

SİROZLU HASTALARDA PROTROMBİN ZAMANI ÜZERİNE K1 VİTAMİNİNİN TESİRİ

Dr. Gürsel TÖMERDEM (*)

Protrombin zamanı yüksek olan 20 sirozlu hastaya 10 gün 50 mgr. K1 vitamini intramusküler yapıldı. 8 vakada protrombin zamanı daha uzadı, 5 vakada aynı kaldı, 7 vakada protrombin zamanı biraz düzeldi. Bu vakalarda siroz'a bağlı malabsorbsiyon sendromu veya safra obstrüksiyonuna bağlı barsağa kafi safra akması olabileceği düşünüldü ve protrombin zamanındaki düzelme bu şekilde izah edildi.

Kontrol gurubu olan karaciğer parankim bozukluğu olmayan 10 vakanın; 5 tanesinde protrombin zamanı normaldi. Bir değişiklik olmadı, 5 tanesinde protrombin zamanı yüksekti, normale döndü. Bu vakaları K vitamini yetersizliğine bağlı protrombin zamanı uzaması olarak kabul ettik. Takip edilen 7 vakanın karaciğer fonksiyonlarının değişmemiş olduğunu müşahade ettik. Bu durum bize 50 mgr. K1 vitamininin karaciğer üzerine 10 günlük kısa süre içinde toksik tesir yapmadığını gösterir.

Klinikte sirozlu hastalarda uzamış protrombin zamanını normale indirmek için çalışmaktayız. Karaciğer iğne biopsisi, shunt ameliyatı ancak normale yakın protrombin zamanında yapılabilmektedir ve bu koagulasyon bozuklukları purpura ve mucozal kanamalara sebep olmaktadır.

Protrombin (faktör II) 62 700 molekuler ağırlığında bir qlikoproteindir ve 18 amino-asit ihtiva eder. Bünyesinde %65 karbonhidrat (hexose) ve ilave olarak glucosmanie ve neumraminic aist ihtiva eder. Kanda ortalama %20 mgr. konsantrasyonda bulunur ve serumda kaybolur. Saf-

laştırılmış protrombin oldukça kabildir. Protrombin imali karaciğerde bilinmeyen bir precursor altında K vitamini tesiri ile olur (1). Pool ve Robinson (2) küçük bir miktar protrombin sentezini deney sıçanlarındaki karaciğer dilimlerinde göstermişlerdir.

Hepato-selüler bozuklukta K vitaminini hasta karaciğer prothrombin sentezinde utilize edememektedir. Karaciğer hücreleri bozuktur. Bütün uygun maddeler olmasına rağmen prothrombin sentez etmeye muktedir olamaz.

Bu çalışmada bir gurup prothrombin zamanı uzamış sirozlu hastada 50 mgr. K₁ vitamini 10 gün vererek, sirozlu hastalarda K₁ vitamininin prothrombin zamanına olan tesiri incelendi.

Diğer taraftan karaciğer parakim bozukluğu olmayan ve protrombin zamanı normal ve normale yakın bir gurup hasta üzerinde de 10 gün 50 mgr. I-M yapılan K₁ vitamininin protrombin zamanı ve bu 10 günlük kısa süre içinde karaciğer parankimi üzerine tesiri eleştirildi.

Elde ettiğimiz neticeleri dünya tıp literatürü ile değerlendirdik. Böylece protrombin zamanı uzamış, sirozlu hastalarda 50 mgr. K₁ vitamininin protrombin zamanı üzerindeki tesiri hakkında neticeler çıkarmaya çalıştık.

METOD VE MATERYEL

30 vaka araştırıldı. 10 tanesi kontrolde, karaciğer hastalığı yoktu. 20 sirozlu hastada teşhis, klinik ve karaciğer fonksiyon testlerine bakı-

larak kondu. İki vakada hepatik koma mevcuttu. Önce protrom bir zamanı olmadı. Müteakiben 50 mgr. K₁ vitaminli I-M yapıldı. 10 gün 1-3 günde bir prothrombin zamanı tayin edildi.

10 vaka karaciğer parankim bozukluğu mevcut değil. Teşhis klinik ve karaciğer fonksiyonu testlerine bakılarak kondu. Bu hastalar kontrol gurubu olarak alındı ve 50 mgr. K₁ vitamininin I-M tatbikinin protrombin zamanı ve karaciğer parankimi üzerine bu kısa süre içindeki tesiri incelendi.

Biz bu çalışmamızda protrombin zamanını quick metodu ile ölçtük.

Teknik: 0,2 ml sodium oksalat üzerine 1,8 cc kan alınır ve bu tüp 3000 devirli santrifüjde 5 dk santrifüje edilir. Üstte kalan plazmadan 0,1 ml alınır ve temiz bir tüpe konur. Üzerine 0.1 ml thromboplastin ilâve edilir. 1,5 dak 37° lik benmaride enkübe edilir. Sonra bunun üstüne 0.25 lik cacl₂ den 0.1 ml koyup kronometreyi çalıştırırız. Bu esnada tüpü vertikal-horizantal pozisyonlarda hareket ettiririz. Pıhtılaşmanın başladığı an kronometreyi durdururuz. Arada geçen saniye protrombin zamanını verir.

Biz prothrombin zamanını kontrol şahısla beraber yapmaktayız. Hiçbir koagulasyon faktör bozukluğu olmadığına inandığımız normal bir şahısta protrombin zamanını ölçeriz. Kontrol için 11-16 saniye protrombin zamanı tatminkârdır (1).

B U L G U L A R

Karaciğer sirozu olan 1-VII nolu vakalarda 50 mgr K₁ vitamini (2 metil - 1,4 naftahidrokinola deasetat) tatbikinden sonra 10 gün ilk 6 vakada protrombin zamanı uzadı. I-II-III ve VIII vakada 4-5 günlük protrombin zamanı da uzamıştı. VIII - IX - X XVIII vakada protrombin zamanı aynı kaldı. XI-XVII nolu vakalarda 10 gün protrombin zamanı bir miktar düzeldi. XX. vakada ise protrombin zamanı aynı kaldı. Tablo : 1.

Karaciğer parankim bozukluğu olmayan X vakanın ilk V inde protrombin zamanı normaldi. 10 gün bir değişiklik olmadı. VI -X vakalarda protrombin zamanı başlangıçta yüksekti. 10 gün VI -XI -X vakalarda protrombin seviyesi normale döndü. VII VIII vakalarda ise normale yaklaşan değerlere ulaştı. Tablo: II.

Bu vakaların 3 tanesi hariç 7 tanesinde, karaciğer fonksiyon testleri takip edildi. 10 günlük bu kısa süre içinde fonksiyonlarda bir bozukluk olmadı. Tablo :III.

T A R T İ Ş M A

Bu çalışma gösterdi ki: sirozlu hastalarda, yüksek doz K₁ vitamini 50 mgr. İ.M. tatbiki protrombin zamanı üzerine çeşitli tesirler yapmaktadır. 8 vakamızda protrombin zamanı daha uzamıştı. Bu durum şu şekilde izah edilmektedir.

- 1- Bu madde karaciğere toksik tesir eder,
- 2- Karaciğerde devamlı bir degenerasyon vardır,
- 3- Karaciğer fonksiyonları maksimum kapasitede çalışmaktadır. Bu sebepten K vitamini cevap veremez. (8).

Yüksek doz K vitamini, tatbiki tecrübi hayvanlarında (8) anemi, pe-teşial kanamalar, aplastik anemi, albuminüri, porfiria, muhtelif organlarda focal hemorajiler yapar. Prematüre bebeklerde (11) yüksek doz suda eriyen K vitamini analogları hemolitik anemi ve kernicterus yapmıştır. Beamish ve Storrie 8 50 mgr. Phytionadione İ.V. verdikten sonra ciddi hemolitik reaksiyon görmüşlerdir. Biz astalarımızda 50 mgr K₁ vitamininin yukarıda bahsedilen komplikasyonlarını görmedik.

5 vakamızda tedavi sonucunda bir değişiklik olmadı. Yedi vakamızda nisbi bir iyileşme vardı.

Peter A. Douvres (7) dokuz sirozlu vakada günde 50 mgr. Phytionadione yapmıştı. Bunlarda protrombin zamanında hafif bir iyileşme görüldü.

N. Unger ve Shepard Shapiro (9) protrombin zamanını bir kara ciğer fonksiyon testi olarak kullanmışlardır. 57 sirozlu hastaya K vitamini yapmışlar ve uzun olan protrombin zamanı düzelmemiştir. Buna pozitif test demişlerdir. K vitamini tolerans testinin hepatik patolojide en ufak bir bozukluğu tesbit edecek kadar hassas olduğunu göstermişlerdir. Bu test yalnız başına karaciğer hastalığının mevcut olup olmadığını göstermez. Bu test klinik muayene ve karaciğer durumunu ortaya koyacak diğer testlerle birlikte yapılarak mütalaa edilmelidir.

Steigmen ve Keneth (8) sirozlu hastalara K vit vermişler. Bunların bir kısmında da protrombin zamanı uzamıştır. Bu netice Unger ve Shapironun iflas teorisini desteklemektedir.

Protrombin zamanı yüksek olan 28 sirozlu hastada Fredirich J. Pohle(7)

TABLO. I.
SİROZLU HASTALAR

VAKA	Başlangıç protrombin zamanı		50 mg/l. K1 vitamini tatbikinden sonraki protrombin zamanı		4-5. gün		7-8 gün		10 gün	
	N	H	N	H	N	H	N	H	N	H
1	N H	13 22	N H	13 43	N H	13 14	N H	13 28	N H	13 28
2	N H	12 15	N H	13 17	-	-	-	-	N H	13 24
3	N H	13 23	N H	13 20	-	-	-	-	N H	13 24
4	N H	13 20	-	-	N H	13 25	N H	13 24	N H	13 24
5	N H	13 13	-	-	N H	13 15	N H	13 17	N H	13 17
6	N H	12 26	-	-	N H	12 32	N H	18 44	N H	18 44
7	N H	13 43	N H	13 60	-	-	-	-	-	-
8	N H	13 16	N H	13 14	N H	13 16	-	-	-	-
9	N H	12 18	N H	14 20	-	-	-	-	-	-
10	N H	13 25	N H	13 16	N H	13 25	N H	13 25	N H	13 25
11	N N	13 19	N H	13 14	N H	13 14	N H	13 15	N H	13 15
12	N H	14 23	N H	14 25	N H	12 25	N H	14 21	N H	14 21
13	N H	13 25	N H	13 28	-	-	N H	13 24	N H	13 24
14	N H	13 69	N H	13 22	N H	13 20	N H	13 19	N H	13 19
15	N H	18 30	-	-	N H	13 20	N H	13 21	N H	13 21
16	N H	13 29	N H	13 32	N H	13 32	N H	13 26	N H	13 26
17	N H	12 25	-	-	N H	12 16	-	-	-	-
18	N H	13 29	N H	13 23	N H	13 33	N H	13 28	N H	13 28
19	N H	13 18	N H	13 23	-	-	N H	18 21	N H	18 21
20	N H	13 22	N H	13 22	N H	13 16	N H	13 22	N H	13 22

TABLO. II
KARACİĞER PARANKİM BOZUKLUĞU OLMAYAN HASTALAR

VAKA	Başlangıç protrombin zamanı		50 mgI. K1 vitamini tatbikinden sonraki protrombin zamanı					
			4-5 gün		7-8 gün		10 gün	
1	N	13	N	13	N	13		
	H	15	H	15	H	15		
2	N	13	N	13	N	13	N	13
	H	15	H	15	H	15	H	15
3	N	13			N	13		
	H	13			H	13		
4	N	13	N	13	N	13	N	12
	H	13	H	18	H	22	H	14
5	N	13	N	13	N	13	N	13
	H	16	H	24	H	27	H	16
6	N	13	N	13	N	14	N	14
	H	20	H	52	H	19	H	16
7	N	13	N	14	-		N	13
	H	22	H	13			H	19
8	N	13	N	13	-		N	13
	H	60	H	22			H	19
9	N	13	N	13	-		N	13
	H	23	H	21			H	15,5
10	N	17	N	13	N	13	N	13
	H	24	H	14,5	H	16	H	15

KARACİĞER PARANKİM BOZUKLUĞU OLMAYAN 10 HASTANIN BAŞLANGIÇ KARACİĞER FONKSİYONU TESTLERİ VE 50 mgr. K₁ VİTAMİNİ 1. M YAPILDIKTAN SONRA 10. GÜNKÜ KARACİĞER FONKSİYONU TESTLERİ

Başlangıç Karaciğer Fonksiyon Testleri		10. Gün Karaciğer Fonksiyon Testleri												
VAKA	Kan Alkalen prot. fosfat	Biliru- fosfat	S.G.O.T rubin	SGPT	Tymol	CCF	Koles- terol	BSP	Kan Alkalen Bili- terol	SGOT	SGPT	Tymol	CCF	Koles terol
I	T.8,2	T 0,6							T 8,1	T0,6				
	A, 5	2,8	D 0,3	30	-	1,3	-	T 188	A 4,9	2,3	D0,3	36	-	1
	G.3,2		I 0,3						G 3,2	I 0,3				T.142
II	T.7,3	T 0,6							T. 7,3	2,7	T0,6			
	A.4,8	D 0,3	24	18	0,5	-	T 176	-	A. 5	D0,3	29	18	0,8	-
	G.2,5	I 0,3							G. 2,3	I 0,3				204
III	T.7,5	3,9	T 0,6	12	12	1	-	T 302						
	A 5,7		D 0,3											
	G. 1,8		I 0,3											
IV	T 6,3	T 0,7						T 136	9	T 6,2	T 0,3			T 108
	A 2,3	2,7	D 0,3	24	-	0,4	-	S 48	A 3,5	1	D 0,2	24	-	0,8
	G 4	I 0,4						E 88	G 2,7	I 0,1				S 30
														E 78
V	T 6							T 136						
	A 3,6	1,4	-	34	-	0,5	-	E 36	-	-	-	-	-	-
	G 2,4							S 46						
VI	T 7,7	T 1,1						T 7,3	T 1,3					
	A 5,2	2,8	D 0,6	34	18	2,2	-	-	A 4,5	3,5	S 0,9	34	22	-
	G 2,3	I 0,4							G 2,8	0,4				-
VII	T 7	T 0,5												
	A 5,7	2,5	D 0,2	30	-	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-
	G 1,3	I 0,3												-
VIII	T 6,6	0,8						T 203	29	T 6,5				T 205
	D 4,4			12	-	1	-	S 68	A 3,8	1,1	-	14	-	0,8
	I 2,2							E 135	G 2,7					S 40
IX	T 8,1							T 188	1,49	T 7,5				T.185
	A 4,4	3,8	-	19	-	-	-	E 83	A 5	-	-	18	-	-
	G 3,7							S 85	G 2,5					E. 82
X	T 6,4	2,7	-	20	6	1,5	-	T 154	-	T 6,3	2,8	T 0,6	24	8
	A 3,5							A 4	D 0,3					2,2
	G 2,9							G 2,3	I 0,3					-

K vitamini tesirini araştırdı. Bu hastalarda obstrüktif sarılık vardı. Üçüncü günden itibaren tedricen düzelme oldu ve dokuzuncu gün protrombin zamanı normale döndü.

18 sirozlu vakada, K vitamini tabikinden sonra yüksek olan protrombin zamanı normale dönmedi.

Bu hastalara 14-29 gün K vitamini verilir.iřti.

Gordon Mindrum (5) M.P. sirozlu hastalara 50 mgr. İ.V. Mepnyton vermişti. Protrombin zamanında pek az veya hiç düzelme olmadı.

Bizim çalışmalarımızda kontrol gurubu olarak aldığımız karaciğer parankim bozukluğu olmayan 10 vakada 50 mgr. K vitamini protrombin zamanı üzerine menfi bir tesir yapmadı ve karaciğer fonksiyon testleri de 10 gün içinde bir değişlik göstermedi. Bu netice bize 50 mgr. K₁ vitamininin karaciğer üzerine 10 günlük kısa süre içinde toksik bir tesir yapmadığını gösterir.

SUMMARY

1.M.Vit.K was administered to 20 cases of cirrhosis of liver that their prothrombine time were prolonged. In 8 patients the protrombin times became longer It did not change in 5 patients. In 7 patients the prothrombine times were improved. It was thought in this patients (categori c) that the bile drainage to the intestine might be inadequate so the vit K absorbtion was diminished; or malabsorbision due to cirrhosis of liver might be another

cause in that cases the improvement of prothrombin time can be explained in this manner.

10 cases with normal prothrombine times were taken as a control In 5 cases the prothrombine time was normal and no change ocured. In 5 patients the protrombine time was at the upper limit of normal and returned to normal. We thought that some what prologed porthrombine times in these 5 cases were caused by vit K depletion. The results showed that hepatic fuctions of 7 patients did not change any. This may mean that 50 mgr. K₁ vit had not had any toxic effect on the Liver for the duration of ten days.

REFERANSLAR

- 1- Wintrobe, Maxwell M.D.M. Ph. D. Dsc. (Hon). cilincal. Hematoloęy fifth Edition. Copright by lea Febiger 1961
- 2- Bockus Henr L. M. D. Gastroenterology, Volume III. Second edition W.B. Saunders. Company 1965, Page 235, 114 142, 213, 253.
- 3- By Schiff leon M.D.Ph. D. Diseases of the Liver. Page 160, 161 120 626, 248, 863.
- 4- Schwartz, Hartz, Robbins WH. 100 SCH. 1961. Hematology in Pracice
- 5- By Gordon Mindrum, M.D. and glueck Helen I. FACP. Plasma Prothrombin in Liver disease. It's clinical and Prognostic significance. Ann. Int. Med. 50: 1370, 1959

- 6- By Pohle. Frederick J. and Stewart John K. Observations on the plasma prothrombin and the effects of vitamin K in patients with Liver or biliary tract disease. *J. clin Invest.* 19:365, 950.
- 7- Douvres. Peter A.M.D. Effect of high Paranteral doses of vitamin K. Analogs and serum albumin on the Prothrombin level and Liver function in Alcoholic cirrhosis. *Amer. J. Dig. Dis.* 10: 635, Jul 1965.
- 8- Frederick Steigman and Coher Kenneth. M.D. Chicago vitamin K and hypoprothrombinemia of the liver disease. *Geriatrics* October 1960, P: 700 vol. 15.
- 9- By Unger Poul N. and Shapiono Shepard. With the technical assistance of schwalb shirley. The prothrombin response to paranteral and administration of large doses of vitamin K in subjects with normal function test. and in cases Liver disease. Standardized test of estimation of hepatic function. *J. J. clin investigation* 27:39, 1948.
- 10- Smith A. Marshall Jr. M.D, and Juster R. Philip and R.M. Philadelphia. Toxicity of vitamin K induced hypoprothrombinemia and altered liver function. *J. A. M. A.* 173: 532, 660.
- 11- By Dygque Holger V., Sondergaard Ebbe and Dam Henrik Effect of synkavit and vikastab on bilirubin and plasma prothrombin *Acta Petiatrica*, 41: 165 168. March 1962.
- 12- Stewart J.D. Prothrombin deficiency and the effect of vitamin K in obstructive Jaundice and biliary fistula *Ann. Surg.* 1939, 109, 588.
- 13- Stein H.B. the «prothrombin response to vitamin K test» in the differentiation between intra-hepatic and extra-hepatic Jaundice, *South African. J.M.Sc.* 9: 111, 1944.
- 14- Lord. J.W.Jr. and Andrus, W. Dew: Differentiation intra hepatic and extrahepatic jaundice, response of plasma prothrombin to intramuscular injection of menatione *Arch. Int. Med.* 68: 199, 1941.
- 15- Owren P.A. Diagnostic and Prognostic Significance of Plasma Prothrombin and Factor V. Levels in parenchmatosis hepatic and obstructive jaundice. *Scandinav J. Clin, Lab. Invest* 1: 131, 1949.
- 16- Brinkhous. K. V. Plasma prothrombin vitamin K *Medicine* 19: 329 1940
- 17- Moliter.H. and H.J. Robinson: Oral and parenteral toxicity of vitamin K₁ phthiocal and 2. Methyl 1,4. Napthhoquinone, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med* 43:125. 1940.
- 18- Letters to the editor. *Lancet.* 1: 609, 89, 1955.
- 19- Moliter. H and Robinson H.J. oral and Paranterol toxicity of vitamin K₁. Phthiocal, and 2 methyl 1,4 Napthoquinone. *proc-Soc Exper. Biol Med.* 43: 125 -128. Jan. 1940

- 20- Stegmann. F. Schrofter. H. Yiots Z.D. and Pamukçu F, Vitamin K Therapy in Liver disease. Need for reevaluation. A.J. Gastroenterol 31: 369-375 April 1959.
- 21- Smith J.J IVY. A.C. and fosfer PH. K. Pharmacology of two water soluble vitamin K-like substances. J. Lab. clin Med. 28: 1667, 1953.
- 22- Rapaport S. I-Ances, BS Mikkleren. S. and goodman J.R. Plasma clottin factors in chronic hepatocellular disease. New England. J. Med. 263: 278, 1960