paralel olarak artış gösterdiğini belirtmek gerekir. Ayrıca, alkole bağlı karaciğer sirozu olan vakalarda MCV düzeylerinin GGT düzeyleri gibi takipte kullanılması gerektiği ve bu hastalara folik asid desteğinin yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Makrositozun, alkol dışı etiyojije bağlı karaciğer sirozu vakalarının yaklaşık 1/4'ünde görülen bir bulgu olduğunu da vurgulamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alling C, Gustavsson L, Kristensson-Aas A, Wallerstedt S: Changes in fatty acid composition of major glycerophospholipids in erythrocyte membranes from chronic alcoholics during withdrawal. *Scand J Clin Lab Invest* 44: 283 (1974).
2. Chalmers DM, Chanarin I, MacDermott S, Levi AJ: Sex-related differences in the haematological effects of excessive alcohol consumption. *J Clin Pathol* 33: 3 (1980).
3. Chanarin I: Haemopoiesis and alcohol. *Br Med Bull* 38: 81 (1982).
4. Clemens MR, Kessler W, Schied HW, Schupmann A, Waller HD: Plasma and red cell lipids in alcoholics with macrocytosis. *Clin Chim Acta* 156: 321 (1986).
5. Cooper RA: Hemolytic syndromes and red cell membrane abnormalities in liver disease. *Semin Hematol* 17: 103 (1980).
6. Dzik WH, Jenkins RL: Renal failure from ABO hemolysis due to anti-A of graft origin following liver transplantation. *Transfusion* 27: 550 (1987).
7. Friedman LS, Maddrey WC: Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 71: 453 (1987).
8. Hines JD, Cowan DH: Anemia in alcoholism. In: Dimitrov NV, Nodine JH (Eds): *Drugs and Hematologic Reactions*. New York, Grune & Stratton, 141 (1974).
9. Lelbach WK: Cirrhosis in the alcoholic and the relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 5: 252 (1974).
10. Lindenbaum J: Hematologic complications of alcohol abuse. *Semin Liver Dis* 7: 169 (1987).
11. Lindenbaum J: Folate and B12 vitamin deficiencies in alcoholism. *Semin Hematol* 17: 119 (1980).
12. Lindenbaum J: Drug-induced folate deficiency and the hematologic effects of alcohol. Lindenbaum J (Ed): *Nutrition in Hematology*. New York, Churchill Livingstone, 33 (1983).

13. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J: The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease: methods in pathology. *Am J Clin Pathol* 102: 443 (1994).
14. Owen JS, Brown DJC, Harry DS, McIntyre N, Beaven GH, Isenberg H, Gratzel WB: Erythrocyte echinocytosis in liver disease. Role of abnormal plasma high density lipoproteins. *J Clin Invest* 76: 2275 (1985).
15. Unger KW, Johnson D: Red blood cell mean corpuscular volume. A potential indicator of alcohol usage in a working population. *Am J Med Sci* 267: 218 (1974).
16. Walshe JM: Copper: not too little, not too much, but just right. *J RCP* 29: 280 (1995).
17. Werre JM, Helleman PW, Verloop MC, De Gier J: Causes of macroplania of erythrocytes in diseases of the liver and biliary tract with special reference to leptocytosis. *Br J Haematol* 19: 223 (1970).
18. Wu A, Chanarin I, Levi AJ: Macrocytosis of chronic alcoholism. *Lancet* 1: 829 (1974).