T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

SİROZU ve/veya PORTAL HİPERTANSİYONU OLAN ÇOCUK HASTALARDA ADAMTS-13 ve VON WİLLEBRAND FAKTÖR DÜZEY ve AKTİVİTELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Derya İLHAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali İŞLEK

ERZURUM - 2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 12.11.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900325851 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Derya İLHAN' ın " **Sirozu ve/veya Portal Hipertansiyonu Olan Çocuk Hastalarda Adamts-13 ve Von Willebrand Faktör Düzey ve Aktivitelerindeki Değişikliklerin Araştırılması** " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 19.11.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Ali İŞLEK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ONAY ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Karaciğerin Patofizyolojisi 3
2.2. Siroz 4
2.2.1 Tanım Ve Patofizyoloji 4
2.2.2 Sınıflandırma 6
2.2.3 Etiyoloji 7
2.2.4 Klinik 9
2.2.5 Tanı 11
2.2.6 Prognozu Belirlemede Kullanılan Skorlama Sistemleri 14
2.2.7 Komplikasyonlar 15
2.3. Portal Hipertansiyon 17
2.4 Hemostaz 21
2.5. Kronik Karaciğer Hastalıklarının Hemostaza Etkisi 22
2.6 Von Willebrand Faktör 25
2.7 ADAMTS-13 27
3. HASTA VE YÖNTEM **29**
4.BULGULAR **33**
5.TARTIŞMA **49**
6.SONUÇLAR **56**
7.KAYNAKLAR **59**
8. EKLER
EK 1. Aydınlatılmış onam formu
EK 2. Hasta Takip Formu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Çocukluk Döneminde Siroza Neden Olan Hastalıklar 8
Tablo 2.2 Siroz Etiyolojisine Yönelik Tanısal Testler 14
Tablo 2.3. Child-Pugh Skorlaması 15
Tablo 2.4. Çocuklarda Portal Hipertansiyon Nedenleri 18
Tablo 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri..... 34
Tablo 3.2. Hastaların Başvuru Semptomlarına Göre Dağılımı 35
Tablo 3.3. Hastaların Fizik Muayene Bulgularına Göre Dağılımı..... 36
Tablo 3.4. Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 36
Tablo 3.5. Gruplar Arası Von Willebrand Faktör ve Von Willebrand Ristosetin Kofaktör Düzeylerinin Karşılaştırılması 38
Tablo 3.6. Gruplar Arası ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması 40
Tablo 3.8. Otoimmün Karaciğer Hastalığı ve Wilson Hastalığı Nedenli Sirozu Olan Olguların Von Willebrand Faktör Antijen, Von Willebrand Ristosetin Kofaktör, ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin K arşılaştırılması..... 44
Tablo 3.9. Skorlama Sistemlerine Göre Von Willebrand Faktör, Von Willebrand Ristosetin Kofaktör, ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması. 47
Tablo 3.10. O Kan Grubu Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Von Willebrand Faktör Antijen ve Von Willebrand Ristosetin Kofaktör Düzeylerinin Karşılaştırılması 48
Tablo 3.11. Ekstrahepatik Portal Hipertansiyonu Olan Olguların Tromboza Yatkınlığa Sebep Olabilecek Faktörlerle İlgili Genetik İncelemeleri..... 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Von willebrand faktör antijen düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması 38
Şekil 3.2. Von willebrand faktör ristosetin kofaktör düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması 39
Şekil 3.3. ADAMTS-13 antijen düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması 39
Şekil 3.4. ADAMTS-13 aktivite düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması 40
Şekil 3.5. Von willebrand faktör antijen düzeyinin siroz grubu, sirotik portal hipertansiyon grubu ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu arasında karşılaştırılması 42
Şekil 3.6. Von willebrand faktör aktivite düzeyinin siroz grubu, sirotik portal hipertansiyon grubu ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu arasında karşılaştırılması 43
Şekil 3.7. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında vWF-ag düzeylerinin karşılaştırılması 44
Şekil 3.8. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında vWF:RCo düzeylerinin karşılaştırılması 45
Şekil 3.9. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında ADAMTS-13 antijen düzeylerinin karşılaştırılması 45
Şekil 3.10. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında ADAMTS-13 aktivite düzeylerinin karşılaştırılması 46

KISALTMALAR

ADAMTS-13 : A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13
ADP : Adenozin difosfat
ALT : Alanin aminotransferaz
aPTT : Aktive parsiye tromboplastin zamanı
AST : Aspartat aminotransferaz
ATP : adenozin trifosfat
BT : Bilgisayarlı Tomografi
ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
ESM : Ekstra selüler matriks
GIS : Gastrointestinal Sistem
GGT : Gama Glutamil Transferaz
HVPG : hHepatik venöz basınç gradyanı
HMW : Yüksek moleküler ağırlıklı
INR : Uluslararası normalleştirilmiş oran
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MELD : Model for End Stage Liver Disease
PELD : Pediatric End Stage Liver Disease Model
PFIK : Progresif familyal intraheaptik kolestaz
PHT : Portal hipertansiyon
PT : Protrombin zamanı
RT-PCR : Real-Time PolimeraseChainReaction
SPSS : Statistical Package for Social Sciences
t-PA : doku plazminojen aktivatörü
UL-vWF : Ultra büyük vWF
US : Ultrasonografi
WHO : World Health Organization
VKİ : Vücut kitle indeksi

vWF : Von willebrand faktör

vWF-Ag : Von willebrand faktör antijeni

vWF:RCo : Von willebrand faktör ristosetin kofaktör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde tecrübesi, bilgisi ve özverisi ile örnek aldığım, bana her zaman yol gösteren ve uzmanlık hayatımda her zaman öğrettiklerine minnet duyacağım, böylesine kıymetli bir tezin planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından ve sabrından dolayı kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ali İŞLEK'e teşekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zerrin ORBAK ve onun şahsında eğitim hayatımda emeği olan çok kıymetli hocalarıma verdikleri emek ve gösterdikleri sabır için;

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladığım yıldan itibaren birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta yol göstericilerim olan tüm kıdemlilerim olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma, hemşireler, sekreterler ve tüm sağlık personellerine;

Tez dönemimde bana yardım eden bütün uzman ve asistan arkadaşlarıma, yine desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK başta olmak üzere tüm laboratuar ekibine;

Eğitim hayatım boyunca bana olan güvenini ve desteğini hep hissettiğim, babam Mehmet Hayri İLHAN'a, annem Sibel İLHAN'a, kardeşlerim Fatih ve Emre'ye ve teyzem Sevgi GEÇGİL'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Derya İLHAN

ONAY

“Sirozu ve/veya Portal Hipertansiyonu Olan Çocuk Hastalarda ADAMTS-13 ve Von Willebrand Faktör Düzey ve Aktivitelerindeki Değişikliklerin Araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 05.06.2017 tarihli 01 no’lu oturumunun 1 no’lu kararı ile, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu Başkanlığı’nın 28.06.2018 tarih 3 no’lu oturumunun 22 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 19.09.2018 tarih ve 6 no’lu oturumunun 1 no’lu kararı ile Doç. Dr. Ali İŞLEK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Derya İLHAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup, onay verilmiştir.

ÖZET

SİROZU ve/veya PORTAL HİPERTANSİYONU OLAN ÇOCUK HASTALARDA ADAMTS-13 ve VON WİLLEBRAND FAKTÖR DÜZEY ve AKTİVİTELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Siroz ve portal hipertansiyonda (PHT) hemostazla ilgili bozukluklar sık görülmektedir. Ancak hemoztazdaki değişikliklerdeki net etkinin hemorajik ya da tromboza yatkınlık yönünde olup olmadığı bilinmemektedir. Sirozu olan çocuklarda hastalığın seyri ve oluşabilecek komplikasyonların önceden belirlenmesi, hem etkili tedavilerin verilmesi hem de gereksiz kan ürünü kullanımını önleyecektir. Bu çalışmada sirozu ve/veya portal hipertansiyonu olan hastalarda ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13) ve von willebrand faktör (vWF) düzey ve aktivitelerindeki değişimlerin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma, Ocak 2019- Ekim 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yeni tanı alan ve halen takip ve tedavilerine devam edilen siroz ve/veya PHT tanılı hastalarda yürütüldü. Hastaların demografik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Tüm olgulardan von willebrand faktör antijeni (vWF-Ag), von willebrand faktör ristosetin kofaktör düzeyi (vWF:RCo), ADAMTS-13 aktivitesi ve ADAMTS-13 antijen düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya, sirozu olan 28, ekstrahepatik PHT'u olan 16 ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuk dahil edildi. Sirozu olan hastaların vWF antijen (vWF-Ag) ve vWF ristosetin kofaktör (vWF:RCo) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p < 0,01$ ve $p < 0,01$). Ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunun vWF-Ag ve vWF:RCo düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ($p <0,01$ ve $p <0,01$). Sirozu olan hastaların ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p <0,01$ ve $p =0,02$). Ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunda ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri

kontrol grubuna göre daha düşüktü (P=0,03 ve p=0,02). Von willebrand ristosetin kofaktör otoimmün karaciğer hastalığı olanlarda Wilson hastalığı olanlardan daha yüksek bulundu (p=0,02). Otoimmün karaciğer hastalığı olanlarda ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri Wilson hastalığı olanlara göre daha düşük idi (p=0,01 ve p=0.03). Von willebrand faktör antijeni PELD skoru ≥7 olanlarda PELD skoru < 6 olanlara göre ve MELD skoru ≥ 10 olanlarda MELD skoru < 9 olanlara göre daha yüksek saptandı (p=0,02 ve p=0,03). Child-Pugh skoru (B ve C) olanların vWF antijen düzeyleri Child-Pugh skoru (A) olanlardan daha yüksek saptandı (p< 0.01).

Sonuç: Çalışmamızda sirozu ve ekstrahepatik PHT'si olan çocuklarda prokoagülan faktörler olan vWF-Ag ve vWF:RCo düzeyleri artmış ve antikoagülan etkileri olan ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeylerinde azalma yani trombotik değişikliklere neden olabilecek sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Von willebrand faktör, ADAMTS-13, çocuk

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CHANGES IN ADAMTS-13 and VON WILLEBRAND FACTOR LEVELS and ACTIVITIES IN CHILDREN WITH CIRRHOSİS and/or PORTAL HYPERTENSION

Aim: Hemostasis-related disorders are common in cirrhosis and portal hypertension (PHT). However, it is not known whether the net effect of changes in hemostasis in the sense of predisposition to hemorrhagic or thrombotic state. The course of the disease in children with cirrhosis and the predetermination of possible complications will lead to effective treatment and prevent unnecessary use of blood products. The aim of this study was to investigate the changes in ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13) and von willebrand factor (vWF) levels and activity in patients with cirrhosis and/or PHT.

Patients and Methods: This study was carried out between January 2019 and October 2019 with new or previously diagnosed patients with cirrhosis and/or PHT in the Department of Pediatric Gastroenterology, Faculty of Medicine, Atatürk University. Patients' demographic characteristics, physical examination and laboratory findings were recorded. Von willebrand factor antigen (vWF-Ag), von willebrand factor ristocetin cofactor levels (vWF: RCo), ADAMTS-13 activity and ADAMTS-13 antigen levels were studied.

Results: Twenty-eight children with cirrhosis, 16 patients with extrahepatic PHT and 20 healthy controls were included in the study. The vWF antigen (vWF-Ag) and vWF ristocetin cofactor (vWF: RCo) levels of the patients with cirrhosis were higher than the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.01$). The vWF-Ag and vWF: RCo levels of the extrahepatic portal hypertension group were higher than control group ($p < 0.01$ and $p < 0.01$). The ADAMTS-13 antigen and ADAMTS-13 activity levels of the patients with cirrhosis were lower than the control group ($p < 0.01$ and $p = 0.02$). ADAMTS-13 antigen and ADAMTS-13 activity levels were lower in the extrahepatic portal hypertension group than the control group ($P = 0.03$ and $p = 0.02$). Von willebrand ristocetin cofactor was higher in patients with autoimmune liver diseases than patients with Wilson's disease ($p = 0.02$). The ADAMTS-13 antigen and activity levels were lower in patients with autoimmune liver disease than in patients with

Wilson's disease (p = 0.01 and p = 0.03). Von willebrand factor antigen was found to be higher in patients with PELD score ≥7 than those with PELD score <6 and in patients with MELD score ≥ 10 than those with MELD score <9 (p = 0.02 and p = 0.03). The vWF antigen levels of the patients with Child-Pugh score (B and C) were higher than those with Child-Pugh score (A) (p <0.01).

Conclusion: In our study, vWF-Ag and vWF: RCo levels, which are procoagulant factors, were increased and ADAMTS-13 antigen and ADAMTS-13 activity levels which have anticoagulant effects were decreased in children with cirrhosis and extrahepatic PHT. So our results suggest presence of thrombotic changes in patients with cirrhosis and extrahepatic PHT.

Keywords: Von willebrand factor, ADAMTS-13, children

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalıklarının potansiyel son evresi sirozdur. Siroz hepatosit hasarı ile başlayan enflamatuar hücre infiltrasyonu veya apoptozis (nekroz), fibrosiz ve rejeneratif nodül oluşumu ile devam eden sürecin sonucudur. Sirozdaki ilerleyici skarlaşma portal kan akımına karşı intrahepatik direnç artışı ile sonuçlanır (1, 2). Portal hipertansiyon (PHT), sirozun mortalite ve morbiditesini doğrudan etkileyen temel komplikasyonudur. Portal hipertansiyon sirozda sinüzoidal direnç artışına bağlı olarak oluşabileceği gibi, ekstrahepatik nedenlere bağlı olarak da portal direnç ve basınç artışı nedeni ile gelişebilir. Bu direnci kompanse etmek için porto-sistemik kollateraller ve şantlar oluşur (3). Splenomegali ve buna bağlı hipersplenizm bulguları, splenik konjesyondan kaynaklanırken, özofagus ve rektal varislerin duvar geriliminde aşırı artışa bağlı varisin rüptürü ve varis kanaması görülür (2).

Kronik karaciğer hastalıklarında; hem prokoagülan hemde antikoagülan faktörlerinin hepatik sentezinin azalması, malabsorpsiyona bağlı K vitamini eksikliği, disfibrinojenemi, artmış fibrinolizis, tüketim koagülopatisi, hipersplenizme bağlı trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu gibi hemostaz bozuklukları ortaya çıkar (4, 5). Kronik karaciğer hastalıkları ve sirozu olanlarda bu değişikliklerin hemorajik ve trombotik sonuçlara neden olabileceği ileri sürülmüş ancak net etkinin hangi yönde olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (5-9).

Kronik karaciğer hasarında endotelden sentezlenen ve prokogaülan özellikte olan von willebrand faktörün düzey ve aktivitesinde; megakaryositler ve aktive endotel hücrelerinden salınımının artması ve hepatik yetmezlik nedeni ile klirensinde azalma olmasına bağlı olarak artış meydana gelir. Sirozu olan hastalarda vWF düzeyinin artmasının bir diğer nedeni de vWF'nin etkisini sonlandıran ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13) proteinaz enzim sentezinde azalmadır (10, 11). ADAMTS-13 karaciğerde endotelde ve hepatik yıldızsı hücrelerde sentezlenir ve uygun koagülasyon için UL-vWF'ü, daha küçük parçalara ayırır. Salınan UL-vWF potansiyel olarak toksiktir, çünkü işlenmemiş halde

trombositlerle kendiliğinden bağlanarak mikro dolaşımı engelleyebilecek kümeler oluşturur (4, 12). Sirozda, aktif yıldızsı hücreler tarafından ADAMTS-13 üretiminin azalmasının hepatik mikro ve makrovasküler trombüs oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmüştür (13). Sirozu olan çocuklarda hemostatik değişikliklerin hangi yönde olduğunun belirlenmesi, hem etkili tedavilerin verilmesini hem de gereksiz profilaktik kan ürünü transfüzyonu ve komplikasyonlarını önleyecektir. Bu konuda çocuklarda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada sirozu ve ekstrahepatik PHT'si olan çocuklarda ADAMTS-13 ve vWF düzeylerindeki değişimlerin sirozda oluşan 'yeniden düzenlenmiş' hemostaza etkilerini araştırılmasını planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde karaciğerin mikro mimarisi, siroz, portal hipertansiyon ve karaciğerin hemostazdaki rolünden bahsedilecektir.

2.1. Karaciğerin Patofizyolojisi

Karaciğerin temel yapısal ve işlevsel birimi olarak kabul edilen karaciğer asinüsü bir üçgen tabanının köşelerinde bulunan portal alanlar ve bu üçgenin apeksinde bulunan santral ven ile sınırlı olan mikro mimariyi tanımlar. Portal alanlar portal ven, hepatik arter ve safra kanallarını içerir. Kan akımı ve hepatositlerin pozisyonuna göre terminal santral hepatik venin çevresindeki hepatositler sentrilobüler, portal alanın çevresindekiler ise periportal hepatositler olarak adlandırılır (14-16).

Portal ven ve hepatik arter hepatositler arasında dallanarak sinüzoidleri oluşturur. Safra kanalı da hepatositler arasında safra kanalikküllerine dallanır (15). Sinüzoidler, hepatositleri sinüzoidal endotelden ayıran subendotelyal Disse aralığı ile birlikte karaciğerin mikrovasküler birimini oluşturur (17). Sinüzoidler fenestralı endotelinin olması, lümeninde Kupffer hücrelerinin ve lenfositlerin olması, Disse aralığında A vitamini depolayan ve miyofibroblastlara dönüşebilen hepatik yıldızsı hücrelerin (Stallete hücreler) bulunması nedeniyle diğer kapiller damarlardan farklıdır. Karaciğer fibrozisinin erken evrelerinde oluşan hücre dışı matriks ilk önce Disse alanınında birikerek endotelde fenestra kaybına neden olur (15).

Disse alanı hepatositler ile sinüzoid endoteli arasında madde geçişinde rol oynayan boşluktur. Bu boşluk, parankimal hücrelerin farklılaşan işlevini korumak için gerekli olan kan dolaşımı ve hepatositler arasında ki metabolik değişimi sağlamak için düşük yoğunluklu bir bazal membran benzeri matris içerir (17, 18).

Hepatositler dışında karaciğer hücrelerinin %20-40`ını endotel hücreleri kupffer hücreleri veya hepatik makfofajlar, lenfositler, bilier hücreler ve yıldızsı hücreler oluşturur (19). Kupffer hücreleri, yerleşik doku makrofajlarının en büyük popülasyonunu temsil eden uzmanlaşmış karaciğer makrofajlarıdır (15).

Hepatik yıldızsı hücreler, hücre içi lipid damlacıklarında A vitamini depolar (vücudun A vitamini deposunun % 80'i) ve bazal membran bütünlüğünü sağlayan ekstraselüler matriks (ESM) üretiminden sorumludur. Normal karaciğerdeki hepatik yıldızsı hücreler "sessiz" dir ancak gerektiğinde hem farklı kollajen tiplerinin hem de çeşitli glikoproteinlerin (örneğin fibronektin, laminin, tenascin, entaktin), metaloproteinazların ve bunların inhibitörlerinin sentezinde görev alabilen ana sinüzoidal hücrelerdir. Stres veya yaralanma sonucunda, lipit damlacıklarını kaybederek myofibroblastik fenotipe değişim gösterirler. Hepatik yıldızsı hücreler, hem normal karaciğerde hem de karaciğer fibrogenez sürecinde aktif hale gelerek matriks bileşenleri ve matriks metaloproteinazlarını üreterek hücre dışı matriksin yeniden biçimlenmesinde önemli bir rol oynar (15).

2.2. Siroz

2.2.1. Tanım Ve Patofizyoloji

Siroz, hücre hasarı (nekroz) ile başlayan ve hasara karşı oluşan hücresel aktivasyon yanıtı (fibrozis), hepatositlerin etrafını çevreleyen fibrotik bantlardan oluşan rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ve anjio-mimarideki değişiklikler ile seyreden dinamik bir süreçtir (1, 20). Her ne kadar farklı kronik karaciğer hastalıklarında farklı fibrozis paternleri ile görülse de siroz klinik pratikte benzer bulgulara yol açar (21).

Hepatik fibrozis, karaciğer hasarına bağlı parankim kaybını takiben ESM birikmesi ile karakterize bir yara iyileşmesidir. Bu hasarlanma viral, immünolojik, metabolik, iskemik veya toksik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (1).

Karaciğerdeki en önemli yapısal ESM proteinleri, kollajen, proteoglikanlar, laminin, fibronektin ve diğer proteinlerdir. Ekstraselüler matriks proteinlerinin sentez ve yıkımı arasında sıkı bir denge vardır (18). Ekstraselüler matriks ayrıca büyüme faktörlerinin ve matriks metaloproteinazların üretimi yoluyla hücresel aktiviteyi de düzenler (22).

Karaciğerde ESM üreten ana hücre tipi myofibroblastlara dönüşebilen, perivasküler fibroblastlar ve perisinüzoidal yerleşimli hepatik yıldızsı hücrelerdir. Bu hücrelerin aktivasyonu, apopitotik hepatositler tarafından başlatılır ve sonrasında immün hücrelerin uyarılması ile sitokin ve kemokinlerin salınması yoluyla kollajen salgılanması uyarılır (23).

Sağlıklı karaciğerde, Disse aralığındaki ESM esas olarak kollajen tip IV ve VI'dan oluşur. Fibrozis gelişimi sırasında ESM, kollajen tip I ve III gibi fibril kollajenler ve fibronektin ile değiştirilir. Ekstraselüler matriks bileşimindeki bu kantitatif ve kalitatif değişiklikler sinüzoidal lümen ve hepatositler arasındaki plazmanın çift yönlü akışına fonksiyonel ve fiziksel bir engel oluşturur (18, 22).

Sinüzoid endotel hücrelerinde bulunan fenestralar plazmanın Disse aralığına serbest olarak hareket etmesine izin verir. Yüksek yoğunluklu matriks hepatosit mikrovilluslarının ve endotel fenestralarının kaybolmasına yol açar, bu da çözünen maddelerin sinüzoidden hepatositlere taşınmasını ve hepatositlerin kanlanmasını engeller. Sonuç olarak hepatosit perfüzyonu bozulur (24)**.** Oluşan hipoksi ile uyarılmış büyüme faktörlerinin etkisi ile önceden var olan kan damarlarından yeni vasküler yapıların oluşumu sinüzoidal kapillarizasyon olarak adlandırılır. Portal ven ve hepatik arterden gelen kanın sinüzoidler aracılığı ile hepatik vene ulaşamaması intrahepatik şantların oluşmasına neden olur (25).

Oluşan fibröz septalar, hepatik parankimi hepatosellüler rejenerasyon nodüllerine ayırır. Sonuçta normal parankimal yapı, fibröz bantlarla çevrili nodüler bir yapı haline döner (26).

Fibrozis sürecinde birçok sitokin ve mediyatör rol alır. Bunlardan dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-beta) yıldızsı hücrelerden tip 1 kollajen üretimini, trombosit kökenli büyüme faktörü BB (PDGF-BB) yıldızsı hücrelerin proliferasyonunu, monosit kemotaksis protein-1 (MCP-1) lökosit kemotaksisini sağlar. Matriks metalloproteinazları (MMP) kollajen yıkımından sorumlu iken MMP doku inhibitörleri proteaz aktivitesini inhibe ederek matriks birikimine neden olur.

Ekstraselüler matriks yıkımındaki yetersizlik ilerleyici fibrozisin ana belirleyicisidir (22, 27).

Karaciğer biyopsisi ile elde edilen doku örneğinden histopatolojik değerlendirme ve evreleme yapılmaktadır. Modifiye Ishak skorlaması ve METAVIR skoru gibi histolojik değerlendirme sistemlerinde ortak olarak dört patolojik bulgu temel alınmaktadır. Bunlar fibrozis yokluğu, portal/periportal fibrozis, köprüleşme fibrozisi ve sirozdur (28).

2.2.2. Sınıflandırma

Siroz, morfolojik görünüm (mikronodüler veya makronodüler), histolojik görünüm (periportal, sentrilobüler veya postnekrotik), hastanın klinik durumu (kompanse veya dekompanse) veya etiyolojiye göre sınıflandırılabilir (29). Sirozun histolojik ve morfolojik sınıflandırması primer hastalığın patofizyolojik sürecini ayırt etmeye yardımcı değildir (1).

Makronodüler siroz, değişen boyutlarda rejenerasyon nodülleri ve septumlarla karakterizedir. Çapı 2 cm'den büyük rejeneratif nodüllerin varlığı sirotik olayın uzun yıllardır devam ettiğinin bir göstergesi olabilir. Kronik viral hepatitler, Wilson sirozu, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmun hepatit makronodüler siroza neden olabilir (27, 30).

Mikronodüler siroz, çapları 3 mm'den küçük, kalın fibröz septa ile ayrılmış, üniform görünümde hepatik nodüllerle karakterizedir. Tipik olarak tüm karaciğer etkilenmiştir. Biliyer obstrüksiyon, venöz akım obstrüksiyonu, hemokromatozis, mikronodüler siroza neden olan hastalıklardandır (27, 30)

Periportal (veya biliyer) siroz, safra stazı, safra kanallarında azalma ve portal alanda artmış miktarda bağ dokusu ile karakterizedir. Lobüler yapı korunmuştur. Biliyer atrezi, kistik fibrozis ve ilerleyici ailesel intrahepatik kolestazlı çocuklarda görülür (27, 30)

Postnekrotik siroz, kronik ve tekrarlayan karaciğer hücre yıkımının bir sonucudur. Hepatositler, portal alanlar veya fibröz septa arasındaki ara yüzde

oluşan güve yeniği nekrozu ile karakterizedir. Viral hepatit B veya C'nin neden olduğu kronik aktif hepatit, neonatal heaptit, otoimmün veya idiyopatik inflamasyon sonucu görülebilir (27, 30).

Kardiyak siroz sentrilobüler hemorajik nekroz ile karakterizedir. Konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı veya konstriktif perikardit nedeniyle artan sağ atriyal basınç, hepatik ven basıncında artışa ve sentrilobular bölgelerde kan akışının bozulmasına neden olur. Veno-oklüziv bozukluklar ve Budd-Chiari sendromu da sentrilobüler hemorajik nekroz ile sonuçlanır (27, 30).

Asit, sarılık, varis kanaması, hepatik ensefalopati ile birlikte hipoalbüminemi, protrombin zamanında (PT) uzama gibi laboratuvar bulgularının görüldüğü olgular dekompanse siroz, bu bulguların saptanmadığı olgular ise kompanse siroz olarak tanımlanır (1).

2.2.3. Etiyoloji

Ülkemizde biliyer atrezi, Wilson hastalığı ve otoimmün hepatit çocuklarda sirozun sık görülen nedenlerindendir (31). Çocukluk döneminde siroza neden olan hastalıklar **Tablo 2.1'de** özetlenmiştir (1, 27).

Tablo 2.1. Çocukluk Döneminde Siroza Neden Olan Hastalıklar

METABOLİK NEDENLER	**ENFEKSİYONLAR**
Wilson Hastalığı	Kronik Hepatit B ± delta ajanı
Alfa 1 antitripsin eksikliği	Kronik hepatit C
Kistik fibrozis	Sitomegalovirüs
Galaktozemi	Herpes simpleks virüs
Fruktozemi	Rubella
Glikojen depo hastalıkları (tip III ve IV)	Brucella
Gaucher hastalığı	Asendan kolanjit
Niemann-Pick Tip C	Neonatal sepsis
Wolman hastalığı	**BİLİYER MALFORMASYONLAR**
Hindistan çocukluk çağı sirozu	Ekstrahepatik biliyer atrezi
Neonatal hemokromatozis	Koledok kisti
Familyal lenfohistiyositozis	Alagille sendromu
Sistinozis	İntrahepatik biliyer hipoplazi
Tirozinemi	Konjenital hepatik fibrozis
Üre siklus defektleri	İntrahepatik kistik biliyer dilatasyon (Caroli hastalığı)
Yağ asidi oksidasyon defektleri	
Mitokondriyal hastalıklar	
TOKSİK NEDENLER	**İNFALAMATUAR HASTALIKLAR**
Mantar toksini	Otoimmun hepatit
Organik çözücüler	Primer sklerozan kolanjit
Hepatotoksik ilaçlar	
VASKÜLER NEDENLER	**NUTRİSYONEL NEDENLER**
Budd-Chiari sendromu	Hipervitaminoz A
Konjestik kalp yetmezliği	Total parenteral beslenme
Konjestif perikardir	Malnütrisyon
Veno oklüsif karaciğer hastalığı	**İDİYOPATİK NEDENLER**
Veno caval veb	Progresif familyal intrahepatik kolestazis
	Serebrohepatorenal sendrom (Zellweger sendromu)

2.2.4. Klinik

Siroz rutin fizik muayene sırasında, tesadüfen saptanabileceği gibi sarılık, hematemez, ensefalopati, asit gibi semptom ve bulgularla da tanınabilir (1). Siroz asemptomatik klinikten iştahsızlık, çabuk yorulma, kas güçsüzlüğü, bulantı, kusma, ateş gibi sistemik hastalık belirtileri, büyüme geriliği, abdominal distansiyon, asit, ödem, portal hipertansiyon ve ensefalopatiye kadar geniş klinik özellikler gösterebilir (29).

Cilt ve mukoza muayenesinde solukluk (gastrointestinal kan kaybı, hipersplenizme ikincil hemoliz, malabsorbsiyona bağlı demir ve folat eksikliği, kronik hastalık anemisi sonucu oluşan), sarılık ve siyanoz görülebilir (1, 32).

Sklera, cilt ve mukozanın sarı renk alması hiperbilirübineminin sonucudur. Bilirübinin serum konsantrasyonu 2-3 mg/dl düzeyine ulaştığında sarılık klinik olarak fark edilebilir. Sarılık hepatik disfonksiyonun en erken ve tek belirtisi olabilir. Kolestaz sonucu safra asitleri artışına bağlı olarak yoğun kaşıntı olabilir. Kaşıntı hiperbilirübineminin derecesi ile ilişkili değildir (33).

Siyanoz ve çomak parmak pulmoner-sistemik şantlara ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna ikincil kronik hipoksiye bağlı olarak gelişir. Dolaşım bozukluğu veya bağ dokusu birikimine bağlı olarak tırnak yatağında beyazlaşma, lunula kaybı ve uçta koyu renkli bir bant olarak tarif edilen beyaz tırnak görülebilir (1).

Spider anjioma, radyal olarak dağılmış, koyu renkli damarlanma olarak kolayca tanınabilir. Spider anjioma yüksek sistemik östrojen seviyelerini karaciğerin dolaşımdan detoksifiye edememesine ikincil olarak gelişir. Süperior vena cava'nın drene ettiği gövdenin üst kısımlarında beşten fazla spider anjioma görülmesi kronik karaciğer hastalığını düşündürür (1, 34).

Palmar eritem, tenar ve hipotenar çıkıntılar ile parmak uçlarında belirgin lekeli eritemlerdir. Palmar eritem kardiyak debinin arttığı diğer durumlarda da görülebilir. Koagülasyon bozukluğuna bağlı ciltte telenjiektaziler ve mukozal kanamalar saptanabilir (34).

Kolestaza bağlı serum kolesterol düzeyinin yükselmesi ile kolesterol dermis ve subkutan dokuda birikir. Ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde yerleşen bu sarımtırak ya da kahverengi nodüller ksantom olarak adlandırılır. Nadiren gözde ksantelezmalar gelişebilir (33).

Sirozda karında distansiyon, asit, kaput medusa, hepatomegali gibi bulgular görülebilir. Portal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak splenomegali, özofagus veya rektal varislere bağlı kanamalar görülebilir. Biliyer staz steatoreye ve yağda çözünen vitamin eksikliğine neden olur. Hipersplenizmden kaynaklanan hemolize ikincil olarak pigmentli safra taşları da görülebilir (29).

Karın muayenesinde genellikle karaciğer küçüktür ve bazı hastalarda karaciğer sert ve nodüler olarak palpe edilebilir. Siroz nedeni karaciğerde depolanmayla giden bir hastalık olduğunda ise karaciğer büyüktür. Sirozlu hastalarda karaciğerin büyümüş sol lobu epigastriumda palpe edilebilir. Karaciğer muayenesinde kıvam, sınır, hassasiyet veya kitle olup olmadığına özellikle dikkat edilmelidir (33).

Sirozun kardiyovasküler bulguları, periferik vazodilatasyon, pulmoner vasküler direnç artışı ve artmış kardiyak debidir. Sirozda sistemik hipertansiyon yaygın değildir (1).

Karaciğerin sistemik dolaşımdaki hormonları metabolize edememesinden kaynaklanan endokrin belirtiler görülebilir. Hiperinsülinemi veya diabetes mellitus, hipotiroidizm, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, jinekomasti (hem androstenedion üretiminin hem de dolaşımdaki östradiol seviyesinin artmasından kaynaklanır), feminizasyon, gecikmiş puberte, osteoporoz ve osteopeni klinikte sık karşılaşılan endokrin belirtiler olarak sayılabilir (35).

Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığı olan pediatrik popülasyonda önemli bir sorundur ve yetersiz beslenme, D vitamini malabsorpsiyonu ve sistemik inflamasyonla ilişkilidir. Kemik ağrısı, iskelet deformiteleri, immobilizasyon ve kemik kırıklarında artışa neden olması nedeniyle yaşam kalitesi ve sağ kalım üzerine olumsuz etkileri vardır (36).

Sirozda yetersiz kalori ve protein alımı, malabsorpsiyon, yağda çözünen vitamin eksiklikleri ve anoreksi malnütrisyona neden olur. Hepatosplenomegali ve asit varlığı malnütrisyonun şiddetini maskeleyebilir. Yağda çözünen vitaminlerin eksiklikleri, koagülopati gibi sirozun diğer komplikasyonlarını şiddetlendirebilir (1).

Siroz ile ilişkili immün fonksiyon bozukluğu, karaciğer disfonksiyonu nedeniyle sitokinlerin, bakterilerin ve endotoksinlerin dolaşımdan temizlenmesinde bir zayıflama ile sonuçlanan sistemik bir immün fonksiyon bozukluğudur. Enfeksiyonlara yatkınlığın artması önemli bir mortalite nedenidir. Siroz hastalarında en sık görülen enfeksiyonlar spontan bakteriyel peritonit, idrar yolu enfeksiyonları ve pnömonidir (37).

2.2.5. Tanı

Karaciğer hastalığı olan çocuklarda karaciğer hasarı ve sentez kapasitesini yansıtan parametrelerdeki değişikliklerle birlikte, hipoglisemi, asidoz, elektrolit bozukluğu ve hiperamonyemi gibi biyokimyasal bozukluklar da görülebilir (33).

Yüksek aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri hepatoselüler hasarın göstergelerindendir. Yüksek serum aminotransferaz düzeyleri akut hastalığı gösterirken, orta dereceli yükselmeler kronik karaciğer hastalığını düşündürür. Aspartat aminotransferaz ve ALT yüksekliklerinin prognostik değeri yoktur. Sirozda normal saptanabilirler. Fulminan karaciğer yetmezliğinde, düşük serum aminotransferaz düzeyleri ya karaciğerin tamamen tahrip olduğunu ya da karaciğer iyileşmesini temsil eder (1). Alanin aminotransferaz karaciğer dışındaki dokularda daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan karaciğer hastalıklarına daha spesifiktir. Artmış AST/ALT oranı özelliklerde erişkinlerde alkolik karaciğer hastalığı ve kronik hepatit C'ye bağlı sirozda, çocuklarda ise fulminan Wilson hastalığında görülmektedir (34).

Hiperbilirübinemi, hepatoselüler disfonksiyon, safra stazı veya hemolitik anemi gibi ekstrahepatik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Serum alkalen fosfataz ve gama-glutamiltransferaz (GGT), biliyer sistemin obstrüktif hastalıkları ve enflamasyonunun hassas belirteçleri olup genellikle bilirübin ile birlikte yükselir.

Karaciğer hastalıklarında yüksek bilirübin seviyeleri kötü prognoz göstergesidir (1, 33).

Albümin ve pıhtılaşma faktörleri, karaciğer sentez kapasitesini gösterir ve sağkalımı değerlendirmede daha değerlidir. Hepatosit hasarına bağlı olarak proteinlerin sentezinin azalması ve malabsorbsiyona bağlı olarak düşük saptanabilir. Albümin, 21 günlük serum yarı ömrüne sahip olduğundan, serum seviyeleri akut değişiklikleri yansıtmaz (1).

Sirozda vitamin K eksikliğine bağlı, koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin sentezinin azalması ve trombositopeni nedeni ile koagülasyon bozuklukları sık görülmektedir. K vitaminine cevap vermeyen, uzamış PT dekompanze sirozu göstermektedir (1, 29). Kısa yarı ömrü (6 saat) nedeniyle, Faktör VII akut karaciğer yetmezliğinde prognostik bir gösterge olarak değerlendirilebilir. Düşük Faktör V, VII, XIII veya plazminojen seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (1, 33).

Plazma amonyak konsantrasyonu yapım ile klirens arasındaki dengeye göre değişiklikler gösterir. Yapım esas olarak kalın bağırsakta, diyetle alınan protein ve aminoasitlerin metabolizması sonucu olur. Amonyağın klirensi ise karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerden tek geçişte portal venöz amonyağın % 80'i uzaklaştırılır. Parankimal karaciğer hasarı veya portosistemik şantlara bağlı olarak amonyak düzeyinde artış gözlenir. Sirozlu hastalarda gastrointestinal sistem kanamaları kolonda amonyak üretimini artırmakta ve hepatik ensefalopatiyi tetiklemektedir (34).

Ultrasonografi (US) karaciğer boyut ve kıvamının değerlendirilmesinde, safra kesesinin ve dalak boyutunun değerlendirilmesinde, koledok kisti, Caroli hastalığı (intrahepatik biliyer kistik dilatasyon) değerlendirilmesinde faydalıdır. Depo hastalıklarında veya yağlı karaciğer hastalıklarında hiperekojenik hepatik parankim görülebilir (33). Hepatik arter ve venöz sistemin anatomisi ve kan akımının değerlendirilmesinde doppler US tercih edilir. Normal portal akım hepatopedaldir. Portal hipertansiyonda ise sol gastrik, paraduodenal ve paraumblikal venlerde hepatofugal akım oluşur. Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon şüphesi olan hastalarda,

endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) etiyoloji hakkında ek bilgiler sağlayabilir(1).

Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların yönetiminde karaciğer biyopsisi gerekebilir. Biyopsi için kesin endikasyonlar yoktur. Laboratuvar tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte biyopsi yapma kararı klinisyene bırakılmıştır (38).

Çocuklarda biyopsi sonrasında ciddi komplikasyon görülme oranı % 1 ile % 4 arasında rapor edilmiştir. En sık görülen komplikasyonlar ağrı ve kanamadır. Çocuklarda karaciğer biyopsisi sonrası gözlem süresi ve biyopsi sonrası kanama riski taşıyan hastaları tanımlamak için pıhtılaşma parametrelerine dair standart bilgiler yoktur (39). İlerlemiş karaciğer hastalığı hem prokoagülan hem de antikoagülanların üretimini etkilediğinden, kanama riskinin tahmin edilmesi genellikle zordur (38).

Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) PT'dan türetilir ve sadece prokoagülan faktörlerinin aktivitesini yansıtır. Uluslararası normalleştirilmiş oran değerleri başlangıçta oral antikoagülan tedavisi alan hastalar için standardize edilmiştir. Uluslararası normalleştirilmiş oran 1,5 ve üstü değerler genellikle karaciğer biyopsisine bağlı gelişebilecek kanama komplikasyonu için riskli bir durum olarak kabul edilir. Taze donmuş plazma (TDP) veya rekombinant Faktör VII gibi faktör konsantrasyonunun biyopsiden önce verilmesi gerekebilir (38). Bununla birlikte trombositopeni de kanama için bir risk faktörüdür. Trombosit seviyeleri 60.000/mm³ ve altındaki değerlerin kanama riskinin arttırdığı öne sürülmüş ve biyopsiden hemen önce trombosit transfüzyonu gerekebileceği belirtilmiştir (39, 40). Siroz etiyolojisine yönelik olarak yapılabilecek olan testler **Tablo 2.2'de** özetlenmiştir (1).

Tablo 2.2. Siroz Etiyolojisine Yönelik Tanısal Testler

HASTALIK	**TANISAL TESTLER**
Hepatit B	HBsAG, HBeAG, Anti HBe, HBV PCR
Hepatit C	Anti-HCV, HCV-RNA, HCV PCR
Bakteriyal kolanjit	Kan ve karaciğer doku kültürü
Otoimmun hepatit	ANA(Anti nükleer antikor), AMA(anti mitokondriyal antikor), Anti-LKM(anti-karaciğer-böbrek-mikrozomal antikor), Anti SM antikor(anti-düz kas antikor), total IgG düzeyi
α1-antitripsin eksikliği	Serum α1-antitripsin
Glukojen depo hastalıkları	Açlık kan şekeri, laktik asit, ürik asit,
Galaktozemi	Eritrositlerde G6PDG düzeyi
Tirozinemi	idrar organik asitleri, serum amino asitleri
Kistik fibroz	Ter klorür testi, gen analizi
Wilson hastalığı	Serum bakır düzeyi, serum seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, ATP7B geni, karaciğer bakır konsantrasyonu, göz muayenesinde Kayser-fleischer halkası
Hepatom, hepatoblastom	Alfa fetoprotein düzeyi

ANA; anti nükleer antikor, **AMA;** anti mitokondriyal antikor, **Anti-LKM;** anti-karaciğer-böbrek-mikrozomal antikor, **Anti-SM antikor;** anti-düz kas antikor, **Ig G;** immünglobülün G, **HBV;** hepatit B virüsü, **HBs Ag;** hepatit B yüzey antijeni, **HBe Ag;** hepatit B envelope (zarf) antijeni, **Anti HBe;** hepatit B envelope (zarf) antikoru, **DNA;** deoksiribonükleotit asit, **HCV;** hepatit C virüsü, **RNA;** ribonükleik asit.

2.2.6. Prognozu Belirlemede Kullanılan Skorlama Sistemleri

Siroz prognozunun değerlendirilmesinde Child-Pugh skorlaması, PELD (Pediatric End Stage Liver Disease Model), MELD (Model for End stage Liver Disease) skorlamaları kullanılmaktadır.

Child-Pugh skorlamasında bilirübin, albümin, PT, ensefalopati ve asit olmak üzere beş parametre kullanılır. Hastanın aldığı puanlara göre Child A (5-6 puan), B

(7-9 puan), C (10-15 puan) olarak sınıflandırılır **(Tablo 2.3)** (41). Child A evresindeki hastaların karaciğer nakli yapılmaksızın beş yıllık sağkalımı karaciğer nakli yapılanlardan daha yüksek olduğundan bu hastalar yakın takip önerilir. Child B ve Child C evrelerindeki hastalara ise karaciğer nakli önerilebilmektedir (34, 41)

Tablo 2.3. Child-Pugh Skorlaması

KRİTER	PUAN		
	1	**2**	**3**
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Dirençli ve en az orta derece
Bilirubin (mg/dl)	>2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT'da uzama (sn) (INR)	<4 (<1,7)	4-6 (1,7-2,3)	>6 (>2,3)

PT; protrombin zamanı, INR; Uluslararası normalleştirilmiş oran

Pediatric End Stage Liver Disease Model skorlamasında hastanın yaşı, boy Z skoru, INR, bilirübin ve albümin düzeyleri üzerinden logaritmik bir hesaplama yapılmakta ve 3 ay içindeki mortalite olasılığı değerlendirilmektedir (34).

PELD SKORU= (0,436 x yaş*) – (0,687 x ln (albümin g/dL)) + (0,480 x ln (total bilirubin mg/dL) + (1,87 x ln (INR) + (0,667 x büyüme geriliği (boy Z skoru)) formülü ile hesaplanır (42).

Model for End stage Liver Disease skoru 12 yaşından büyük sirozlu çocuklarda mortaliteyi, allojenik organ transplantasyon önceliğini ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılır. Burada yaş, büyüme geriliği ve albümin düzeyi değerlendirmeye alınmazken, skor serum kreatinin, total bilirubin ve INR üzerinden hesaplanmaktadır (43).

MELD SKORU= 0,957 x ln (kreatinin mg/dL + 0,378 x ln (total bilirübin mg/dL) + 11,20 x ln (INR) + 0,643 formülü ile hesaplanır (44).

2.2.7. Komplikasyonlar

Siroz hastalarında görülen başlıca komplikasyonlar, malnütrisyon, büyüme geriliği, portal hipertansiyon, varis kanamaları, portal hipertansif gastropati, koagülopati, hipersplenizm, asit, hepatik ensefalopati, koagülopati,

hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom, spontan bakteriyal peritonit ve hepatoselüler karsinoma gelişimidir (1, 27)

Asit oluşumunda en önemli faktörler portal venöz basınçta artış ve plazma onkotik basıncında azalmadır. Bu iki faktör kardiyak output, renal fonksiyon, natriürezis, arteriyal vasküler direnç ve albümin sentezi ile kontrol edilmektedir (1, 29).

Asit varlığında aşırı sıvı tutulmasını önlemek için düşük sodyumlu diyet ilk seçenek tedavidir. Tedavinin bir sonraki aşamasında diüretikler yer alır. Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton, potasyum koruyucu özellikleri nedeniyle tercih edilen bir diüretiktir (29).

Hepatopulmoner sendrom, pulmoner vasküler yapıdaki arteriyovenöz şant oluşumu ve akciğer kapillerlerinin çapındaki artışa bağlı olarak perfüzyonun bozulması ile ortaya çıkan patofizyolojik durumu ifade eder. Hepatopulmoner sendromda intrapulmoner vazodilatasyon gelişiminden akciğer vasküler endotel hücrelerinden endotelin B reseptörü ekspresyonunda ve dolaşımdaki endotelin-1 düzeyinde artış sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer transplantasyonu ile 5 yıllık sağkalımın % 23'ten % 76'ya çıktığı bildirilmiştir (45, 46).

Hepatorenal sendrom, renal vazokonstriksiyonda artış, düşük renal perfüzyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı sonucunda oluşan böbrek yetmezliği ile karakterize bir durumdur (47).

Spontan bakteriyal peritonit, bağırsak perforasyonu veya diğer intraabdominal kaynaklarla ilişkili olmayan asit sıvısının bakteriyel enfeksiyonunu ifade eder. Çoğu durumda monomikrobiyaldir. Eş zamanlı ateş, karın ağrısı veya lökositozu olan asitli bir hasta spontan bakteriyal peritonit açısınan değerlendirilmelidir. Parasentez ile alınan asit mayisinden gönderilen kültürün pozitifliği ve nötrofil sayısının ≥ 250/mm^3 olması ile tanı konulur (48).

Hepatik ensefalopati porto-sistemik şantların oluşması, kan-beyin bariyerindeki değişiklikler sonucunda toksik metabolitlerin beyine geçişinin artması

ile oluşan potansiyel olarak geri dönüşümlü bir nörolojik süreci ifade eder. Güçlü bir nörotoksin ve protein metabolizmasının yan ürünü olan amonyak hepatik ensafalopatiden sorumlu tutulmaktadır (27, 29).

2.3. Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon kronik karaciğer hastalığının mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli komplikasyonudur. Hem portal kan akımı hem de portal dirençteki artış sonucu oluşur. Portal basıncın > 10-12 mmHg veya hepatik venöz basınç gradyanın > 4 mmHg olması portal hipertansiyon olarak tanımlanır (49).

Portal basıncın dolaylı bir ölçütü olan hepatik venöz basınç gradyanı (HVPG), varis gelişiminin en iyi göstergesidir ve dekompansasyonun habercisidir. Normal HVPG 3-5 mmHg'dir. Hepatik venöz basınç gradyanının > 10 mmHg olması “klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon” olarak tanımlanır (21, 50).

Portal ven süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Portal ven karaciğere porta hepatis bölgesinden sağ ve sol karaciğer loblarına giden iki ana dalla girer ve hepatik sinüzoidlere kadar devam eder. Hepatik sinüzoidler santral venden hepatik venlere ve oradan da inferior vena cava’ya boşalır. Portal venin geniş kanallarında kapakçıklar yoktur. Bu nedenle kan akımı herhangi bir dirençle karşılaştığında basıncın geriye yansıması daha kolay olur ve portal basınçta artış meydana gelir (51). Bu direnci kompanse etmek için porto-sistemik kollateraller ve şantlar oluşur. Sistemik arteriyel vazodilatasyon gelişmesi portal ven kan akışını daha da arttırarak portal hipertansiyonu arttırır (3). Kollateraller distal özofagus, kardiya, rektum ve falsiform ligaman seyri boyunca görülür. Ekstrahepatik portal ven obstrüksiyonunda ayrıca karaciğer hilusunda da kollateraller oluşabilir. Bu olay, kavernöz transformasyon olarak isimlendirilir (52).

Splenomegali ve buna bağlı hipersplenizm, splenik konjesyondan kaynaklanırken, özofagus ve rektal varislerin duvar geriliminde aşırı artış varisin rüptürüne yol açar ve varis kanaması oluşur. Portosistemik şant oluşumu hepatik ensefalopati, hepatopulmoner sendrom, hepatorenal sendrom ve asit ile ilgili komplikasyonlar patogenezde anahtar rol oynamaktadır (2).

Portal kan akımına karşı direnç oluşumu başlıca üç anatomik düzeyde oluşur. Portal venin karaciğere girmeden önceki dallarından birinde doğumsal ya da kazanılmış yapısal bozukluklar prehepatik, karaciğer içinde vasküler direnç artışına yol açan nedenler intrahepatik ve hepatik venöz akıma engel oluşturan nedenler ise posthepatik portal hipertansiyon olarak sınıflandırılır. İntrahepatik vasküler direnç artış mekanizmaları presinüzoidal, sinüzoidal ve postsinüzoidal düzeyde ele alınabilir (52). Çocuklarda portal hipertansiyona neden olan hastalıklar **Tablo 2.4'de** özetlenmiştir (53).

Tablo 2.4. Çocuklarda Portal Hipertansiyon Nedenleri

Prehepatik Bozukluklar	**İntrahepatik Bozukluklar (Hepatoselüler)**	**İntrahepatik Bozukluklar (Biliyer)**
Portal ven agenezisi, atrezi, darlık	Siroz	Biliyer atrezi
Arteryo-venöz fistüller	Otoimmün hepatit	Primer sklerozan kolanjit
Splenik ven trombozu	Hepatit B,Hepatit C	Kistik fibroz
Portal ven trombozu veya kavernöz transformasyon	Glikojen depo hastalığı tip IV ve III	Caroli hastalığı
Posthepatik Bozukluklar	α_1-Antitripsin eksikliği	Koledok kisti
Budd-Chiari sendromu	Wilson hastalığı	Progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 1
Konjestif kalp yetmezliği	Hemokromatozis	Alagille sendromu
İnferior vena kava tıkanıklığı	Toksinler	Primer biliyer siroz
	Metotreksat, 6-Merkaptopürin, valproat,	**İntrahepatik Bozukluklar (Diğer)**
		Veno okluzive hastalık
		Şistozomiazis
		Parenteral beslenme
		İdiyopatik portal hipertansiyon

İntrahepatik portal hipertansiyonun en sık nedeni sirozdur. Karaciğer fibrozisinin intrahepatik venöz direnci arttırması, azalmış vazodilatatör üretimi ve artmış vazokonstriktör madde düzeyleri nedeni ile portal hipertansiyon ortaya çıkar. Kronik karaciğer hastalıklarında ekstra hepatik portal hipertansiyondan farklı olarak karaciğer fonksiyonları da bozulduğundan varis kanaması gibi komplikasyonların tedavisi daha zordur (3, 34).

Portal ven trombozu ekstrahepatik portal hipertansiyonun en sık nedenidir. Tıkanma, portal venin herhangi bir seviyesinde meydana gelebilir. Portal ven trombozu yenidoğan dönemindeki umblikal ven kataterizasyonu öyküsü, omfalit, dehidrasyon veya sepsis nedeniyle oluşabilir. Büyük çocuklarda portal ven trombozu intra abdominal enfeksiyon (apendisit, peritonit, pankreatit gibi), inflamatuar bağırsak hastalığı, primer sklerozan kolanjit veya biliyer enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkabilir. Portal ven trombozu Faktör V Leiden mutasyonu, protein C veya protein S eksiklikleri gibi hiperkoagülapoti durumları ile de ilişkili olabilir. Konjenital veya edinilmiş bir arteriyovenöz fistülün bir sonucu olarak da portal sistemde artmış akımdan kaynaklanan portal hipertansiyon görülebilir (49).

Posthepatik portal hipertansiyon nedenlerinden biri de Budd-Chiari sendromudur. Budd-Chiari sendromu inferior vena kava veya hepatik venleri içeren hepatik venöz çıkışın kısmi veya tam tıkanmasından kaynaklanır. Etiyolojide kalıtsal ve edinilmiş hiperkoagülopati durumları, hepatik veya metastatik neoplazmlar, kollajen vasküler hastalıklar, Behçet sendromu, inflamatuar bağırsak hastalığı, aspergillozis ve bazı kemoterapötik ilaç kullanımı yer alır (49, 52).

Splenomegali varis kanamalarından sonra portal hipertansiyonun en sık görülen ikinci bulgusudur. Hipersplenizm bulguları (anemi, lökopeni, trombositopeni) ve splenomegalisi olan bir çocukta altta yatan karaciğer hastalığı düşünülmelidir. Splenomegali hastalarının çoğu asemptomatiktir. Burun kanaması veya trombositopeniden kaynaklanan peteşiler görülebilir. Portal hipertansiyon kaynaklı kollateral oluşumu umblikal venlerin yeniden perfüzyonuna ve karın duvarı

venlerinin belirginleşmesine yol açabilir. Periumblikal kollateraller “kaput meduza” olarak adlandırılır (52).

Asit, portal hipertansiyonlu çocukların % 7-21'inde görülür. Asit sirozda görülebileceği gibi yeni başlangıçlı (akut) portal ven tıkanıklığı sonucunda da gelişebilir (49, 52).

Hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyon siroz ve portal hipertansiyonun akciğer komplikasyonlarıdır. Kronik karaciğer hastalığı, akut karaciğer yetersizliği ve ekstrahepatik portal hipertansiyonda görülebilen bu sendromun günümüzdeki tek kesin tedavisi karaciğer nakli olduğundan erken tanısı önemlidir. Portopulmoner hipertansiyon ise pulmoner arterlerde konsantrik medial hipertrofi ve intimal fibrozun yol açtığı vazokonstriksiyon ile karakterizedir (45, 52).

Doppler US’de karaciğere doğru akış, hepatopedal, karaciğerden uzaklaşan akış ise hepatofugal akıştır ve daha ağır portal hipertansiyonunu ifade eder (52).

Endoskopi özofagus varislerini saptamada ve gastrointestinal kanama kaynağını tespit etmede en güvenilir yöntemdir. En sık özefageal veya gastrik varislerden kanama görülse de sirozu olanlarda portal hipertansif gastropati, gastrik veya duodenal ülser kanamaları da görülebilir (49).

Magnetik rezonans görüntüleme ve anjiografi konjenital hepatik vasküler anomalileri, portal ven trombozu ve cerrahi şantların açıklığını değerlendirmede yararlı bilgiler verir (52).

Portal ven trombozu akut aşamada saptandığında trombolitik tedavi ile damar açıklığı sağlanabilir. Bunun dışında kalan olgularda portal hipertansiyon tedavisini portal hipertansif komplikasyonların yönetimi oluşturur. Akut kanamaların acil tedavisi ve kanama tekrarının önlenmesi (sekonder proflaksi), daha önce kanamamış vakalarda kanamayı önlemeye yönelik tedaviler (primer proflaksi) uygulanır (52).

2.4. Hemostaz

Damar endotelindeki yaralanma sonucu, damar duvarında vazokonstriksiyon ve trombosit tıkacı oluşumu primer hemostaz, plazma faktörlerinin bir dizi reaksiyonu sonrası fibrin trombüs oluşturması ise sekonder hemostaz olarak adlandırılır. Ayrıca pıhtılaşma yanıtının hasarlı bölge etrafında istenmeyen trombüs oluşturmasını engellemek üzere sistemik antikoagülan ve pıhtılaşma inhibitörlerinin aktivasyonu ile fibrinolizis oluşur (4).

Damar hasarından hemen sonra oluşan refleks vazokonstrüksiyon damar içi kan akımın yavaşlamasına neden olur. Vasküler sistemin antikoagülan ve prokoagülan özelliği vardır. Endotel hücreleri prostasiklin, trombomodulin ve t-PA (doku plazminojen aktivatörü) sentezi ile antikoagülan özelliğe sahip iken, von Willebrand faktörü (vWF) sentezi ile de trombosit adezyonunu arttırır. Endotel hücreleri doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna ve PAİ-1 (plasminojen aktivatör inhibitör 1) sentezi ile de fibrinoliz inhibisyonunu sağlar (4).

Trombositler, fizyolojik pıhtılaşma sürecinin temel bileşenidir. Hasarlı damar duvarlarına multimerik adheziv bir protein olan vWF ile etkileşime girerek yapışır. Trombositlerin aktivasyonu ile dense granüllerden adenozin difosfat (ADP), adenozin trifosfat (ATP), serotonin ve kalsiyumun, α granüllerinden ise fibrinojen, vWF, Faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) kininojen, fibronektin, α-1 antitiripsin, PAİ-1'in salınımı gerçekleşir. Aktive olan trombositler salgıladıkları ADP ve tromboksan A2 gibi maddelerle agregasyonunu sağlar ve birincil hemostatik tıkaç oluşumu gerçekleşir (4, 10). Aktive olmuş trombositler ayrıca aktif pıhtılaşma faktörlerinin reseptörlerine bağlanarak trombin oluşumunu hızlandırır. Sonuçta pıhtının retraksiyonu ve Faktör XIII yardımıyla stabil fibrin-trombosit tıkacı oluşur (4).

Plazma pıhtılaşma faktörleri protrombinden (Faktör II) trombin (Faktör IIa) üretmek için birbirine bağımlı bir şekilde çalışır. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür. Fibrin monomerleri polimerize ederk bir ağ

oluşturur. Fibrinojen aynı zamanda trombosit agregasyonu için ligand görevi görür. Trombin, fibrin ağını çapraz bağlayan Faktör XIII'ü aktive eder. Trombin, daha hızlı bir şekilde daha fazla trombin oluşturmak için bir döngü meydana getirerek pozitif geri besleme ile düzenleme rolü oynar (4, 54).

Faktör XIIIa'nın etkisi altında, fibrin monomerleri, fibrin polimerlerine dönüştürülür ve stabil fibrin pıhtı oluşturulur. Trombinin varlığında, gevşek biçimde toplanmış sağlam trombositlerin kütlesi, kan kaybına karşı bir hemostatik bariyer oluşturmak üzere fibrin lifleri ile birbirine bağlanarak, yoğun olarak paketlenmiş bir kütleye dönüştürülür (4).

Trombin, endotel yüzeyindeki trombomodulinle etkileşerek aynı zamanda antikoagülan sistemi de uyarır. Protein C ve protein S aktive edilir. Oluşan aktif protein C ve S, Faktör V ve Faktör VIII'i inaktif hale çevirir. Antitrombin III (AT III), trombin ve Faktör X'u inaktive ederken, doku faktörü inhibitörü de antikoagülan sistemde rol oynar (4).

Fibrinolizis, vasküler sistem içerisinde fibrin birikmesi üzerine proenzim plazminojeni aktif olan plazmine dönüştüren ve ardından fibrini parçalayan bir mekanizmadır. Ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörünün etkisiyle plazminojen plazmine çevrilir. Bu işlem sırasında fibrin yıkım ürünleri açığa çıkar. Kronik karaciğer hastalıklarında fibrinolizis mekanizması hem profibrinolitik hem de antifibrinolitik aktivatör ve inhibitörlerin değişimine bağlı olarak bozulmuştur (4, 10).

2.5. Kronik Karaciğer Hastalıklarının Hemostaza Etkisi

Kronik karaciğer hastalıklarında koagülasyon faktörlerinin hepatik sentezinin azalması, malabsorpsiyona bağlı K vitamini eksikliği, disfibrinojenemi, artmış fibrinolizis, tüketim koagülopatisi, hipersplenizme bağlı trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle hemostazda anormallikler ortaya çıkar (4, 5). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda hemostaz bozukluğu sık görülmesine rağmen olguların sadece % 15'inde ciddi kanama görülür (5).

Endotel hücrelerinden sentezlenen Faktör VIII haricinde tüm koagülasyon faktör ve inhibitörlerinin sentez yeri karaciğerdir. Aynı zamanda hepatositlerde bazı faktörlerin glikozilasyonu ve gama-karboksilasyon gibi post transisyonel değişiklikleri gerçekleşir. Kronik karaciğer hastalıklarında K vitamininin gastrointestinal kanaldan emilimi bozulmaktadır. Ortaya çıkan K vitamini eksikliğinde, vitamin K bağımlı faktörlerin (Faktör II, VII, IX, X, protein-C ve protein-S) gama karboksilasyon yolu ile modifikasyonu olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle sirotik hastalarda hem koagülasyon faktörlerinin sentezi hem de modifikasyonu bozulmaktadır (4, 5).

Kronik karaciğer hastalıklarında bozulmuş hepatik fonksiyona bağlı hem prokoagülan hemde antikoagülan faktör seviyelerinin beraber azalması nedeniyle aslında yeniden bir denge ortaya çıkar. Yeniden oluşan bu denge sağlıklı bir bireydeki gibi stabil değildir. Ancak son evre karaciğer hastalıklarında görülen kanamaların bu hemostaz dengesindeki değişimden çok portal hipertansiyona bağlı gelişen hiperdinamik durum, endotel disfonksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle endojen heparin benzeri madde üretimi ve böbrek yetmezliğine bağlı ortaya çıktığı görülmüştür (5, 8, 10).

Kronik karaciğer hastalığında; VWF düzeyi belirgin olarak yükselir ve karaciğer hastalığının ciddiyeti ile koreledir. Von willebrand faktör; vasküler yaralanma bölgelerinde subendotele sayıca azalmış olan trombositlerin yapışması için tekrar çağırarak trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle primer hemostazdaki hataları önler. Trombositler üzerinde von Willebrand faktörünün in vivo fonksiyonlarını sınırlayan, bir plazma metaloproteaz olan ADAMTS 13 seviyeleri ise sirozlu hastalarda azalır; bu da trombosit fonksiyonunun iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (10, 11). Yapılan bir çalışmada, sirozlu hastalardan trombosit bakımından zengin plazmada 56 x 10^9/L kadar düşük bir trombosit sayısı, sağlıklı deneklerde normal aralığın alt sınırına eşdeğer bir seviyede trombin oluşumunu korumak için yeterlidir(55).

Karaciğer hastalığında trombositopeni multifaktöriyeldir. Portal hipertansiyonun neden olduğu splenomegali sonucunda trombositlerin

sekestrasyonu artar. Trombositopeni, kemik iliğinde megakaryositlerin üretimini ve farklılaşmasını uyaran bir büyüme faktörü olan, karaciğerde üretilen trombopoietinin eksikliği ile daha da belirginleşir. FVIII, VWF ve fibrinojen, karaciğer yetmezliğinde genellikle erken görülen yüksek akut faz reaktanlarıdır, kronik dönemde, FVIII ve VWF seviyeleri normal veya yüksek kalırken fibrinojen azalmış hepatik üretim nedeniyle düşer(6, 11).

Koagülopatiyi tanımlamak ve izlemek için en sık kullanılan testler arasında parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), protrombin zamanı (PT) ve INR bulunur. Prokoagülan aktiviteyi gösterirler. Protrombin zamanı; plazmaya tromboplastin ve kalsiyum eklenmesi ile pıhtı oluşumu arasında geçen süre ölçülür. PT değeri normalde 11,5-14 saniyedir. Pıhtılaşmanın 3. evresi sağlamken PT süresi uzamışsa faktör II, V, VII ve/veya X eksikliği düşünülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; aktive edilmiş plazmaya trombosit ve kalsiyum eklenmesi ile pıhtı oluşumu arasında geçen süredir. APTT normalde 25-40 saniyedir. Süre uzamışsa faktör XII, XI, IX ve VIII eksikliği veya inhibitör varlığı düşünülür(54).

Hastanın PT'nın bir laboratuvar normal PT değerine göre oranı olan INR, warfarin gibi bir vitamin K antagonisti ile antikoagülasyon tedavisi alan hastaların PT'larını laboratuvarlar arasında standardize etmek için tasarlanmıştır ve tedaviye verilen yanıtları izleme yöntemi olarak kullanılır (56). Karaciğer nakli için adaylara öncelik belirleme skorlaması olarak kullanılan MELD skorlamasında INR prognostik bir endeks olarak kullanılır. Ancak INR K vitamini antagonisti tedavisi alan hasta plazmaları kullanılarak standardize edildiğinden kronik karaciğer hastalığındaki karmaşık hemostaz değişikliklerini yansıtmaz. Bu sorunun çözümü için, K vitamini antagonistleri alan hastalardan alınan plazma yerine kronik karaciğer hastalığı olan hastalardan elde edilen plazmaya dayalı farklı bir kalibrasyon kullanılmasını içeren alternatif bir standardizasyon sistemi uygulanmalıdır (10).

Önemli derecede uzamış PT ve aPTT'ye rağmen, akut karaciğer yetmezliği olan hastaların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, trombomodulin varlığında benzer endojen trombin oluşumuna sahip oldukları bulunmuştur. Korunan trombin

oluşumunun, karaciğer hastalıklarında protein C üretiminin azalmasına ve Faktör VIII'deki artışa bağlı olarak yeniden dengelenmiş pıhtılaşmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Protein C ve S'nin azalması PT veya aPTT'na yansımaz. Bu nedenle testlerle aslında kanama riski incelenirken hemostazın diğer kanadı olan tromboz değerlendirilememektedir (6).

Siroz veya yeni başlayan karaciğer yetmezliğindeki koagülopatiyi yaygın intravasküler koagülasyondan (DIK) ayırmak zor olabilir, çünkü her ikisi de hipofibrinojenemiye ve uzamış PT/aPTT'ye neden olabilir. Faktör VIII diğer tüm faktörlerle birlikte DIK'de tüketildiği için, Faktör VIII seviyesinde azalma, DIK ile karaciğer hastalığının koagülopatisi arasında ayrım yapmakta yardımcı olabilir. Yaygın intravasküler koagülasyonda koagülopatinin daha da kötüleşmesiyle birlikte, fibrinojen ve Faktör VIII artar, daha sonra birlikte azalır, oysa karaciğer hastalığı ilerledikçe fibrinojen azalacak ve Faktör VIII artacaktır (6).

Geleneksel pıhtılaşma testleri kanama ve tromboz riskini tahmin etmek için yeterli değildir. İnvazif prosedürlerden önce anormal hemostatik parametrelerin düzeltilmesine yönelik rutin çabalar bilimsel bir temele dayanmaz. Kanamanın önlenmesi için anormal rutin pıhtılaşma testlerini (INR, aPTT) düzeltme amaçlanarak yapılan tansfüzyonlar hem transfüzyonla ilgili komplikasyonlara hem de verilen taze donmuş plazma hacimleri nedeni ile aşırı volüm yüklenmesi ve kan basıncı yükselmesine neden olur. Dolayısı ile portal hipertansiyonunun alevlenmesine neden olabilmektedir (5, 11).

2.6. Von Willebrand Faktör

Von Willebrand faktör endotel hücreleri ve megakaryositlerde pre-pro-vWF olarak sentezlenen büyük bir multimerik glikoproteindir. Vasküler endotelde sentezlenen vWF sekretuar granüller içinde (Weibel-Palade cisimcikleri) depolanır. Bu granüllerden stres ve ilaçlara bağlı (örneğin 1-desamino-8-D-arjinin vazopressin=DDAVP) olarak salınır. Megakaryositlerde sentezlenen vWF alfa granüllerde depolanır ve trombosit aktivasyonu ile salgılanır. Molekülün primer yapısı birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerinden oluşur. Her bölgenin

farklı bağlanma fonksiyonları vardır. D bölgesi Faktör VIII, kollajen ve heparini, A1 bölgesi trombosit membranındaki GPIb reseptörü kollajen ve heparini, A3 kollajeni, C1 ise trombosit agregasyon reseptörü olan GpIIb-IIIa'yı bağlar (54, 57, 58). Salınımını uyaran başlıca etmenler trombin, IL-1 ve bazı hormonlardır (adrenalin, vazopressin ve insülin gibi).

Vasküler hasar gerçekleştiğinde vWF subendotelden açığa çıkan kollajene bağlanır, yapısını çözer ve kollajen ile sinerji içinde trombositlerin yapışmasını destekler. Yaralanma sırasında aktive olan endotel hücresi depolarından vWF multimerlerini salgılar. Von Willebrand faktörü dolaşımda eser miktarda olan ve büyüklükleri 20 milyon daltonun üstüne çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur. Bu multimerler hemostatik olarak en aktif moleküllerdir (58).

Başlangıçta vWF, GPIb trombosit reseptörü ile etkileşime girerek trombositleri birbirine bağlar. Trombosit kollajen reseptörleri GPVI ve a2β1 ile kollajene bağlanırken aktive olarak trombosit alfa ve dense granül içeriğinin serbest bırakılmasını sağlar. Trombosit aktivasyonu, αIIbβ3 reseptöründe konformasyonel bir değişime neden olur, vWF ve fibrinojen için aviditesini artırır. VWF ve fibrinojen için geliştirilmiş avidite, sonunda trombosit tıkaç oluşumuna yol açan trombosit-trombosit etkileşimlerine aracılık eder. Von Willebrand faktör ayrıca trombositlerin GIIb/IIIa reseptörüne bağlanarak trombosit agregasyonu sağlar (4, 58).

Plazmada vWF ve Faktör VIII yakın derecede birlikte bulunurlar. Faktör VIII Von Willebrand faktöre bağlanmadığında, plazma yarı ömrü 12 saatten 1-2 saate düşer (57).

Von Willebrand faktörün kan düzeyi, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalin veya adrenalin salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları vWf düzeyini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWf düzeyini azaltır. Kan grubu O olan bireylerin vWF düzeyi diğer gruplardan yaklaşık % 25 daha düşük olduğu öne sürülmüştür (59-61).

Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan koagülasyon aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWF aracılığı ile platelet adezyon ve agregasyonu olur. Von Willebrand faktörün bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile ilişkilidir. Büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır. Büyük multimerlerdeki azalma adezyon ve agregasyonun az olmasına yol açar ve vWF düzeyi normal olsa bile etkin bir hemostatik yanıt oluşamaz (58).

Von Willebrand faktörün klirensi karaciğer ve dalaktaki makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Dolaşımdaki ultra büyük vWF (UL-vWF) multimerleri trombojenik olduğundan, dolaşımdaki etkinlikleri sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. Bu nedenle molekülün A2 alanında Y1605-M1606 bağının ADAMTS-13 ile ayrılması ile daha küçük multimerler ortaya çıkarak daha hızlı bir şekilde sindirilirler (57).

2.7. ADAMTS-13

ADAMTS 13, bir disintegrin metalloproteinaz olup trombospondin tip 1 motifi taşıyan proteinlerin 13. üyesidir. ADAMTS çinko içeren ekstrasellüler matriks proteazları ailesini ifade eder. Bu ailenin üyeleri farklı sayıda thrombospondin-1 tekrarı içerir. Aile üyeleri hücre adezyonu, migrasyonu, anjiyogenez, inflamasyon ve koagülasyon olaylarına aracılık ederler. ADAMTS-13 karaciğerde endotelde ve hepatik yıldızsı hücrelerde sentezlenir ve uygun koagülasyon için UL-vWF'ü, Tirozin (1605)-Metiyonin (1606) arasındaki peptit bağından keser. Salınan UL-vWF potansiyel olarak toksiktir, çünkü işlenmemiş halde trombositlerle kendiliğinden bağlanarak mikro dolaşımı engelleyebilecek kümeler oluşturur (4, 12).

ADAMTS-13 ağırlıklı olarak trombositlere bağlanmış olan vWF üzerine etkilidir. ADAMTS-13 trombin ile inaktive olur ancak fizyolojik koşullarda normal plazmada bu inaktivasyon gözlenmez (12).

Sirozda, aktif yıldızsı hücreler tarafından ADAMTS-13 üretiminin azalması, trombosit ve plazma pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu sağlayan UL-vWF multimerlerinin düzeyini artırdığı öne sürülmüştür. Bu durum portal ven dahil olmak üzere hepatik mikro ve makrovasküler trombüs oluşumuna neden olabilir (13).

Sirozlu hastalarda hem plazma ADAMTS-13 aktivitesinin hem de antijen seviyelerinin azalması ile vWF'ün artmış seviyeleri arasındaki dengesizliğin trombüs oluşumuna neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Azalmış ADAMTS-13 seviyelerinin portal ven trombozu patogenezinden sorumlu tek faktör olmaması nedeniyle antijen ve aktivite seviyelerinin ölçümü portal ven trombozu riskini tahmin etmede etkin bulunmamıştır (13).

3. HASTA VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2019- Ekim 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yeni tanı alan ve halen takip ve tedavilerine devam edilen siroz ve/veya portal hipertansiyon tanılı hastalarda yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve/veya ailelerinin yazılı ve sözlü rızaları alındı (EK-1). Çalışmada esas olarak üç grup oluşturuldu.

Birinci grup: Sirozu olan hastalardan (portal hipertansiyon eşlik edebilir ya da etmeyebilir),

İkinci grup: Sirotik olmayan portal hipertansiyonu olan hastalardan (portal ven trombozu)

Üçüncü grup: Sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Hangi hastaların çalışmaya dahil edilip hangilerinin edilmeyeceği ayrıntılı olarak belirlendi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 0-18 yaş arası siroz ve/veya portal hipertansiyonu olan çocuk hastalar.

Çalışmadan Dışlama kriterleri:

1. Son bir ay içerisinde kan ürünü alan hastalar.
2. Son üç hafta içerisinde K vitamini kullanmış olanlar.
3. Bilinen kanama diyatezi olan hastalar.
4. Bilinen farklı bir kronik hastalığı olan hastalar (böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi).
5. Akut ya da kronik enfeksiyon hastalığı olanlar.
6. Karaciğer nakli olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri tarihteki yaş, cinsiyet ve boy, ağırlık gibi antropometrik ölçümleri, tanı, siroz derecesinin belirlenmesinde kullanılan PELD, MELD ve Child-Pugh skorlamaları, aldıkları tedaviler, endoskopik, radyolojik, laboratuvar incelemeleri (hipersplenizm bulguları dahil), portal ven trombozu olanların tromboza yatkınlık yaratan faktörlerle ilgili laboratuvar ve genetik tetkik sonuçları kaydedildi (EK-2). Antropometrik ölçümlerde WHO Anthro ve WHO AnthroPlus software programı (https://www.who.int/growthref/tools/en/) kullanılarak boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) Z skorları hesaplandı. Örnek alınma tarihlerindeki fizik muayene ve klinik bulguları, öncesinde kanama veya tromboz öyküsü olup olmadığı, ailede hemolitik veya trombotik hastalık öyküsü, yenidoğan döneminde göbek kataterizasyon öyküsü olup olmadığı kaydedildi.

Siroz tanısı fizik muayene (hepatomegali, splenomegali, batında asit, jinekomasti vb.), laboratuar ve histopatolojik bulgulara göre konuldu. Portal hipertansiyon tanısı ise klinik (splenomegali, karın duvarında venöz kollateraller), laboratuar (hipersplenizm bulguları), radyolojik (portal doppler US veya BT anjiografide portal ven trombozu, kollateral damar yapıları veya kavernoz transformasyon bulgularının olması) ve özofagogastroskopide özofagus ve/veya fundus varisi varlığı gibi bulgularla koyuldu (2).

Sirozun etiyolojik nedenlerine yönelik değerlendirmeler rutinde olduğu gibi ayrıntılı olarak yapıldı. Örneğin otoimmün hepatit tanısı, serolojik olarak organ spesifik ve non-organ spesifik otoantikorların (ANA; anti nükleer antikor, AMA; anti mitokondriyal antikor, Anti-LKM; anti-karaciğer-böbrek-mikrozomal antikor, Anti-SM antikor; anti-düz kas antikor) pozitifliği, serum IgG düzeyi yüksekliği, viral hepatite yönelik yapılan serolojik testlerin negatif olması ve diğer olası karaciğer hastalığı yapan hastalıkların dışlanması, histopatoloji ve immünsüpresif tedaviye cevap alınması ile konuldu (62, 63). Wilson hastalığı tanısı; klinik ve laboratuvar olarak görülen hepatik disfonksiyon bulguları, pozitif aile öyküsü yanında serum serüloplazmin düzeyinde düşüklük (<20 mg/dl), 24 saatlik idrarda bakır düzeyinde yükseklik (>100 µg), genetik olarak ATP7B gen mutasyonunun saptanması, göz

muayenesinde Kayser-Fleischer halkası saptanması ve biyopsi yapılan vakalarda karaciğer kuru bakır ağırlığının ölçümü gibi bir algoritma izlenerek konuldu (64).

Siroz varlığında hastalık şiddetinin belirlenmesinde Child-Pugh, PELD ve MELD skorlamaları kullanıldı. PELD skoru 12 yaş altındaki hastalarda ve MELD skoru, 12 yaş ve üzeri hastalarda hesaplandı (http://www.unos.org/resources).

Hasta grubun poliklinik kontrolleri esnasında veya serviste takip edildikleri dönemde diğer kan tetkikleri alınırken eş zamanlı olarak iki adet sitratlı tüpe ikişer ml kan alındı. Tüplerden birinde Von willebrand faktör antijen (% 50-160) ve vWF ristosetin kofaktör(% 50-200) çalışması eş zamanlı olarak yapıldı. Diğer tüp ADAMTS-13 antijen (0,41-1,41 IU/mL) ve aktivite (%40-130) ölçümleri için 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma kısmı epandorf tüplerine alındı ve -80 derecede çalışma tarihine kadar saklandı. Kontrol grubu için aynı prosedür uygulandı. Hastaların aynı gün alınan rutin tetkiklerinde bakılan trombosit (143-344x10^3 (µL), AST (1-50 U/L), ALT (1-50 U/L), PT (12-16,5 sec), INR ve APTT (26-34 sec) değerleri kaydedildi.

Laboratuvar incelemeleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Klinik kimya testleri (AST, ALT, albümin, total bilirübin, direk bilirübin) için jelli tüpe alınan kanlar 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 4500 rpm'de 5 dakika satrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde analitler, Beckman Coulter marka AU5800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) kullanılarak fotometrik yöntemle çalışıldı.

Hemogram parametreleri için EDTA'lı tüpe alınan kanlar Sysmex XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan) analizöründe çalışıldı. Trombosit analizleri için tüm numuneler pıhtı kontrolü yapılarak çalışıldı.

Protrombin zamanı; STA-Compact® (Diagnostica Stago S.A.S., Asnières sur Seine, France) marka cihazda koagulometrik yöntemle STA-NeoPTimal® (Diagnostica Stago S.A.S.) marka kitler kullanılarak ve Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; STA-Compact® (Diagnostica Stago S.A.S., Asnières sur Seine, France) marka cihazda

koagülometrik yöntemle STA-C.K. Prest®® (Diagnostica Stago S.A.S.) marka kitler kullanılarak çalışıldı.

Von willebrand faktör antijeni; STA-Compact® (Diagnostica Stago S.A.S., Asnières sur Seine, France) marka cihazda immüno-türbidimetrik yöntemle STA-LIATEST®VWF:Ag (Diagnostica Stago S.A.S.) marka kitler kullanılarak çalışıldı.

Von willebrand faktör ristosetin kofaktör; STA-Compact® (Diagnostica Stago S.A.S.) marka cihazda türbidimetrik yöntemle STA® -VWF:RCo (Diagnostica Stago S.A.S.) marka kitler kullanılarak çalışıldı.

ADAMTS-13 aktivite ölçümü; DYNEX (DYNEX Magellan Biosciences, Chantilly, VA, USA) marka cihazda koromojenik yöntemle Technozym® ADAMTS-13 activity ELISA (Technoclone, Vienna, Austria) marka kit kullanılarak ve ADAMTS-13 antijen ölçümü; DYNEX (DYNEX Magellan Biosciences) marka cihazda koromojenik yöntemle Technozym® ADAMTS-13 antigen (Technoclone, Vienna, Austria) marka kit kullanılarak kit üretici insert aşamaları takip edilerek çalışıldı. ADAMTS-13 aktivite ölçümünde kit içinde bulunan VWF75 aminoasit peptid substuratı kullanıldı.

İstatistik analizleri için lisanslı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 24. versiyonu (SPPS A.Ş. Chicago, Amerika Birleşik Devletleri) ve Microsoft Excel programı kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama ve median değer değerler olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tüm parametreler normal dağılım göstermediğinden hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ki-kare, Mann Whitney U Testi, Kruskal-Walls H testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Sperman testi uygulandı. $p < 0.05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında 218S817 nolu proje olarak desteklendi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Klinik araştırmalar Etik kurulunun 19.09.2018 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/225 sayısı ile onaylandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya, sirozu olan 28 (siroz grubu), ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan 16 hasta (ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu) ve 20 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) dahil edildi. Ekstrahepatik portal hipertansiyon grubundaki hastaların yaşları ve boy ölçümleri, siroz ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Gruplar arasında boy Z skor, cinsiyet ve vücut kitle indeksi değerleri için anlamlı farklılık saptanmadı. Siroz grubundaki hastaların 16'sı (%57) otoimmün karaciğer hastalığı, dokuzu Wilson hastalığı (%32), biri PFIK(Progresif familial intrahepatik kolestaz) (%4) ve ikisi kriptojenik siroz (%7) etiyolojik nedenli idi **(Tablo 3.1)**. Otoimmün karaciğer hastalığı olan hastaların tamamında otoimmün hepatit ve üçünde de sklerozan kolanjit otoimmün hepatite eşlik etmekte idi. Otoimmün hepatiti olan birer hastada Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroidit vardı. Sirozu olan hastaların sekizinde (% 28) aynı zamanda klinik portal hipertansiyon birlikteliği (sirotik portal hipertansiyon) mevcuttu.

Tablo 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Siroz (n=28)	**Ekstrahepatik PHT** (n=16)	**Kontrol** (n=20)	**p**
Yaş (yıl)				
Ortalama	11,24	7,9	11,52	**0,01***
Median (min-maks)	10,18 (3-16,90)	7,01 (0,6-16,20)	10,45 (2,30-17,75)	
Cinsiyet (K/E)	15/13	7/9	9/11	0,68
Etiyoloji				
Otoimmün karaciğer hastalığı	16			
Wilson hastalığı	9	-	-	-
PFIK	1			
Kriptojenik siroz	2			
Boy (cm)				
Ortalama±SD	130,11±22,20	109,86±21,91	133,43±13,56	**0,03#**
Median (min-maks)	141 (82-180)	113,6 (61-144)	143 (86-167)	
Boy Z skor				
Ortalama±SD	-0,45±0,82	-0,35±0,93	-0,51±1,27	0,46
Median (min-maks)	-0,33[(-0,9)-0,92)]	-0,32[(-0,39)-0,43)]	-0,13 [(-0,26)-1,10)]	
VKİ				
Ortalama±SD	16,13±5,12	17,24±8,12	19,89±4,07	0,63
Median (min-maks)	17,6 (13-29,4)	18,1 (13-22,0)	17,97 (13,8-25)	
VKİ Z skor				
Ortalama±SD	0,11±1,43	0,25±1,76	0,18±1,77	0,62
median (min-maks)	0,36 [(-1,1)-1,23)]	0,65 [(-0,9)-1,34)]	-0,32[(-1,34)-1,79)]	

PHT; Portal hipertansiyon, **PFIK;** Progresif familyal intraheaptik kolestaz, **VKİ;** Vücut kitle indeksi

* Gruplar arası p = 0,01 (Kruskal Wallis testi), siroz ve ekstrahepatik PHT için p< 0,01, siroz ve kontrol için p:067, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p=0,01 (Mann-Whitney U testi).

Gruplar arası p =0,03 (Kruskal Wallis testi), siroz ve ekstrahepatik PHT için p < 0,01, siroz ve kontrol için p = 0,58, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p < 0,01 (Mann-Whitney U testi).

Siroz grubundaki hastaların dokuzu (%32,1) ilerleyici yorgunluk, iştahsızlık, eklem ağrısı, karın ağrısı veya kilo kaybı gibi sinsi başlangıç gösteren klinik bulgular, altısı (%21,4) bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı, sarılık, koyu renkli idrar veya akolik gaita gibi akut hepatit kliniği, altısı (%21,4) asemptomatik transaminaz yüksekliği, beşi (%18) hematemez, splenomegali ve hipersplenizm gibi portal hipertansiyon bulgu ve semptomları ile başvurdu. Olguların ikisi (%7,1) ise aile taramasında tanı aldı. Ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan olguların ise, altısı

(%37,6) gastrointestinal kanama, beşi (%32,2) karın şişliği ve beşi (%32,2) ise hipersplenizm bulguları ile başvurdu **(Tablo 3.2).** Ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastaların 11'inde umblikal ven kateterizasyonu öyküsü alındı. Dört hastanın yenidoğan döneminde hastane yatışı öyküsü varken göbek kateteri takılıp takılmadığına dair verilere ulaşılamadı. Bir hastada ise bilinen bir ekzojen risk faktörü saptanmadı.

Tablo 3.2. Hastaların Başvuru Semptomlarına Göre Dağılımı

Semptom	Siroz n (%)	Ekstrahepatik PHT n (%)
Sinsi başlangıç	9 (%32,1)	-
Akut hepatit kliniği	6 (%21,4)	-
Asemptomatik transaminaz yüksekliği	6 (%21,4)	-
PHT ve hipersplenizm bulguları	5 (%18)	5 (%32,2)
Gastrointestinal kanama	-	6 (%37,6)
Karın şişliği	-	5 (%32,2)
Aile taraması	2 (%7,1)	-

PHT; Portal hipertansiyon

Hastaların hepatomegali ve/veya splenomegali saptanma durumları **Tablo 3.3**'de verilmiştir.

Tablo 3.3. Hastaların Fizik Muayene Bulgularına Göre Dağılımı

Fizik Muayene	Siroz n (%)	Ekstrahepatik PHT n (%)
Sarılık	8 (%28,6)	-
Karın distansiyonu	6 (%21,4)	7 (%43,7)
Hepatosplenomegali saptanmayan	5 (%17,9)	2 (%11.5)
Sadece splenomegali saptanan	3 (%10,7)	14 (%87,5)
Sadece hepatomegali saptanan	12 (%42,8)	-
Splenomegali ve hepatomegali birlikte olan	8 (%28,6)	-

PHT; Portal hipertansiyon

Sirotik portal hipertansiyon veya ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan olguların tamamında değişik derecelerde özofagus varisleri ve altı olguda da portal hipertansif gastropati saptandı.

Hastaların 13'ü azatiopürin, 18'i düşük doz prednizolon (5 mg), ikisi propranolol, yedisi D-penisilamin, ikisi trientin ve beşi ursodeoksikolik asit tedavileri almakta idi.

Siroz grubunda ALT ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0,01$). Ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastaların trombosit değerleri sirozu olan hastalar ve sağlık kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p <0,01$). Grupların hemoglobin, INR ve fibrinojen değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi **(Tablo 3.4)**.

Tablo 3.4. Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametre	Siroz (n=28)	Ekstrahepatik PHT (n=16)	Kontrol (n=20)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
ALT (U/L)	81,57±88,17	27,5±17,75	19,56±15,82	< 0,01*
Hemoglobin (g/dL)	12,34±3,89	11,73±2,46	12,91±2,10	0,81
Trombosit (µL)	218.194,4±122575,2	102.437,5±71360,7	335.087,6±78025,5	< 0,01#
INR	1,34±0,17	1,23±0,16	1,18±0,14	0,08
Fibrinojen (mg/dL)	286,12±77,38	290,31±43,78	285,40±19,70	0,56

ALT; alanin aminotransferaz, **PHT;** Portal hipertansiyon, **INR;** Uluslararası normalleştirilmiş oran

* Gruplar arası p < 0,01 (Kruskal Wallis testi), siroz ve ekstrahepatik PHT için p= 0,01, siroz ve kontrol için p < 0,01, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p=1,00 (Mann-Whitney U testi).

Gruplar arası p < 0,01 (Kruskal Wallis testi), siroz ve ekstrahepatik PHT için p < 0,01, siroz ve kontrol için p = 0,01, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p < 0,01 (Mann-Whitney U testi).

Sirozu olan hastaların vWF antijen (vWF-Ag) ve vWF ristosetin kofaktör (vWF:RCo) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p < 0,01 ve p < 0,01). Bununla birlikte siroz ve ekstrahepatik PHT grupları arasında vWF antijen ve vWF ristosetin kofaktör düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,31 ve p=0,24). Ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu vWF antijen ve vWF ristosetin kofaktör düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p <0,01 ve p <0,01) **(Tablo 3.5) (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).**

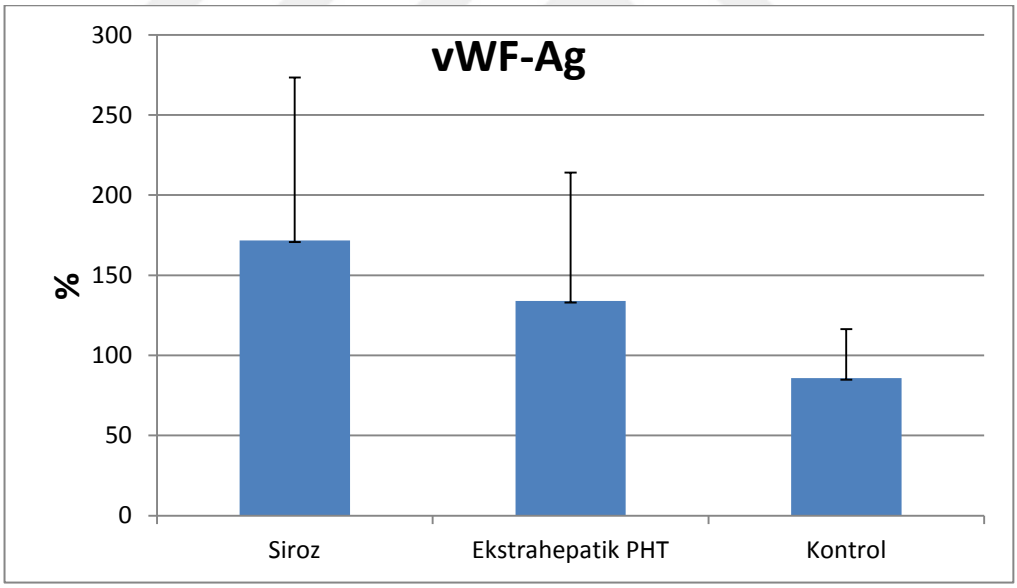
Tablo 3.5. Gruplar Arası Von Willebrand Faktör ve Von Willebrand Ristosetin Kofaktör Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	Siroz n=28	Ekstrahepatik PHT n=16	Kontrol n=20	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
vWF antijen (%)	171,65±101,67	133,93±80,13	85,86±30,58	< 0,01*
vWF:RCo (%)	121,62±55,83	103,1875±58,55	61,52±27,03	< 0,01#

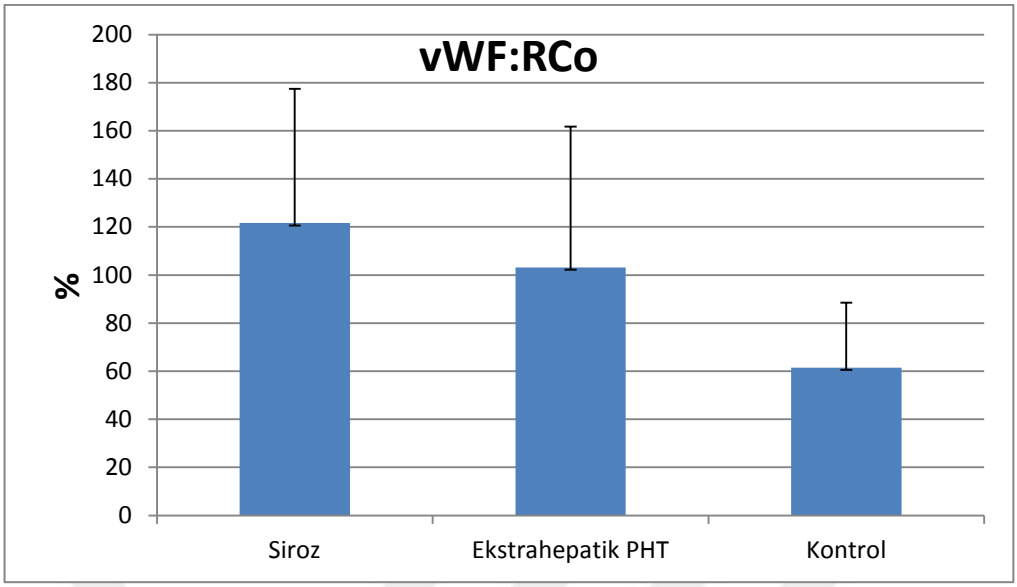
PHT; Portal hipertansiyon, **vWf;** Von Willebrand faktör, **vWF:RCo;** Von Willebrand ristosetin kofaktör

* Gruplar arası p < 0,01 (Kruskal Wallis testi), siroz ve kontrol için p < 0,01, siroz ve ekstrahepatik PHT için p= 0,31, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p <0,01 (Mann-Whitney U testi).

Gruplar arası p < 0,01 Kruskal Wallis testi, siroz ve kontrol için p < 0,01, siroz ve ekstrahepatik PHT için p= 0,24, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p=0,02 (Mann-Whitney U testi).

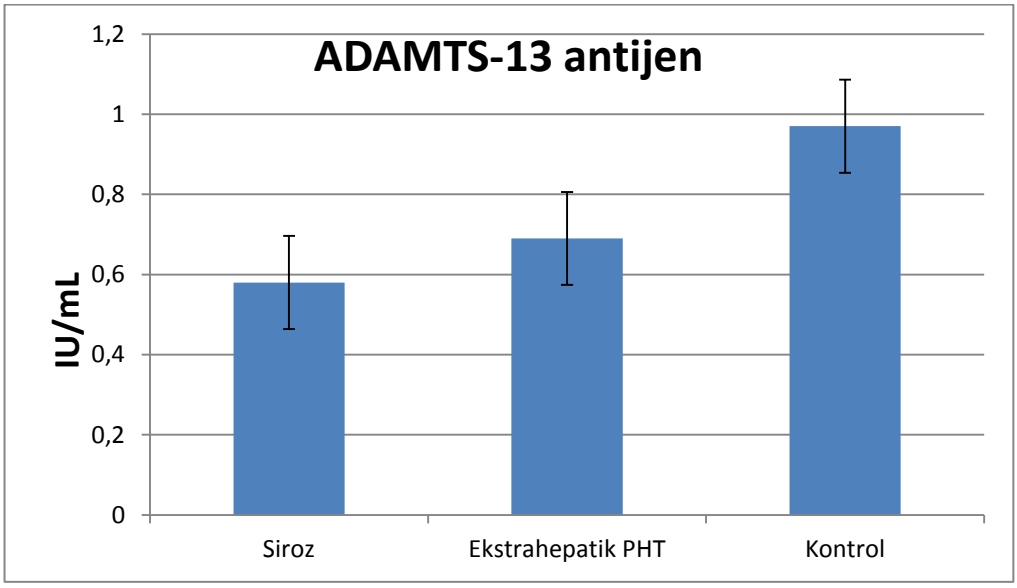


Şekil 3.1. Von willebrand faktör antijen düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

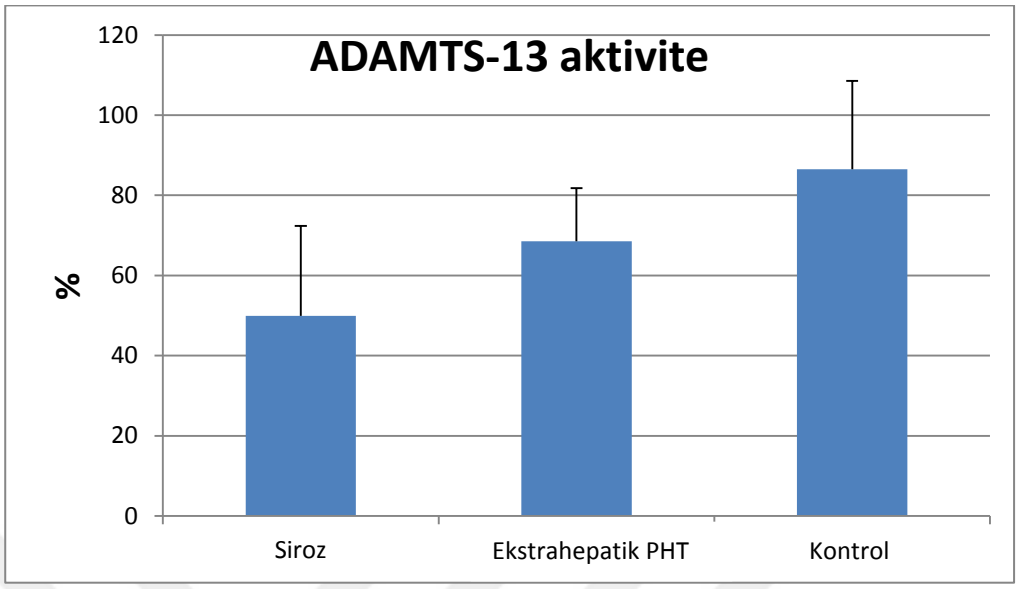


Şekil 3.2. Von willebrand faktör ristosetin kofaktör düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Sirozu olan hastaların ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p <0,01 ve p =0,02). Siroz grubu ile ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu arasında ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,63 ve p=0,50). Ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunda ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü (P=0,03 ve p=0,02) **(Tablo 3.6) (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4).**



Şekil 3.3. ADAMTS-13 antijen düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması



Şekil 3.4. ADAMTS-13 aktivite düzeyinin siroz grubu, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Tablo 3.6. Gruplar Arası ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	**Siroz n=28**	**Ekstrahepatik PHT n=16**	**Kontrol n=20**	
	Ortalama±SD	**Ortalama±SD**	**Ortalama±SD**	**p**
ADAMTS-13 antijen (IU/mL)	0,58±0,23	0,69±0,11	0,97±0,15	< 0,01*
ADAMTS-13 aktivite (%)	49,91±22,43	68,50±13,29	86,51±22,07	0,02#

PHT; Portal hipertansiyon, **ADAMTS-13;** A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13

* Gruplar arası p < 0,01 (Kruskal Wallis testi), siroz ve kontrol için < 0,01 siroz ve ekstrahepatik PHT için p= 0,63, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p=0,03 (Mann-Whitney U testi).

Gruplar arası p = 0,02 (Kruskal Wallis testi), siroz ve kontrol için p= 0,02, siroz ve ekstrahepatik PHT için p= 0,50, ekstrahepatik PHT ve kontrol için p=0,02 (Mann-Whitney U testi).

Siroz grubunda kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği olan üç hastanın (ikisi otoimmün karaciğer hastalığı ve biri Wilson hastalığı) ADAMTS-13 antijen düzeyleri (0,86 IU/mL, 0,96 IU/ml ve 0,89 IU/mL) ve ADAMTS-13 aktivite düzeylerinin (% 140, 109 ve 148) grup ortalamasının çok üzerinde olduğu görüldü.

Bu hastaların vWF-Ag düzeyleri (%136, %205 ve %326) ve vWF:RCo düzeylerinin de (%148, %181 ve %200) grup ortalamasıyla benzer oranda yüksek olduğu görüldü.

Korelasyon analizlerinde (Spearman's sıra analizi) siroz grubunda vWF antijen ve ADAMTS-13 antijeni arasında r= -0,48 (p< 0,01) ve vWF:RCo ile ADAMTS-13 aktivitesi arasında r= -0,43 (p<0,01) olarak hesaplandı. Ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunda ise vWF antijen ve ADAMTS-13 antijeni arasında r= -0,38 (p= 0,02) ve vWF:RCo ile ADAMTS-13 aktivitesi arasında r= -0,40 (p<0,01) olarak hesaplandı.

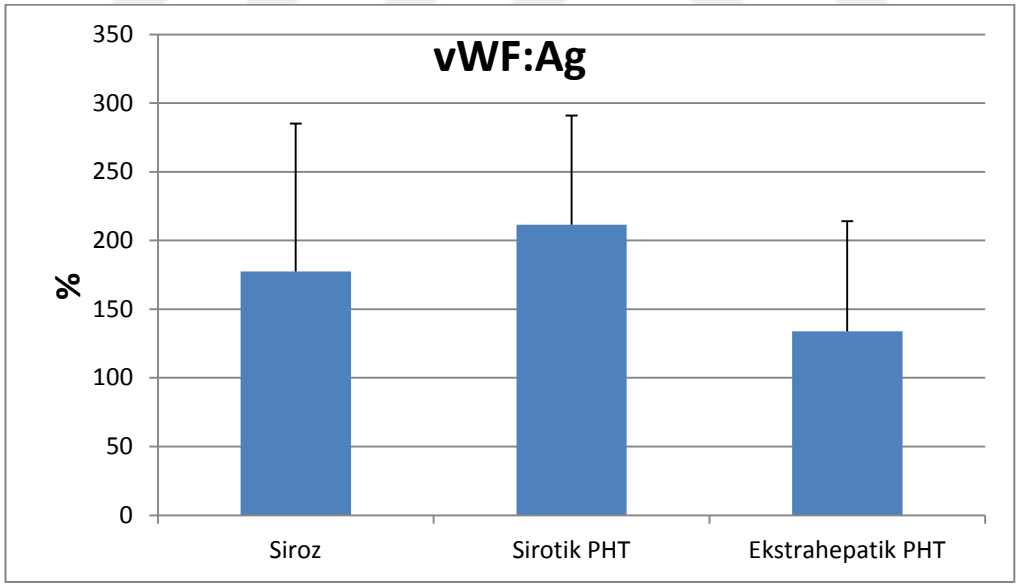
Sirozu olan hastaların sekizinde aynı zamanda portal hipertansiyon da vardı. Gruplar i) sirozu olan, ii) siroz ve sirotik portal hipertansiyonu olan, iii) ekstrahepatik portal hipertansiyonu olanlar olarak yeniden gruplanarak da değerlendirme yapıldı. Gruplar arasında vWF antijeni düzeyleri için istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmedi. **(Şekil 3.5).** Von willebrand ristosetin kofaktör; siroz ve sirotik portal hipertansiyon grubunda ekstrahepatik portal hipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,049) (**Şekil 3.6)**. Gruplar arasında ADAMTS-13 aktivite ve antijen ölçümleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi (P=0,21 ve p= 0,19) **(Tablo 3.7)**.

Tablo 3.7. Siroz, Siroz ve Sirotik Portal Hipertansiyon ile Ekstrahepatik Portal Hipertansiyon Grupları Arasında Von Willebrand Faktör, Von Willebrand Ristosetin Kofaktör, ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması.

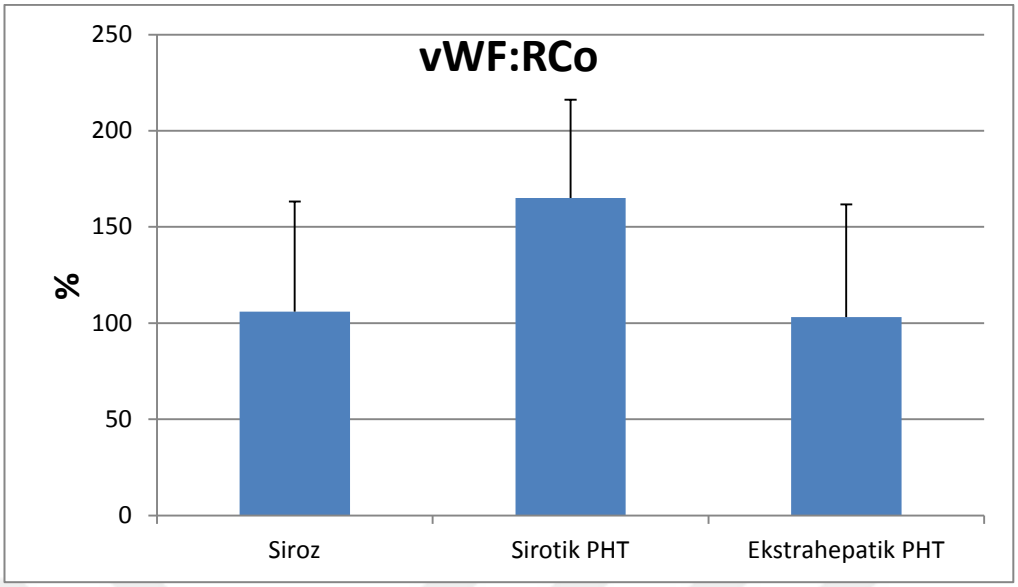
Parametre	Siroz (n=20)	Sirotik PHT (n=8)	Ekstrahepatik PHT (n=16)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
vWF antijen (%)	177,45±107,71	211,5±79,4	133,93±80,13	0,11
vWF:RCo (%)	105,95±57,19	165,01±51,14	103,18±58,55	**0,049***
ADAMTS-13 antijen (IU/mL)	0,51±0,24	0,53±0,22	0,69±0,11	0,21
ADAMTS-13 aktivite (%)	56,71±41,65	51,48±44,56	68,5±23,29	0,19

PHT; Portal hipertansiyon, **vWf;** Von Willebrand faktör, **vWF:RCo;** Von Willebrand ristosetin kofaktör, **ADAMTS-13;** A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13

Gruplar arası p=0,049* (Kruskal Wallis testi), sirotik portal hipertansiyon ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grupları için p=0,02, siroz ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grupları için p=0,24 (Mann-Whitney U testi).



Şekil 3.5. Von willebrand faktör antijen düzeyinin siroz grubu, sirotik portal hipertansiyon grubu ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu arasında karşılaştırılması



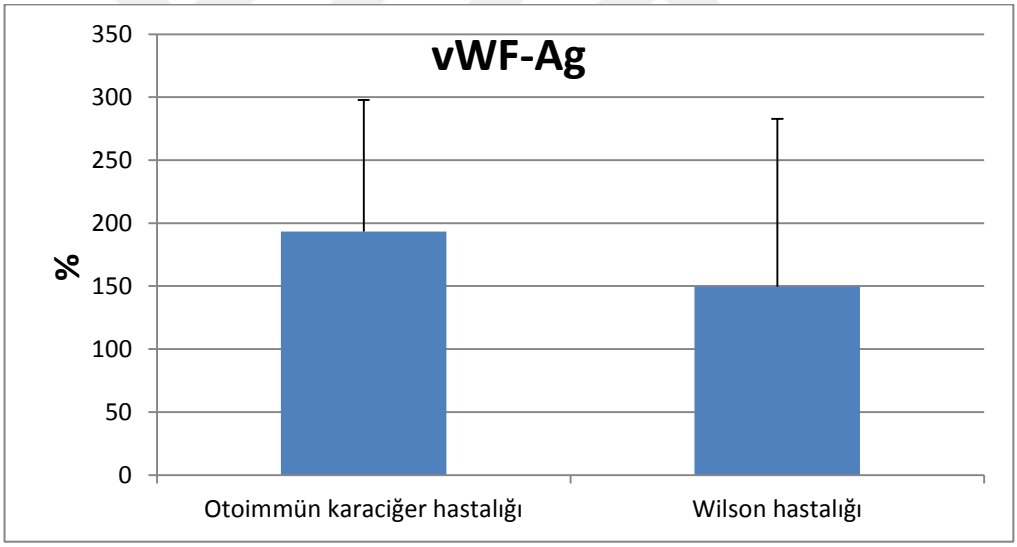
Şekil 3.6. Von willebrand faktör ristosetin kofaktör düzeyinin siroz grubu, sirotik portal hipertansiyon grubu ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu arasında karşılaştırılması

Hastalar etiyolojilerine göre tanıları otoimmün hepatit ve Wilson hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında vWF antijeni, vWF:RCo, ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri karşılaştırıldı. Von willebrand faktör antijen düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmaz iken vWF:RCo düzeyleri otoimmün hepatit tanılı olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,02) **(Şekil 3.7 ve Şekil 3.8)**. Otoimmün hepatit tanılı olgularda Wilson hastalığı tanılı olgulara göre ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,01 ve p=0.03) **(Tablo 3.8) (Şekil 3.9 ve Şekil 3.10)**.

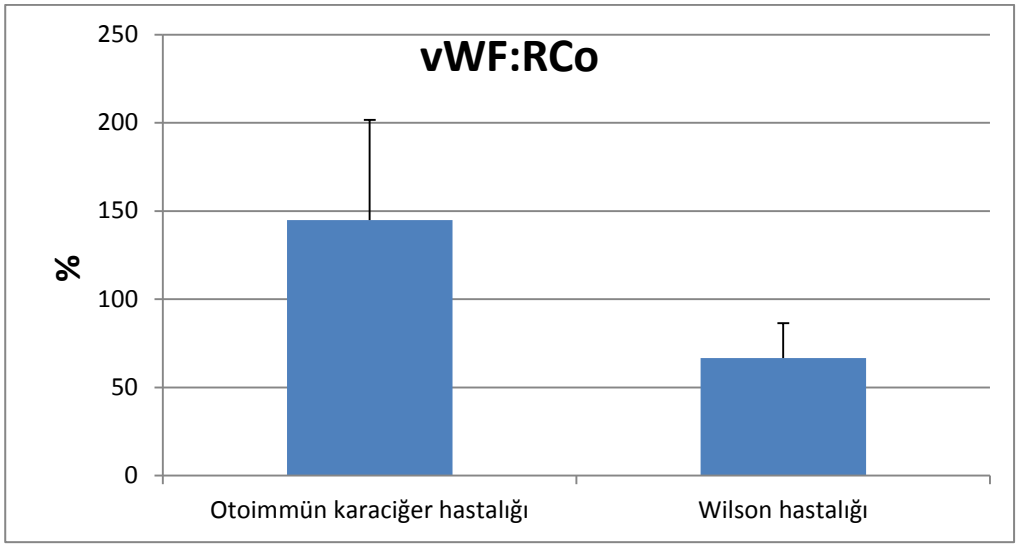
Tablo 3.8. Otoimmün Karaciğer Hastalığı ve Wilson Hastalığı Nedenli Sirozu Olan Olguların Von Willebrand Faktör Antijen, Von Willebrand Ristosetin Kofaktör, ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Siroz Etiyolojisi		
	Otoimmün Karaciğer Kastalığı (n=16)	**Wilson Hastalığı (n=9)**	
Parametre	**Ortalama±SD**	**Ortalama±SD**	**P**
vWF antijen (%)	193,22±104,48	149,55±133,15	0,12
vWF:RCo (%)	144,77±56,96	66,66±19,74	**0,02**
ADAMTS-13 antijen (IU/mL)	0,41±0,18	0,63±0,22	**0,01**
ADAMTS-13 aktivite (%)	50,12±21,43	79,7±19,55	**0,03**

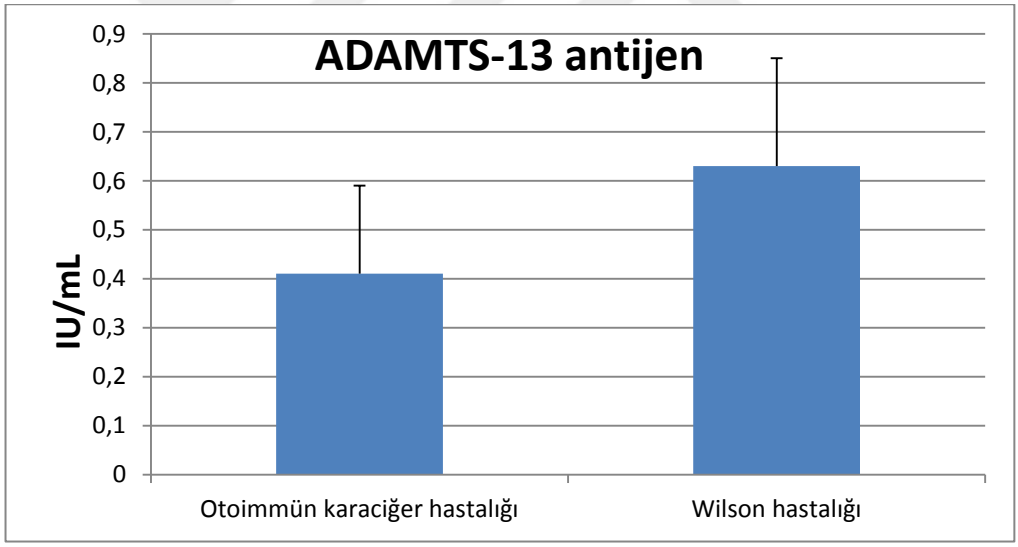
vWf; Von Willebrand faktör, **vWF:RCo;** Von Willebrand ristosetin kofaktör, **ADAMTS-13;** A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13



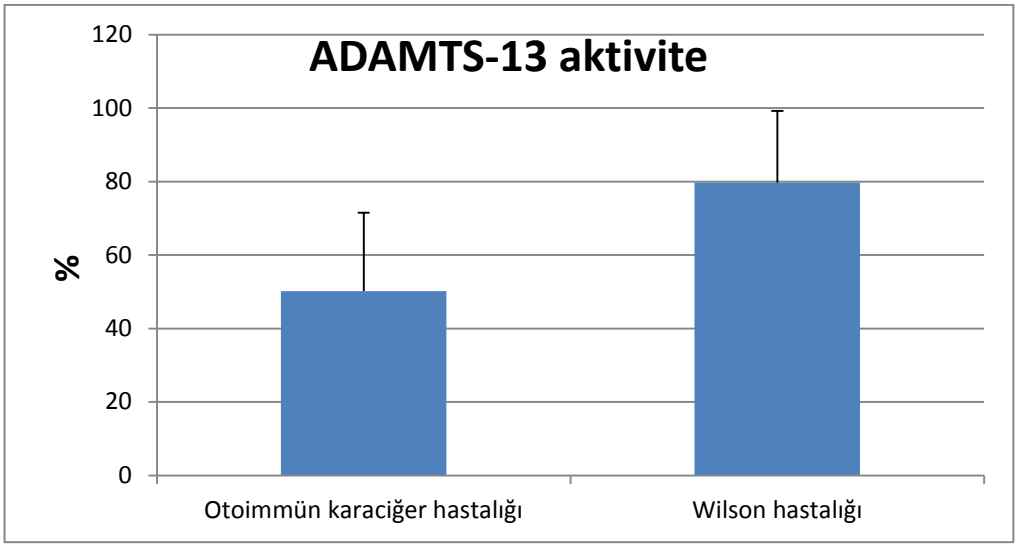
Şekil 3.7. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında vWF-ag düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3.8. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında vWF:RCo düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3.9. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında ADAMTS-13 antijen düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3.10. Otoimmun karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığı arasında ADAMTS-13 aktivite düzeylerinin karşılaştırılması

Olgular Child-Pugh, PELD ve MELD skorlarına göre sınıflandırılarak vWF antijen, vWF:RCo, ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri karşılaştırıldı. Von willebrand faktör antijeni PELD skoru ≥7 olanlarda PELD skoru < 6 olanlara göre ve MELD skoru ≥ 10 olanlarda MELD skoru < 9 olanlara göre daha yüksek saptandı. Von willebrand ristosetin kofaktör, ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri ile PELD ve MELD skor aralıkları arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Child-Pugh skoru (B ve C) olanların vWF antijen düzeyleri Child-Pugh skoru (A) olanlardan daha yüksek saptandı ($p< 0.01$). Von willebrand ristosetin kofaktör, ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri ile Child-Pugh skorları arasında anlamlı farklılıklar izlenmedi ($p=0,14$, $p=0,46$ ve $p=0,12$) **(Tablo 3.9)**.

Tablo 3.9. Skorlama Sistemlerine Göre Von Willebrand Faktör, Von Willebrand Ristosetin Kofaktör, ADAMTS-13 Antijen ve Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Skor	Parametre	n	Ortalama±SD	p
PELD	<6	vWF antijen (%)	10	121,45±98	0,02
	>7		2	305±162,63	
	<6	vWF:RCo (%)	10	133,32±19,67	0,99
	>7		2	124,5±106,77	
	<6	ADAMTS-13 aktivite (%)	10	50,46±88,09	0,85
	>7		2	56,5±67,17	
	<6	ADAMTS-13 antijen (IU/mL)	10	0,66±0,21	0,44
	>7		2	0,73±0,05	
MELD	<9	vWF antijen (%)	6	112,10±41,02	0,03
	>10		10	243,9±115,37	
	<9	vWF:RCo (%)	6	101,12±31,00	0,40
	>10		10	125,10±65,07	
	<9	ADAMTS-13 aktivite (%)	6	60,25±38,42	0,51
	>10		10	64,32±19,20	
	<9	ADAMTS-13 antijen (IU/mL)	6	0,59±0,21	0,77
	>10		10	0,65±0,19	
Child-Pugh	A	vWF antijen (%)	21	146,22±91,17	< 0,01
	B-C		7	309,28±95,26	
	A	vWF:RCo (%)	21	111,23±54,06	0,14
	B-C		7	157,57±71,48	
	A	ADAMTS-13 aktivite (%)	21	67,93±46,32	0,46
	B-C		7	57,71±31,82	
	A	ADAMTS-13 antijen (IU/mL)	21	0,63±0,14	0,12
	B-C		7	0,55±0,20	

vWf; Von willebrand faktör, **vWF:RCo;** Von willebrand Ristosetin Kofaktör, **ADAMTS-13;** A disintegrin And metalloproteinase with thrombospondin motifs 13, **MELD**; Model for end stage liver disease, **PELD**; Pediatric end stage liver disease model

Hasta ve kontrol gruplarında, kan grubu daha önceden belirlenmiş olanlar arasında kan grubu O olan ve olmayan çocukların vWF düzeyleri karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı **(Tablo 3.10).**

Tablo 3.10. O Kan Grubu Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Von Willebrand Faktör Antijen ve Von Willebrand Ristosetin Kofaktör Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Parametre		n	Ortalama±SD	p
Hasta	vWF antijen(%)	0 kan grubu	16	131,13±86,41	0,66
		Diğerleri	24	184,42±102,5	
	vWF:RCo (%)	0 kan grubu	16	102,19±51,86	0,96
		Diğerleri	24	133,88±57,59	
Kontrol	vWF antijen(%)	0 kan grubu	9	85,33±33,25	0,64
		Diğerleri	11	89,67±31,06	
	vWF:RCo (%)	0 kan grubu	9	64,78±35,57	0,88
		Diğerleri	11	61,5±23,17	

vWf; Von willebrand faktör, **vWF:RCo;** Von willebrand ristosetin kofaktör,

Tromboza yatkınlığa sebep olabilecek faktörlerle ilgili genetik analiz çalışmalarında ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan olguların %37'sinde (6/16) homozigot veya heterozigot mutasyonlar izlendi **(Tablo 3.11).**

Tablo 3.11. Ekstrahepatik Portal Hipertansiyonu Olan Olguların Tromboza Yatkınlığa Sebep Olabilecek Faktörlerle İlgili Genetik İncelemeleri.

n	Mutasyonlar
1	MTHFR C677T homozigot, PAI-1 homozigot
1	MTHFR C677T homozigot, PAI-1 heterozigot
1	MTHFR A1298C homozigot
1	MTHFR A1298C heterozigot, PAI-1 homozigot, FXIIIA heterozigot
1	MTHFR A1298C heterozigot
1	MTHFR C677T heterozigot, Faktör V Leiden mut. homozigot, β fibrinojen heterozigot

MTHFR; Metilentetrahidrofolat Redüktaz**, PAI-1**; Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

5. TARTIŞMA

Sirozu olan çocuklarda hastalığın seyri ve oluşabilecek komplikasyonların önceden belirlenmesi, hem etkili tedavilerin verilmesine rehberlik eder hem de karaciğer transplantasyonu gibi önemli kararların zamanında alınabilmesine olanak sağlar (1).

Karaciğer hasarında hem prokoagülan hemde antikoagülan faktör seviyelerinde azalma, hipersplenizme bağlı trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, disfibrinojenemi, fibrinoliziste artma ve değişen derecelerde tüketim koagülopatisi gelişir. Endotelden sentezlenen FVIII dışındaki diğer antikoagülan ve prokoagülan faktör düzeylerinin sentezinin azaldığı belirlenmiştir. Kronik karaciğer hastalığı ve sirozu olanlarda bu değişikliklerin hemorajik ve/veya trombotik sonuçlara neden olabileceği ileri sürülmüş ancak net etkinin hangi yönde olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (5-9). Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, uzamış PT ve daha az oranda görülen uzamış PTT sık saptanır. Ameliyat ya da girişimsel işlemlerden önce, sıklıkla hastalara INR'lerinin 1,5'in altına düşürmek için kan ürünleri verilir. Ancak kan ürünlerinin profilaktik transfüzyonunun, bu popülasyonda prosedüre bağlı kanamayı azalttığına dair güvenilir veriler bulunmamaktadır. Hatta intravasküler hacmin genişlemesi nedeni ile kanama riskinin artacağı ile ilgili endişeler de vardır (6). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda belirtilen hemostatik değişikliklere rağmen ciddi kanamalar sık görülmez. İleri evre sirozu olanlarda ciddi kanamaların sıklıkla portal hipertansiyon, bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle endojen heparin benzeri madde üretimi ve böbrek yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (5, 8, 10). Plazma trombin oluşturma çalışmaları trombosit prokoagülan aktivitesinin sirozlu hastalarda korunduğunu göstermiştir (55). Erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada sirozu olan hastalarda ciddi kanamaların lokal vasküler anormallikler ve artan portal basıncın bir sonucu olduğu belirtilmiş ve anormal hemostaz ile ilgili hipotezlerin sorgulanmasının gerekliliği vurgulanmıştır (65). Günümüzde karaciğer hasarı olan hastalarda trombosit sayısı, PT, INR ve fibrinojen düzeylerinin ölçümü koagülopatiyi

değerlendirmede kullanılan temel laboratuvar testlerini oluşturur. Kronik karaciğer hastalıklarında "yeniden dengelenmiş" bir hemostatik sistem olduğu ve bu nedenle standart pıhtılaşma testleri kullanılarak hastanın hemostaz durumu ile ilgili doğru bir sonuca varılamayacağı öne sürülmüştür. Çalışmalar bu hastalarda hemostazla ilgili diğer faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır (9, 66, 67).

Çoğunluğu heterojen olan erişkin hasta grupları ile yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ya da sirozu olanlarda vWF düzeylerinin arttığı ileri sürülmüştür. Bu araştırmalar kronik karaciğer hasarı durumunda megakaryositler ve aktive endotel hücrelerinden vWF salınımının artması ve hepatik yetmezlik nedeni ile klirensinde azalma olmasını bu artıştan sorumlu tutmuştur (10, 68, 69). Karaciğer sirozu olan hastalarda vWF düzeyinin artmasının bir diğer nedeninin de vWF'nin etkisini sonlandıran ADAMTS-13 proteinaz enzim sentezinde azalma olabileceğine dair çalışmalar da vardır (9, 13, 70, 71). Tüm bunlarla birlikte sistemik enfeksiyon durumlarında akut faz reaktanı benzeri etkinlik nedeni ile serum vWF düzeylerinde artış olabildiği de gösterilmiştir (10, 68). Çoğunluğu çoklu organ etkilenmeleri olan erişkinlerle yapılmış olan çalışmalar bu karmaşık ilişki ve mekanizmalardan kesin sonuçlar çıkarılmasını zorlaştırmaktadır. Seksen dört erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada sirozu olan hastalar portal ven trombozu olma durumuna göre karşılaştırılmıştır. Von Willebrand faktör aktivite düzeyleri portal ven trombozu olan sirozlu olgularda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Von Willebrand faktör antijen düzeyleri portal ven trombozu olanlarla olmayanlar arasında bir fark saptanmamıştır (13). Ülkemizde erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada etiyolojiden bağımsız olarak karaciğer sirozu gelişmiş hastalarda vWF-Ag düzeyinin Child-Pugh, MELD ve MELD-Na skorları ile korelasyonu araştırılmıştır. Child-Pugh, MELD ve MELD-Na ile vWF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca araştırmacılar INR'si > 2,3 olanlarda, küçük olanlara göre vWF düzeyinin daha yüksek olduğunu raporlamışlardır (72). Literatür taramalarımızda çocuklarla yapılmış bir çalışmaya rastladık. Kronik karaciğer hastalığı ve ekstrahepatik portal ven trombozu olan 42 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada hem kronik karaciğer hastalığı hem de ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan çocuklarda vWF-Ag ve

aktivitelerinin sağlıklı olanlara göre artmış olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar vWF düzeylerindeki artışın PELD veya MELD skorlarındaki artış ile korele olduğunu da vurgulamışlardır. Ancak skoru 15'in üzerinde olan hasta sayısının sınırlı (beş hasta) olduğunu da belirtmişlerdir (66). Çalışmamızda hem siroz hem de ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastaların vWF-Ag ve vWF:RCo düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu artış siroz grubunda daha belirgin iken istatistiki olarak siroz ve ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda sirotik portal hipertansiyonu olanlarda vWF:RCo ekstraheaptik portal hipertansiyonu olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda ilk defa siroz etiyolojilerine göre de vWF antijen ve düzeyleri değerlendirildi. Von Willebrand ristosetin kofaktör aktivitesi hastalarımızın önemli bir oranını oluşturan hastalıklar olan otoimmün karaciğer hastalığı nedenli sirozu olanlarda, Wilson hastalığı nedenli olanlara göre daha yüksek saptandı. Von Willebrand antijen düzeyleri arasında fark saptanmamış olması daha geniş serili hasta gruplarında değerlendirmeleri gerekli kılar. Çalışmamızda vWF-Ag düzeylerinin siroz derecesi (Child-Pugh, PELD ve MELD) ile parelel olarak artış gösterdiği saptandı. Kan grubu 'O' olan bireylerin vWF düzeylerinin diğer gruplardan daha düşük olduğunu öne süren çalışmalar vardır (60, 61). Çalışmamızda 'O' ve diğer gruplar arasında hem hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.

Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri ve yıldızsı hücrelerinden sentezlenen ADAMTS-13'ün eksikliğinin UL-vWF multimerlerinin lokal olarak yükselmesine neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle, sirozu olan hastalarda artmış vWF multimerlerine bağlı olarak lokal trombüs oluşumu ve sistemik etkilerin görülebileceği öne sürülmüştür (13, 71, 73). Sirozu ve portal hipertansiyonu olan olgularda ADAMTS-13 antijen ve antikor düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar erişkinlerle yapılmıştır. Çalışmaların sonuçları büyük farklılıklar göstermektedir. Hatta aynı çalışmada grup içi geniş varyasyonlara da rastlanmaktadır.

İleri evre sirozu olan 80 erişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ADAMTS-13 aktivitesindeki azalmanın vWF fonksiyonlarında artışa neden olduğu ve

pro-trombotik fonksiyonlarda artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür (74). Sirozu veya kronik hepatiti olan 142 erişkin hasta ile yapılan bir başka çalışmada karaciğer hastalığının şiddeti artıkça ADAMTS-13 antijen düzeyi ve aktivitesinin düştüğü saptanmıştır (75). Sirozu olan elli dört erişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalar Chil-Pugh sınıflamasına göre gruplandırılarak ADAMTS-13 antijen ve aktiviteleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar sirozu olan hastalarda ADAMTS-13 aktivite ve antijen seviyelerinin büyük farklıklar gösterdiğini raporlamışlardır. Kimi hastalarda ADAMTS-13 aktivite ve antijen düzeylerinin arttığını kimilerinde ise düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir. Child-Pugh A ve C'de ADAMTS-13 antijen seviyeleri kontrol grubundan farklı saptanmazken Child-Pugh B ve akut karaciğer yetmezliği olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (70). Lancellotti ve ark. (13) siroz ve portal ven trombozu olan sirotik portal hipertansiyonu olan hastalarla yaptıkları çalışmalarında ADAMTS-13 aktivitesini portal ven trombozu olan sirotik portal hipertansiyon grubunda daha düşük bulmuşlardır (%16,8 ve %69,1, p = 0.0047). Araştırmacılar Child-Pugh skoru ile ADAMTS-13 seviyeleri arasında anlamlı bir ters ilişki saptamamışlardır (r=-4.27, p = 0.57). Non-sirotik portal ven trombozu olan 50 erişkin hasta ile yapılan bir başka çalışmada ADAMTS-13 antijen düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Çalışmada aynı zamanda vWF:RCo ve vWF-Ag düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Von Willebrand faktör ve ADAMTS-13 antijen düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon bulunmuştur (r:-0,3 p:0,04) (71). Akut karaciğer hasarı ve akut karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada ADAMTS-13 antjen ve aktivite düzeyi kontrol grubuna göre azalmış saptanmıştır. Ayrıca vWF-Ag düzeyleri kontrol grubuna göre artış gösterirken, vWF aktivitelerinde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlarla birlikte hastalarda kanama ya da tromboza yatkınlıkla ilgili bir ilişki saptanmamıştır (73). Yakın tarihli bir başka çalışmada ADAMTS-13'ün sirozu olan hastalarda artış gösterdiği ve bu artışın siroz derecesi ile korele olmadığı raporlanmıştır (76).

Çalışmamızda sirozu olan hastaların ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca

ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunda ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu sonuçlar hepatik vasküler endotelyal değişikliklerinde ADAMTS-13 sekresyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Hem siroz hem de ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan gruplarda vWF:RCo ile ADAMTS-13 aktivitesi arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Von Willebrand antijen ve ADAMTS-13 antijeni arasında siroz grubunda zayıf, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunda ise orta düzeyde negatif korelasyon izlendi. Çalışmamızda ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri ile PELD, MELD ve Child-Pugh skor aralıkları arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Çalışmada yüksek evre hasta sayısının az olması bu sonuçların alınmasında etkin olmuş olabilir. Yüksek evre karaciğer sirozu olan hastalarla yapılan çalışmalarla da ADAMTS-13 antijen ve aktivite değişikliklerinin araştırılarak verilerimizle karşılaştırılması yararlı olacaktır. Bununla birlikte çalışmamızda kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği olan üç olguda ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeylerini siroz grubu ortalamasının üzerinde saptadık. Ayrıca bu üç hastanın vWF-Ag ve vWF:RCo düzeyleri de siroz grubu ortalamasıyla paralel olarak yüksekti. Bu sonuç dolaşımdaki ADAMTS-13 düzeylerindeki azalmanın, sadece hepatosit kütlesi kaybı, karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi ya da vasküler değişiklikler ile açıklanamayacağını göstermektedir. Bu durum akut karaciğer yetmezliğinde bilinmeyen bir faktörün ADAMTS-13 sentez ve aktivitesini etkilediğini düşündürmektedir. Yaptığımız korelasyon analizleri siroz ve ekstrahepatik portal hipertansiyonu olanlarda vWF ve ADAMTS-13 arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Akut karaciğer yetmezliği olan olgulardaki vWF-Ag ve aktivitelerindeki artış akut faz reaktanı benzeri bir durum ile açıklanabilse de bu ilişki vWF ile ADAMTS-13 antijen ve aktivitesi arasındaki doğru korelasyonu açıklayamamaktadır. Bu çalışma sirozu ve ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastalar üzerine kurgulandığı için prospektif ve kontrollü diğer çalışmalarla akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu durumun irdelenmesi yararlı bilgiler verecektir.

Çalışmamızda sirotik portal hipertansiyonu olan olgular ile sadece siroz ve ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan olgular değerlendirildiğinde VWF:Rco

sirotik portal hipertansiyonu olan grupta ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan gruba göre daha yüksekti (p=0,028). Ancak her üç grup arasındaki analizde (Kruskal Wallis) p=0,049 olarak hesaplanmıştır. Von Willebrand faktör antijeni, ADAMTS-13 antijen ve aktiviteleri için gruplar arasında farklılık saptanmadı. Von Willebrand ristosetin kofaktör için hesaplanan 'p' değerinin farksız kabul edilecek 0,05'e çok yakın olması dikkate alınacak olursa grup içi vWF ile ADAMTS-13'ün arasında anlamlı korelasyon olmadığı daha iyi anlaşılacaktır. Çalışmamızda siroz nedeni otoimmün karaciğer hastalığı olanlarda, olmayanlara göre vWF-Ag daha yüksek ve ADAMTS-13 antijen ve aktiviteleri daha düşük saptandı. Bu durum otoimmün hastalıklarda inflamasyon nedenli bir etkileşim olduğuna işaret etmektedir. Von willebrand faktör ile ADAMTS-13 arasındaki ters ilişkinin burada da korunduğu görülmektedir. Bu çalışma otoimmün karaciğer hastalıkları sebepli sirozda otoimmün nedenli olmayanlara göre vWF ve ADAMTS-13 düzeylerindeki değişimleri gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca yaptığımız literatür taramaları sonucunda bu çalışma sirozu ya da portal hipertansiyonu olan çocuk hastalarda ADAMTS-13 antijen ve aktivitesi üzerine yapılmış ilk çalışmadır.

Von willebrand faktör ve ADAMTS-13 ile ilgili erişkinlerle yapılan çalışmalara bakıldığında hastaların siroz nedenlerinin kronik viral hepatit, alkolik heaptit ve yağlı karaciğer hastalıkları başta olmak üzere çok çeşitli olduğu görülmektedir. Ayrıca hastaların eşlik eden komorbid durumlarının (böbrek yetmezliği, kalp akciğer hastalıkları vb.) fazla ve çok çeşitli olduğu görülmektedir (68-74). Tüm bu değişkenlerin dikkate alınarak vWF ve ADAMTS-13 düzey ve aktivitelerindeki değişimlerin değerlendirilmesi zordur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların siroz etiyolojik nedenleri otoimmün hepatit ve Wilson hastalığında yoğunlaşmıştır. Eşlik eden komorbit durumların oldukça sınırlı olduğu dikkate alınırsa çalışmamızda alınan sonuçların daha güvenilir olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda kan örnekleri toplanan hastaların önemli bir kısmı takipli hastalardan oluşuyor olup bazı tedaviler almaktaydılar. Hastaların tamamından ilk başvurularında örnek alınmamış olması sorunmuş gibi görünmekle birlikte, özellikle

akut başvurularda alınacak örnekler o anki durumu yansıtacağından sonuçlarımızın hastaların tedavi sürecindeki uzun süreli durumlarını yansıtması nedeni ile önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda on olguda ciddi kanama hikâyesi saptanmıştır. Bu olguların tamamında kanama özofagus varislerinden idi. Olguların ikisinde sirotik portal hipertansiyon ve diğerlerinde ekstrahepatik portal hipertansiyon vardı. Ayrıca klinik uygulamalarımızda non-sirotik portal hipertansiyonu (ekstrahepatik portal hipertansiyon) veya ciddi koagülopatinin eşlik etmediği (INR ≤1,7) sirozu olan hastalarda yaptığımız karaciğer biyopsisi sonrası kanama komplikasyonuna rastlamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda hem sirozu hem de ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan çocuklarda trombotik değişikliklere neden olabilecek sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya, sirozu olan 28 (siroz grubu), ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan 16 hasta (ekstrahepatik portal hipertansiyon grubu) ve 20 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı.

2. Çalışmadaki ekstrahepatik portal hipertansiyon grubundaki hastaların yaşları ve boy ölçümleri, siroz ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Gruplar arasında boy Z skor, cinsiyet ve vücut kitle indeksi değerleri için anlamlı farklılık saptanmadı.

3. Siroz grubundaki hastaların dokuzu (%32,1) sinsi başlangıç gösteren klinik bulgular, altısı (%21,4) akut hepatit kliniği ile altısı (%21,4) ise asemptomatik transaminaz yüksekliği ile başvurdu.

4. Ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan olguların ise, altısı (%37,6) gastrointestinal kanama, beşi (%32,2) karın şişliği ve beşi (%32,2) ise hipersplenizm bulguları ile başvurdu.

5. Ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastaların 11'inde (%68,7) umblikal ven kateterizasyonu öyküsü alındı. Dört hastanın göbek kateterizasyonu öyküsüne ulaşılamadı.

6. Siroz grubunda ALT ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek idi.

7. Ekstrahepatik PHT'u olan hastaların trombosit değerleri sirozu olan hastalar ve sağlık kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptandı.

8. Grupların hemoglobin, INR ve fibrinojen değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

9. Siroz grubu ve ekstrahepatik PHT grubunda, vWF-Ag ve vWF:RCo düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bununla birlikte siroz ve ekstrahepatik PHT grupları arasında vWF-Ag ve vWF:RCo düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

10. Siroz grubu ve ekstrahepatik PHT grubunda ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

11. Siroz ve ekstrahepatik PHT grupları arasında ADAMTS-13 antijen ve ADAMTS-13 aktivite düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

12. Siroz grubunda kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği olan üç hastanın (ikisi otoimmün karaciğer hastalığı ve biri Wilson hastalığı) ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeylerinin grup ortalamasının çok üzerinde olduğu görüldü. Bu hastaların vWF-Ag ve vWF:RCo düzeylerinin de grup ortalamasıyla benzer oranda yüksek idi.

13. Hastalar sirozu olan, sirotik PHT olan ve ekstrahepatik PHT olan olarak yeniden gruplandırılarak da değerlendirildi. Von willebrand ristosetin kofaktör; siroz ve sirotik portal hipertansiyon grubunda ekstrahepatik PHT grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Gruplar arasında vWF-Ag düzeyleri, ADAMTS-13 aktivite ve antijen ölçümleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi.

14. Çalışmadaki hastalar otoimmün hepatit ve Wilson hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Gruplar arasında vWF-Ag düzeyleri açısından fark saptanmaz iken vWF:RCo düzeyleri otoimmün hepatit tanılı olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

15. Otoimmün hepatit tanılı olgularda Wilson hastalığı tanılı olgulara göre ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı.

16. Siroz grubunda PELD skoru ≥7 olanlarda PELD skoru < 6 olanlara göre ve MELD skoru ≥ 10 olanlarda MELD skoru < 9 olanlara göre vWF-Ag düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

17. Child-Pugh skoru (B ve C) olanların vWF-Ag düzeyleri Child-Pugh skoru (A) olanlardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

18. Çalışmamızda ADAMTS-13 antijen ve aktivite düzeyleri ile PELD, MELD ve Child-Pugh skor aralıkları arasında anlamlı farklılıklar saptanmaz iken vWF-Ag düzeylerinin siroz derecesi (Child-Pugh, PELD ve MELD) ile parelel olarak artış gösterdiği saptandı.
19. Hem siroz hem de ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan gruplarda ADAMTS-13 aktivitesi ile vWF:RCo arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı.
20. ADAMTS-13 antijeni ile vWF-Ag arasında siroz grubunda zayıf, ekstrahepatik portal hipertansiyon grubunda ise orta düzeyde negatif korelasyon izlendi
21. Hasta ve kontrol gruplarında, kan grubu daha önceden belirlenmiş olanlar arasında kan grubu O olan ve olmayan çocukların vWF düzeyleri karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

7.KAYNAKLAR

1. Hsu EK, Murray KF. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy FJ, Sokol RJ, WF B, editors. Liver Disease in Children 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p51-67.

2. Shineider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokol RJ, WF B, editors. Liver Disease in Children. Cambridge: Cambridge University Press 2014. p68-87.

3. Iwakiri Y, Roberto JG. Pathophysiology of portal hypertension. In: Roberto de F, Alessandra DE, editors. Variceal Hemorrhage. New york: Springer: 2014;18(2):281-91.

4. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. London: Academic Press; 2016.

5. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. Journal of Hepatology. 2010;53(2):362-71.

6. Kushnir M, Billett HH. Hemostasis in Liver Disease. In: Christopher DH, Beth HS, James CZ, Thomas CA, editors. Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects. London:Elsevier; 2019. p723-7.

7. Kawada PS, Bruce A, Massicotte P, et al. Coagulopathy in Children With Liver Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;65(6):603-7.

8. Magnusson M, Ignjatovic V, Hardikar W, Monagle P. A conceptual and practical approach to haemostasis in paediatric liver disease. Archives of Disease in Childhood. 2016;101(9):854-9.

9. Wicklund BM. Bleeding and clotting disorders in pediatric liver disease. ASH Education Program Book. 2011;2011(1):170-7.

10. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. New England Journal of Medicine. 2011;365(2):147-56.

11. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. ASH Education Program Book. 2015;2015(1):243-9.

12. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(1):6-18.

13. Lancellotti S, Basso M, Veca V, et al. Presence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis is strongly associated with low levels of ADAMTS-13: a pilot study. Internal and Emergency Medicine. 2016;11(7):959-67.

14. Rappaport AM, Wilson WD. The stuctural and functional unit in the human liver (liver acinus). The Anatomical Record. 1958;130(4):673-89.

15. Burt AD, Ferrell LD, Hubscher SG. MacSween's pathology of the liver. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017.

16. Kumar V, Jc A, Basic R. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

17. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. Digestive and Liver Disease. 2004;36(4):231-42.

18. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. Annual Review of Pathology. 2011;6:425-56.

19. Squires RH AE. Acute liver failure in children. In: Suchy FJ SR, Balistreri WF, editors. Liver Disease in Children. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p32-50.

20. Friedman SL. Liver fibrosis from bench to bedside. Journal of Hepatology 2003;38 (Suppl 1): S38-53.

21. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology 2010;51(4):1445-9.

22. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Seminars in liver disease 2001. p351-72.

23. Böttcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. Advanced Drug Delivery Reviews 2017;121:3-8.

24. McGuire RF, Bissell DM, Boyles J, Roll FJ. Role of extracellular matrix in regulating fenestrations of sinusoidal endothelial cells isolated from normal rat liver. Hepatology 1992;15(6):989-97.

25. Pinzani M, Macias-Barragan J. Update on the pathophysiology of liver fibrosis. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 2010;4(4):459-72.

26. Friedman SL, Maher JJ, Bissell DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference. Hepatology 2000;32(6):1403-8.

27. Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5th ed. Shelton: People's Medical Publishing House; 2008.

28. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. Radiology 2015;276(3):845-61.

29. Cordova J, Jericho H, Azzam RK. An overview of cirrhosis in children. Pediatric annals 2016;45(12):427-32.

30. Hardy S KR. Cirrhosis and Chronic Liver Failure. In: Suchy FJ SR, Balistreri WF, editor. Liver Disease in Children. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p97-137.

31. Tumgor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. Pediatric Transplantation 2008;12(3):353-7.

32. Kelly DA, Kelly DA. Diseases of the liver and biliary system in children. 3th ed. Oxford: Wiley Online Library; 2008.

33. James E, Squires WFB. Manifestations of Liver Disease. In: Robert K, Joseph G, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia:Elsevier; 2019.

34. Hızal G, Gürakan F. Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme. İçinde: Özen H, Yüce A, Gürakan F, editörler. Siroz ve Portal Hipertansiyon. İstanbul: Akademi Yayıncılık; 2012. p325-38.

35. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Endocrine diseases and the liver. Clinics in Liver Disease 2011;15(1):55-67.

36. Barbu EC, Chitu-Tisu CE, Lazar M, et al. Hepatic Osteodystrophy: A Global (Re)View of the Problem. Acta Clinica Croatica 2017;56(3):512-25.

37. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011;9(9):727-38.

38. Dezsofi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015;60(3).

39. Bolia R, Matta J, Malik R, Hardikar W. Outpatient liver biopsy in children: safety, feasibility, and economic impact. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2017;65(1):86-8.

40. Sharma P, McDonald GB, Banaji M. The risk of bleeding after percutaneous liver biopsy: relation to platelet count. Journal of Clinical Gastroenterology 1982;4(5):451-3.

41. Mannes M, Gerd A, Thieme C, et al. Prognostic significance of serum bile acids in cirrhosis. Hepatology 1986;6(1):50-3.

42. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. Transplantation 2002;74(2):173-81.

43. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology 2007;45(3):797-805.

44. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transplantation 2002;8(9):851-8.

45. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. Current Opinion in Organ Transplantation 2011;16(3):281-8.

46. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. Hepatology 2005;41(5):1122-9.

47. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. New England Journal of Medicine 2009;361(13):1279-90.

48. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. World Journal of Gastroenterology 2009;15(9):1042.

49. Amy GF, Frederic JS. Portal Hypertension and Varices. In: Robert K, Joseph G, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia:Elsevier; 2019. p2141-3.

50. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 2017;65(1):310-35.

51. Pinzani M, Vizzutti F. Anatomy and vascular biology of the cells in the portal circulation. In: Arun JS, Vijay HS, editors. Portal hypertension. 1st ed. Berlin: Springer; 2005. p15-35.

52. Lee M. Bass EMA. Portal Hypertension. In: Robert W, Jeffrey H, Marsha K, editors. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

53. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. Hepatology International 2018;12(1):1-10.

54. Devecioğlu Ö. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. p1319-37.

55. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology 2006;44(2):440-5.

56. Harrison MF. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. Western Journal of Emergency Medicine 2018;19(5):863.

57. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. von Willebrand factor to the rescue. Blood 2009;113(21):5049-57.

58. Bryckaert M, Rosa J-P, Denis CV, Lenting PJ. Of von Willebrand factor and platelets. Cellular and Molecular Life Sciences 2015;72(2):307-26.

59. Söylemezoglu O, Sultan N, Gursel T, et al. Circulating adhesion molecules ICAM-1, E-selectin, and von Willebrand factor in Henoch-Schönlein purpura. Archives of Disease in Childhood 1996;75(6):507-11.

60. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 1987;69(6):1691-5.

61. Franchini M, Capra F, Targher G, et al. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. Thrombosis journal 2007;5(1):14.

62. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51(6):2193-213.

63. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48(1):169-76.

64. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018;66(2):334-44.

65. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. New England Journal of Medicine 2001;345(9):669-81.

66. Beattie W, Magnusson M, Hardikar W, et al. Characterization of the coagulation profile in children with liver disease and extrahepatic portal vein obstruction or shunt. Pediatric Hematology and Oncology 2017;34(2):107-19.

67. Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. Postgraduate Medical Journal 2008;84(990):177-81.

68. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. Hepatology 1996;23(6):1377-83.

69. La Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gut 2011;60(8):1133-8.

70. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology 2006;44(1):53-61.

71. Raffa S, Reverter JC, Seijo S, et al. Hypercoagulability in patients with chronic noncirrhotic portal vein thrombosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012;10(1):72-8.

72. Günay S, Yıldırım M, Paköz ZB, Çekiç C. Karaciğer sirozunda serum von Willebrand faktörü düzeyleri İle hepatik yetmezlik derecesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2019;18(2):44-8.

73. Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, et al. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. Hepatology 2013;58(2):752-61.

74. Reuken PA, Kussmann A, Kiehntopf M, et al. Imbalance of von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS 13 during systemic inflammation superimposed on advanced cirrhosis. Liver International 2015;35(1):37-45.

75. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. Thrombosis and Haemostasis 2008;99(06):1019-29.

76. Wiese S, Timm A, Nielsen LB, et al. Plasma ADAMTS-13 protein is not associated with portal hypertension or hemodynamic changes in patients with cirrhosis. Digestive and Liver Disease 2016;48(4):404-8.

8. EKLER

EK 1. Aydınlatılmış onam formu

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

SİROZU ve/veya PORTAL HİPERTANSİYONU OLAN ÇOCUK HASTALARDA ADAMTS-13 ve VON WİLLEBRAND FAKTÖR DÜZEY ve AKTİVİTELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sizi Doç. Dr. Ali İŞLEK tarafından yürütülen : '' Sirozu ve/veya portal hipertansiyonu olan çocuk hastalarda ADAMTS-13 ve Von willebrand faktör düzey ve aktivitelerindeki değişikliklerin araştırılması '' amacı olan araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)

a. Araştırmanın Amacı: Sirozu ve/veya portal hipertansiyonu olan çocuk hastalarda ADAMTS-13 ve Von willebrand faktör düzey ve aktivitelerindeki değişikliklerin araştırılması

b. Araştırmanın İçeriği: Karaciğer hastalığı olan çocuklarda kanamaya yatkınlığa veya pıhtılaşmaya neden olabilecek birçok değişim meydana gelmektedir. Amacımız kanamayı veya pıhtılaşmayı önleyici mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıdır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde çocuğunuza yapılması gereken test ve incelemelerin dışında başka bir test ya da inceleme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun tedavisine herhangi bir azaltma ya da artırma yapılmadan aynı şekilde devam edilecektir. Çalışma sonunda elde edilecek veriler sadece bilimsel amaçlı

kullanılacaktır. Çocuğunuzun ya da sizin kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Ya da çalışmaya katılmak istememeniz durumunda çocuğunuzun tedavisine yine olması gerektiği şekilde devam edilecektir. Yapılacak incelemelerde azaltma ya da artırma olmayacaktır.

c. Araştırmanın Nedeni: Tez çalışması

d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: Bir yıl

e. Araştırmanın Yapılacağı Yer: Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-
Soyadı:.....

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-
Soyadı:.....

İmzası:

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-
Soyadı:.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı: Dr. Derya İLHAN

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

EK 2. Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

DOSYA NO:	BOY
CİNSİYET:	KİLO
DOĞUM TARİHİ/YAŞ:	BMİ
TANI:	Hemoglobin
FİZİK MUAYENE :	Trombosit
KANAMA ÖYKÜSÜ:	PT
TROMBOZ ÖYKÜSÜ :	INR
İLK BAŞVURU ŞİKAYETLERİ :	APTT
GÖBEK KATETERİZASYONU ÖYKÜSÜ :	T.bilirübin
AİLE ÖYKÜSÜ:	Albumin
EŞLİK EDEN HASTALIK:	AST
SON ALDIĞI TEDAVİ:	ALT
KC BX:	VWF antijen
ENDOSKOPİ:	VWF:RCo
DOPPLER USG:	ADAMTS-13 antijen
BT ANJİYO	ADAMTS-13 aktivite
	PELD
	MELD
	CHİLD
	GENETİK ANALİZ :