

Klinik Araştırma

Karaciğer Sirozlu Hastalarda Trombosit Fonksiyon Testlerinden Pfa-200 Testinin (Kollagen-Adp ve Kollagen-Epinefrin) Prognoz Skorları ile İlişkisi

Faruk ELYİĞİT^{1,a}, Harun AKAR¹, Mustafa YILDIRIM¹, Fatma Demet ARSLAN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı etiyolojiden bağımsız olarak, karaciğer sirozu gelişmiş hastalarda Platelet Function Analyzer-200 (PFA-200) testinin Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları ile ilişkisini incelemek ve tek başına PFA-200 testinin prognoz göstergesi olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında kliniğimizde yatan farklı evrelerde karaciğer sirozu tanılı 50 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları hesaplandı ve bu prognoz skorlarına göre gruplara ayrıldı. PFA-200 ile ölçülen Kollajen/ADP (Kol/ADP) ve Kollajen/Epinefrin (Kol-Epi) değerleri ile prognoz skorları arasındaki korelasyon incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama PFA Kol/ADP süresi 173,44±81.79 sn olup, %38'i (n=19) normal, %62'si (n=31) yüksek kapanma süresine sahipti. Hastaların ortalama PFA Kol/Epi süresi 181,06±68,81 sn olup, %46'sı (n=23) normal, %54'ü (n=27) yüksekti. Kapanma süreleri ile trombosit düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; kapanma süresi yüksek olanlarda trombosit düzeyleri daha düşük saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Child-Pugh A, B, C gruplarının kapanma süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde MELD ve Na-MELD skorlarına göre hafif, orta ve yüksek olarak sınıflandırılan gruplar arasında da anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Kol/ADP ve Kol-Epi testlerinin karaciğer sirozlu hastalarda mortalite ve prognoz göstergesi olarak kullanılmasının klinik faydası tespit edilmedi.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer Sirozu, Pfa-200, Prognoz.

ABSTRACT

Relationship Between Platelet Function Tests Pfa-200 Test (Collagen-Adp and Collagen-Epinephrine) and Prognosis Scores in Patients with Liver Cirrhosis

Objective: The aim of this study was to examine the relationship between Platelet Function Analyzer-200 (PFA-200) test and Child-Pugh, MELD and Na-MELD scores in patients with liver cirrhosis, regardless of etiology, and to investigate the usability of PFA-200 test alone as a prognostic indicator.

Material and Method: Fifty patients with liver cirrhosis at different stages who were hospitalized in our clinic between August 2016 and January 2017 were included in this study. Child-Pugh, MELD and Na-MELD scores of the patients were calculated and divided into groups according to these prognostic scores. The correlation between Collagen/ADP (Chol/ADP) and Collagen/Epinephrine (Col-Epi) values measured with PFA-200 and prognostic scores was examined.

Results: The mean PFA Col/ADP time of the patients was 173.44±81.79 seconds, 38% (n=19) had normal and 62% (n=31) had high closure time. The mean PFA Col/Epi time of the patients was 181.06±68.81 seconds, 46% (n=23) had normal and 54% (n=27) had high. When the relationship between closure times and platelet levels was examined; platelet levels were found to be lower in those with high closure times, but this difference was not statistically significant. No significant difference was found when the closure times of Child-Pugh A, B, C groups were compared. Similarly, there was no significant difference between the groups classified as mild, moderate, and high according to MELD and Na-MELD scores.

Conclusion: The clinical benefit of using Col/ADP and Col-Epi tests as mortality and prognosis indicators in patients with liver cirrhosis was not determined.

Keywords: Liver Cirrhosis, PFA-200, Prognosis.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kılıç A, Özçetin M. Karaciğer Sirozlu Hastalarda Trombosit Fonksiyon Testlerinden Pfa-200 Testinin (Kollagen-Adp ve Kollagen-Epinefrin) Prognoz Skorları ile İlişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2025; 30(3): 156-159.

How to cite this article: Kilic A, Ozcetin M. Relationship Between Platelet Function Tests Pfa-200 Test (Collagen-Adp and Collagen-Epinephrine) and Prognosis Scores in Patients with Liver Cirrhosis. Fırat Med J 2025; 30(3): 156-159.

ORCID IDs: F.E. 0000-0002-0820-5284, H.A. 0000-0002-0936-8691, M.Y. 0000-0003-4080-2465, F.D.A. 0000-0003-0766-0303.

Karaciğer sirozu, tüm kronik karaciğer hastalıklarının uzun seyri sonucu hepatik parankimal doku kaybı ve bağ dokusunun artmasıyla karakterize, mortalitenin önemli ölçüde arttığı hastalıktır. Portal hipertansiyon,

asit, hiponatremi, varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonları yaygındır. Çoğu hasta için tek küratif tedavi karaciğer naklidir (1, 2).

^aYazışma Adresi: Faruk ELYİĞİT, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel: 0232 469 6969

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2023

Karaciğer sirozunun prognozunu belirlenmesi hastanın sağ kalım süresinin ve nakil zamanının tahmin edilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla Child-Pugh, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ve Na-MELD gibi bazı evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Child-Pugh skorlaması sirozlu hastalarda prognozu tahmin etmede değerli bir araçtır ve yüksek duyarlılığı, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Dezavantajı ise kullanılan bazı parametrelerin subjektif olması ve her birinin eşit olarak değerlendirilmesidir. Günümüzde kısa dönem mortaliteyi değerlendirmek için kullanılan en iyi parametre serum kreatinin, bilirubin ve INR (International Normalized Rate) sonuçlarına dayanan MELD skorudur. Birçok ülkede donör karaciğerinin tahsisi için MELD skoru kullanılmaktadır (2). Skora serum sodyumunun eklenmesi MELD skorunun (Na-MELD) prognostik doğruluğunu artırmıştır. Na-MELD, asitli hastalarda MELD'den bir adım öndedir. Platelet Function Analyzer-200 testi ise, kanama süresini ölçerek primer hemostazın değerlendirilmesi için optimal bir tarama testidir. PFA-100'un yeni bir versiyonudur. Günümüzde hemostaz bozukluklarının ayırıcı tanısında veya anti-trombosit tedavinin takibinde kullanılmaktadır (3, 4). Bu çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda bu testi kullanarak primer hemostazı prognoz skorlarıyla karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alınarak Ağustos 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında kliniğimizde yatan farklı evrelerde karaciğer sirozu olan 50 hasta dahil edildi. Bu araştırma için örnekleme alınması gereken katılımcı sayısı, yapılacak istatistiksel analizler göz önünde bulundurularak G-Power programı ile hesaplanmış (etki boyutu: 0,44, alfa değeri:0,05, çalışmanın gücü: 0,80) ve 50 katılımcı olarak belirlenmiştir. Çalışmaya hematokrit düzeyi %25'in üzerinde olan, trombosit yıkım bulgusu olmayan (yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) vb.) ve kanama diyatezine neden olabilecek ilaç (antikoagülan, antiagregan vb.) kullanmayan hastalar dahil edildi. Yaş, cinsiyet, asit varlığı ve yokluğu, ensefalopati varlığı ve yokluğu kaydedildi. Asit yokluğu 1 puan, minimal asit varlığı (tedavi ile kontrol altına alınabilen) 2 puan, masif asit varlığı (tedavi ile kontrol edilemeyen) 3 puan olarak değerlendirildi. Ensefalopati yokluğu 1 puan, evre 1-2 ensefalopati varlığı 2 puan, evre 3-4 ensefalopati varlığı ise 3 puan olarak değerlendirildi ve bu değerler Child-Pugh skoruna yansıtıldı. MELD skoru için INR, total bilirubin, kreatinin ve Na-MELD skoru için kan sodyumu kaydedildi. Yine trombosit düzeyleri ve PFA-200 ile 4 saat içinde ölçülen Kollajen/ADP (Kol/ADP) ve Kollajen/Epinefrin (Kol-Epi) değerleri kaydedildi.

PFA-200: Analiz için tek kullanımlık kartuşlar mevcuttur, her test için 800 µl kan örneği yeterlidir, 4-8

dakikada sonuç alınır. Kan örnekleri %3,8 (0,129 mol/L) veya %3,2 (0,105 mol/L) trisodyum sitrat içeren, oda sıcaklığında saklanabilen ve en geç 4 saat içinde çalışmaya uygun tüplere alınır. Sisteme Kol/Epinefrin, Kol/ADP veya P2Y (ADP reseptörü) kaplı bir membran yerleştirilir. Sitratlı tüp içerisine alınan kan örneği negatif basınçla kılcal sisteme aspire edilir ve membran üzerindeki mikroskobik açıklıktan (147 µm) geçirilir. Trombosit aktivatörlerinin varlığında, delik üzerinde trombosit yapışması ve agregasyonu meydana gelir, membrandaki bu açıklığın üzerinde bir trombosit tıkaçı oluşur. Testin başlangıcından trombosit tıkaçının oluşmasına kadar geçen süre "Kapanma Süresi (KS)" olarak kaydedilir. Kapanma süresi, analiz edilen tam kan örneğindeki trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir (Normal aralıklar: Kol/Epi için 85-157 saniye, Kol/ADP için 65-125 saniye) (3, 5).

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk 'Kolmogorof-Smirnov veya Shapiro-Wilk' testi ile değerlendirildi. Ölçülebilen ve normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde, verilerin dağılımlarına göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde p < 0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 61,02±10,99 (min-max: 35-86), %56'sı (n =28) erkek, %44'ü (n =22) kadındı.

Hastaların Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları hesaplanarak tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları.

Child-Pugh (Ort ± SS)	8.92±2,54
A (5-6)	11 (%22)
B (7-9)	19 (%38)
C (11-15)	20 (%40)
MELD (Ort ± SS)	14.80±6,47
Hafif (1-10)	15 (%30)
Orta (11-20)	26 (%52)
Şiddetli (21-30)	9 (%18)
Na-MELD (Ort ± SS)	15.88±7,03
Hafif (1-10)	15 (%30)
Orta (11-20)	24 (%48)
Şiddetli (21-30)	11 (%22)

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Na: Sodyum.

Bu tabloya göre; ortalama Child-Pugh skoru 8,92 ± 2,54 olup, %22'si (n =11) A sınıfı, %38'i (n =19) B sınıfı ve %40'ı (n =20) C sınıfıydı. Hastaların ortalama MELD puanı 14,80±6,47 olarak hesaplandı. Bunların %30'u (n =15) hafif, %52'si (n =26) orta ve %18'i (n =9) şiddetli olarak sınıflandırıldı. Son olarak hastaların Na-MELD skoru ortalaması 15,88±7,03 olarak

hesaplandı, %30'u (n =15) hafif, %48'i (n =24) orta ve %22'si (n =11) ağır olarak değerlendirildi. PFA-200 testine göre ortalama kapanma süresi şu şekildedir; Kol/ADP süresi 173,44 ± 81,79 sn olup %38'inin (n =19) normal kapanma süresi, %62'sinin (n =31) yüksek kapanma süresi vardı. Kol/Epi seviyesinin ortalama süresi 181,06 ± 68,81 sn idi, %46'sı (n =23) normal, %54'ü (n =27) yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. PFA-200 kapanma süreleri.

KS: Kol/ADP (Ort ± SS)	173,44±81,79
KS (sn)	n(%)
Normal (65-125)	19 (%38)
Yüksek (>125)	31 (%62)
KS: Kol/Epi (Ort ± SS)	181,06±68,81
KS (sn)	n(%)
Normal (85-157)	23 (%46)
Yüksek (>157)	27 (%54)

KS: Kapanma süresi, Sn: Saniye, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Na: Sodyum.

Kapanma süreleri ile Child-Pugh, MELD ve Na-MELD puanları arasındaki ilişki tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Kapanma süreleri ile Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları arasındaki ilişki.

	Kol/ADP %(n)		p değeri	Kol/Epi %(n)		p değeri
	Normal	Yüksek		Normal	Yüksek	
Child-Pugh						
A	% 31,6 (6)	% 16,1 (5)	0,135	% 26,1 (6)	% 18,5 (5)	0,800
B	% 21,1 (4)	% 48,4 (15)		% 34,8 (8)	% 40,7 (11)	
C	% 47,4 (8)	% 35,5 (11)		% 39,1 (9)	% 40,7 (11)	
MELD						
Hafif	% 26,3 (5)	% 32,3 (10)	0,861	% 39,1 (9)	% 22,2 (6)	0,385
Orta	% 52,6 (10)	% 51,6 (16)		% 47,8 (11)	% 55,6 (15)	
Şiddetli	% 21,1 (4)	% 16,1 (5)		% 13 (3)	% 22,2 (6)	
Na-MELD						
Hafif	% 26,3 (5)	% 32,3 (10)	0,818	% 39,1 (9)	% 22,2 (6)	0,411
Orta	% 47,4 (9)	% 48,4 (15)		% 43,5 (10)	% 51,9 (14)	
Şiddetli	% 26,3 (5)	% 19,4 (6)		% 17,4 (4)	% 25,9 (7)	

Hastaların ortalama trombosit değerleri 98.000 ± 46.000/μL idi. Kapanma süresi ile trombosit düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; Kol/ADP oranı yüksek olan hastaların (97,77±49,24) trombosit düzeyleri, kollajen/ADP oranı normal olanlara (99,37±43,25) göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p =0,908). Kol/Epi oranı normal trombosit düzeyine sahip olanlara göre daha yüksekti (109,13 ± 47,35'e karşı 89,22 ± 44,80) ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p =0,134).

Son olarak, prognoz skorlarıyla kapanma süreleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Kapanma sürelerinin, Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları ile karşılaştırmasında istatistiksel anlama ulaşan pozitif yönlü bir korelasyon olmadığı görüldü. (Tablo 4).

Tablo 4. Kapanma süreleri ile Child-Pugh, MELD ve Na-MELD skorları arasındaki korelasyon analizleri.

		Kol/ADP	Kol/Epi
Child-Pugh	Pearson r	-0,066	-0,009
	p	0,647	0,953
	n	50	50
MELD	Pearson r	-0,047	0,056
	p	0,745	0,700
	n	50	50
Na-MELD	Pearson r	-0,093	-0,015
	p	0,521	0,920
	n	50	50

TARTIŞMA

Karaciğer, pıhtılaşma faktörlerinin ve fibrinolitikle ilişkili proteinlerin çoğunu sentezleyerek hemostatik sistemde merkezi bir rol oynar. Ayrıca karaciğer, trombosit üretiminden sorumlu olan trombopoietini de üretir.

Karaciğer sirozu hastalarında hemostaz bozukluklarının en önemli nedeni karaciğerden sentezlenen protein düzeylerinin azalması, trombosit üretiminin azalması, sinyal iletimindeki bozukluk ve dalak göllenmesine bağlı trombositopenidir. Bununla birlikte, sürekli düşük dereceli endotel hücrelerinin aktivasyonu, çeşitli hemostatik proteinlerin salınmasına neden olur, dolayısıyla karaciğer hastalığı olan hastalarda (örn. Von Willebrand faktörü (VWF)) seviyeleri sıklıkla artar (6, 7). Siroza bağlı pıhtılaşma mekanizmalarındaki değişiklikler bu hastalarda genel hemostazı daha da bozabilir. Literatürde ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda kanama süresinin uzadığı gösterilmiştir. Ancak karaciğer sirozlu hastalarda kanama komplikasyonlarını değerlendirmek için anormal PFA-200 değerlerinin prognostik değerini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır (8). Escobar ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada, PFA-100 Kol/ADP ve Kol/Epi testi ile karaciğer sirozu olan hastalarda kanama süresinin önemli ölçüde uzadığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda PFA-100 testinin edinsel hastalıklarda primer hemostaz değişikliklerinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı olduğu belirtilmiştir. Wannhoff ve ark. (6) başka bir çalışmada ise karaciğer sirozu olan hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre gruplara ayrılarak kanama süresi PFA-100 Kol/ADP ve Kol/Epi ile değerlendirilmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Çalışmanın sonunda siroz hastalarında kanama riskinin belirlenmesinde sadece trombosit sayısı gibi statik parametrelerin değil, primer hemostazı değerlendiren dinamik testlerin de faydalı olacağı vurgulanmıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kronik karaciğer hastalarında PFA-100 ile bakılan primer hemostatik kapasitenin bozulduğunu fakat bunun hastalığın dekompanzasyonu ya da mortalite ile korele olmadığı görülmüştür (10).

Çalışmamızda hastalar Child-Pugh ile birlikte MELD ve Na-MELD skorlarına göre gruplandırıldı. Kanama süreleri Child A, B, C grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. MELD ve Na-MELD skorlarına göre hafif, orta ve yüksek olarak sınıflandırılan hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu. Her ne kadar trombosit fonksiyonlarını doğrudan etkileyen hastalığı veya ilaç kullanımı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiş olsa da, trombosit fonksiyonlarını dolaylı olarak etkileyebilecek bazı ilaçların (antibiyotik vb.) ve eşlik eden hastalıkların test sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek, araştırmanın daha geniş hasta popülasyonunda yapılması yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, sınırlı sayıda hasta içeren çalışmamızda PFA-200 testi ile karaciğer sirozunun prognostik kriterleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesine rağmen; daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak olan prospektif çalışmalarda PFA-200 testinin kanama riski yüksek sirozlu hastaların prognozunu değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Etik onay

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Tarihi: 26.01.2017; Karar No:6).

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Yazarlar bu makalenin hazırlanması ve yayınlanması sırasında herhangi bir çıkar çatışmasının yaşanmadığını beyan etmişlerdir. Yazarlar bu makalenin araştırılması ve yazılması sırasında herhangi bir maddi destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Liu P, Mao Y, Xie Y et al. Stem cells for treatment of liver fibrosis/cirrhosis: clinical progress and therapeutic potential. *Stem Cell Research&Therapy* 2022; 13: 1-20.
2. Kaiser T, Kinny-Koster B, Gnewuch C et al. Limited comparability of creatinine assays in patients with liver cirrhosis and their impact on the MELD score, *Practical Laboratory Medicine* 2017; 8: 41-8.
3. Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Towards 50 years of platelet function analyser (PFA) testing. *Clin Chem Lab Med* 2022; 61: 851-60.
4. Dikmen ZG, Akbıyık F, Platelet function tests. *Turkish J Bioch* 2014; 39: 549-53.
5. Ugur MC, Ince FD, Durak H et al. Investigating the platelet function disorder in patients with thrombocytopenia. *FNG & J Sci Med* 2016; 2: 20-4.
6. Wannhoff A, Müller OJ, Friedrich K et al. Effects of Increased Von Willebrand Factor Levels on Primary Hemostasis in Thrombocytopenic Patients with Liver Cirrhosis. *PLoS One* 9:11: e112583.
7. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-85.
8. Violi F, Basili S, Raparelli V et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction?. *J Hepatol* 2010; 55: 1415-27.
9. Escolar G, Cases A, Viñas M et al. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84: 614-9.
10. Balcar L, Simbrunner B, Paternostro R et al. Platelet adhesion assessed by PFA-100 is not linked to progression of ACLD. *JHEP Reports* 2024; 1: 100934.