

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Rahmi ÖRS

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA
PLAZMA BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ

Dr. MERYEM ÖZAY

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç.Dr. HASAN ALİ YÜKSEKKAYA

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|----------|
| KISALTMALAR | ii |
| TABLO ve GRAFİK DİZİNİ | ii |
| ÖZET..... | ii |
| 1.GİRİŞ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Karaciğerin Anatomisi ve Fizyolojisi..... | 3 |
| 2.2. Karaciğerin Başlıca Görevleri..... | 3 |
| 2.3. Kronik Hepatit..... | 6 |
| 2.3.1. Kronik Hepatit B..... | 8 |
| 2.3.2. Kronik Hepatit C..... | 9 |
| 2.3.3. Kronik Hepatit D..... | 10 |
| 2.3.4. Otoimmün Hepatit..... | 10 |
| 2.4. Siroz | 11 |
| 2.4.1.Sirozda Sınıflama..... | 12 |
| 2.4.2. Sirozda Patogenez | 16 |
| 2.4.3. Epidemiyoloji..... | 17 |
| 2.4.4. Siroz Klinik Bulgular..... | 17 |
| 2.4.5. Sirozda Tanı..... | 18 |
| 2.4.6. Sirozun Komplikasyonları..... | 19 |
| 2.4.7. Sirozda Prognoz..... | 30 |
| 2.4.8. Sirozda Skorum Sistemleri..... | 30 |
| 2.4.9. Sirozda Tedavi | 30 |
| 2.5. Sirotik Kardiyomyopati..... | 31 |
| 2.5.1. Patofizyoloji | 33 |
| 2.5.2. Tanı | 33 |
| 2.5.3. Epidemiyoloji..... | 34 |
| 2.5.4. Klinik..... | 34 |
| 2.5.5. Klinik Sonuçları..... | 36 |
| 2.6. Brain Natriüretik Peptid..... | 36 |
| 2.6.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapıları..... | 36 |
| 2.6.2. BNP'nin Moleküler Yapısı..... | 37 |

| | |
|---|----|
| 2.6.3. BNP'nin Sekresyonu ve Dolaşımdan Uzaklaştırılması..... | 37 |
| 2.6.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri..... | 38 |
| 2.6.5. BNP'nin Kardiyak Hastalıklarla İlişkisi..... | 39 |
| 2.6. BNP'nin Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri..... | 40 |
| 3. MATERYAL ve METOD..... | 42 |
| 4. BULGULAR..... | 44 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| ABSTRACT..... | 61 |
| KAYNAKLAR..... | 63 |

KISALTMALAR

- BNP: Brain Natriüretik Peptid
PELD: Pediatric End Stage Liver Disease
MELD: Model for End Stage Liver Disease
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
SK: Sirotik Kardiyomyopati
ANP: Atriyal Natriüretik Peptid
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
LDH: Laktik Dehidrogenaz
ALP: Alkalen Fosfataz
GGT: Gama Glutamil Transferaz
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HDV: Hepatit D Virüsü
INR: International Normalization Rate
PH: Portal Hipertansiyon
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
HPS: Hepatopulmoner Sendrom
HE: Hepatik Ensefalopati
EKO: Ekokardiografi
cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CNP: C tipi Natriüretik Peptid
NT-proBNP: N-terminal proBNP
FS: Fraksiyonel Kısalma

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Çocuklarda kronik hepatit nedenleri..... | 7 |
| Tablo 2: Modifiye İshak skoru (Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi)..... | 7 |
| Tablo 3: Çocuklarda siroz nedenleri..... | 13 |
| Tablo 4: Siroz komplikasyonları..... | 19 |
| Tablo 5: Child-Pugh skora sistemi..... | 31 |
| Tablo 6: Kalp yetmezliği olmayan grupta BNP değerleri..... | 40 |
| Tablo 7: Kalp yetmezliği olan grupta BNP değerleri..... | 41 |
| Tablo 8: BNP'nin spesivite ve sentisitivitesi..... | 41 |
| Tablo 9: Hastaların yaş gruplarına göre BNP'nin kıyaslanması..... | 44 |
| Tablo 10: Kontrol grubunda yaş gruplarına göre BNP'nin kıyaslanması..... | 44 |
| Tablo 11: Hasta grubunda yaş göre BNP'nin kıyaslanması..... | 45 |
| Tablo 12: Kontrol grubunda yaş göre BNP'nin kıyaslanması..... | 45 |
| Tablo 13: Hastaların cinsiyetlerine göre BNP'nin kıyaslanması..... | 46 |
| Tablo 14: Kontrol grubunun cinsiyete göre BNP'nin kıyaslanması..... | 46 |
| Tablo 15: Hasta ve Kontrol gruplarına göre BNP'nin kıyaslanması..... | 46 |
| Grafik 1: Hastaların tanılarına göre dağılımı..... | 47 |
| Tablo 16: Hastalık tanısına göre BNP değerinin kıyaslanması..... | 48 |
| Tablo 17: Hastalık gruplarından grup 1 ve 2'nin BNP değerine göre kıyaslanması..... | 48 |
| Tablo 18: Hastalık gruplarından grup 1 ve 3'ün BNP değerine göre kıyaslanması..... | 49 |
| Tablo 19: Hastaların CHILD evrelerine göre BNP'nin kıyaslanması..... | 49 |
| Tablo 20: Hastaların CHILD A ve C evrelerine göre BNP'nin kıyaslanması..... | 50 |
| Tablo 21: Hastaların CHILD B ve C evrelerine göre BNP'nin kıyaslanması..... | 50 |
| Tablo 22: Hasta grubun PELD, MELD, BNP'nin ortalama ve standart sapmaları..... | 51 |
| Tablo 23: Hastaların PELD skoruna göre BNP'nin kıyaslanması..... | 51 |
| Tablo 24: Hastaların PELD skoruna göre 1. ve 3. grubun BNP'ye göre kıyaslanması...52 | |
| Tablo 25: Hastaların PELD skoruna göre 1. ve 2. grubun BNP'ye göre kıyaslanması...52 | |
| Tablo 26: Hastaların MELD değerlerine göre BNP'nin kıyaslanması..... | 53 |
| Tablo 27: Hasta Grubu İlgili Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapmaları..... | 54 |

Çocukluk çağı Kronik Karaciğer Hastalığında

Plazma Brain Natriüretik Peptid Düzeyleri

Giriş-Amaç: Kronik karaciğer hastalığında kalp fonksiyonlarının bozulması hiperdinamik dolaşım ve portal hipertansiyona bağlıdır. Erişkin çalışmalarında BNP (Brain Natriüretik Peptid) düzeylerinin sirotik hastalarda hastalığın şiddeti ve kardiyak disfonksiyonla korele olduğu gösterilmiştir. Erişkinlere benzer ilişki olup olmadığı değerlendirmek amaçlı çocukluk çağı kronik karaciğer hastalığında plazma BNP seviyeleri değerlendirildi.

Yöntem ve Gereçler: Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilen çocuk hastalar ve 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunda plazma BNP düzeyleri ölçüldü. Hastalar etiyolojiye göre metabolik karaciğer hastalığı, metabolik olmayan karaciğer hastalığı ve viral hepatitler olarak 3 gruba ayrıldı. Fizik muayene ve ekokardiografi ile kardiyolojik değerlendirme yapıldı. Hastalığın ağırlığını belirlemek için CHILD sınıflaması, PELD (Pediatric End Stage Liver Disease) ve MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlama sistemi kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS–15 programını kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubunun (n=65) yaş ortalaması 10,2±5,4 yıl ve kontrol grubunun (n=20) yaş ortalaması 8,7±4,8 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyete yönünden fark yoktu. Plazma BNP düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. BNP düzeyleri CHILD C hastalarda CHILD A ve B grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,001). Benzer şekilde PELD skoru yüksek (>20) hastaların BNP düzeyleri PELD skoru düşük olanlara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,009). Ancak MELD skoru yüksek ve düşük olan hastalar arasında BNP düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Metabolik olmayan karaciğer hastalığı grubunda BNP

düzeyleri metabolik karaciğer hastalığı ve viral hepatite bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,038$). Ancak bu sonuç metabolik olmayan karaciğer hastalığı grubunda daha ağır hastaların bulunmasına bağlandı. BNP düzeyleri metabolik karaciğer hastalığı ve viral hepatit grubunda benzer bulundu.

Sonuç: Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalığında hastalığın ağırlığı arttıkça (CHILD C ve PELD skoru >20) plazma BNP düzeyleri artmaktadır. BNP düzeylerindeki artış hastalığın etiolojisinden bağımsızdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik karaciğer hastalığı, BNP, Sirotik kardiyomyopati

1. GİRİŞ

Karaciğer sirozu çeşitli etyoloji ile oluşan kronik karaciğer hastalığının en son evresidir. Nodüler rejenerasyon ve fibrozisin bir arada olduğu nekroinflamatuvar bir süreçtir. Karaciğer sirozu etyoloji ne olursa olsun ileri evreye ulaşmadan klinik bulgu vermez ve subklinik seyreder. Siroz hastalığının kendisinden veya hastalığın bir sonucu olarak hepatoselüler yetmezlik veya portal hipertansiyona bağlı olarak klinik bulgular oluşur. Kronik karaciğer hastalığında etyolojiden bağımsız olarak birçok organ etkilenmektedir.

Kronik karaciğer hastalarında kardiyak fonksiyonların etkilendiği uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle hiperdinamik bir sirkülasyon ve kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulma olmaktadır. Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda kalp fonksiyonlarının bozulmasının nedeni portal hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşımdır. Artmış kardiyak output, artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), azalmış sistemik vasküler direnç, azalmış ortalama arteryel basınç, damar kontraksiyonunda artma, azalmış ventriküler kontraktilite meydana gelir. Bu kardiyak anormallikler sirotik kardiyomyopati (SK) olarak değerlendirilir.

Natriüretik peptidler kardiyak fonksiyonların bozulmasında noninvaziv göstergelerdir. Fizyolojik şartlarda BNP etkinliği ANP (Atriyal Natriüretik Peptid)'den daha azdır ancak ventriküler hipertrofi gibi durumlarda BNP artışı aşikar olur. BNP plazma konsantrasyonlarının kalp hastalığına bakılmaksızın yaşam için prediktif değeri vardır. BNP ventriküler myositlerden üretildiği için ventriküler fonksiyon ve yapısındaki değişiklikleri yansıtmaktadır.

Bu çalışmada çocuklarda kronik karaciğer hastalığında kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek amacıyla plazma BNP düzeyleri ölçülmüştür. Plazma BNP seviyeleri kardiyak fonksiyonları yansıtmada klinik tablonun şiddeti ile korele, prognostik ve tedavi izleminde kullanılabilir. BNP noninvaziv yapan kişiden bağımsız bir yöntem olduğu için

değerlendirildi. Kronik karaciğer hastalığında kardiyak etkilenme açısından erişkin hastalarda plazma BNP değerleri değerlendirilmiştir ve daha önce yapılan çalışmalarda çocukluk çağı kronik karaciğer hastalığında kardiyak değerlendirme açısından plazma BNP değerleri bakılmadığı için bu çalışma yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi ve Fizyolojisi

Karaciğer, vücuttaki en büyük organ olup doğumda vücut ağırlığının %5'ni, erişkinde %2'sini oluşturur ve 1200-1800 gram ağırlığındadır (1). Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşur ve başlıca dört ayrı yapısal elemanı vardır: Hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusu. Karaciğerin kanlanması hem hepatik arter hem de portal ven aracılığıyla olmaktadır. Portal ven barsak ve dalaktan venöz kan getirir. Karaciğerin işlevsel birimi birkaç milimetre uzunluğunda 0.8-2 mm çapında silindirik yapıda karaciğer lobülüdür. İnsan karaciğerinde 50.000-100.000 adet lobül bulunur. Lobül santral venden etrafa uzanan hepatik hücresel plaklardan oluşur. Karaciğere yaklaşık dakikada 1350 ml kan gelir ve kan akımı yüksek, damar direnci düşüktür. Bu da kalp debisinin %27'sini oluşturur. Portal vendeki basınç ortalama 9 mmHg iken hepatik vende basınç ortalama sıfırdır. Karaciğer sirozunda tahrip olan dokunun yerine geçen fibroz dokuya bağlı olarak portal ven akım azalır ve direnç artar (2).

Karaciğerde lenf akımı çok yüksektir. Karaciğer sinüzoid geçirgenliğinin fazla olmasına bağlı olarak lenf sıvısı üretilir. İstirahat halinde vücutta oluşan lenf sıvısının yarısı karaciğer kaynaklıdır (1). Hepatik ven basıncı normalin 3-7 mmHg üzerine çıktığında lenf sıvısı karaciğer kapsülünün dış yüzünden karın boşluğuna akar. Vena cava basıncı 10-15 mmHg olduğunda karın boşluğuna sızan lenf sıvısı 20 kat artar ve asit olarak tanımlanır.

Karaciğer metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde geniş ölçüde rol oynar. Ayrıca birçok temel fizyolojik olaylarda da merkezi bir rolü vardır.

2.2. Karaciğerin Başlıca Görevleri:

- (1) Karbonhidrat, özellikle glukoz metabolizması,
- (2) Aminoasit ve plazma proteinleri metabolizması,
- (3) Lipid ve lipoprotein sentezi,

- (4) Safra asit sentez ve sekresyonu,
- (5) Vitamin depolanması (A,D,E,K ve B₁₂)
- (6) Endojen ve ekzojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve atılımı,
- (7) HEM ve safra pigmenti metabolizması,
- (8) Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi ve antikoagülan sentezi,
- (9) Enterohepatik dolaşım ile ilgili fonksiyonları,
- (10) İmmün sistemle ilgili görevleri,

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glukozaya çevirme, glikoneojenez, karbonhidrat metabolizması ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal madde oluşturulmasında görev alır. Protein metabolizmasında aminoasitlerin deaminasyonu, üre sentezi ile amonyanın vücuttan atılımı, plazma proteinlerinin sentezi, vücuttaki önemli metabolik olaylar için aminoasitlerin ve biyolojik aktif maddelerin birbirine dönüşümünde görev alır. Gamaglobülinler dışında ki plazma proteinleri karaciğerde sentezlenir. Karaciğerin yağ metabolizmasında özgün işlevleri: enerji sağlamak için yağ oksidasyonu, kolesterol, lipoprotein ve fosfolipid sentezi, karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezidir. Yağların yeterli şekilde sindirim ve emilimini sağlayan safra tuzları karaciğerde sentezlenir ve salınır.

Karaciğer yapısı nedeniyle kan damarlarında büyük miktarda kan depolayabilir. Bu özelliği nedeniyle kan hacmi azaldığında ek kan hacmi sağlar, kan hacmi artığında ise bunu dengelemek için bir kan deposu gibi görev yapar. Bağırsak kapillerlerinden portal sisteme geçen bakterilerin hepatik venöz sinüslerde yer alan kupffer hücreleri tarafından fagosit edilerek sistemik dolaşıma geçmesi engellenir (3). Kısmi hepatektomi ya da akut karaciğer hasarı gibi hasarlı olan bölge inflamasyon ya da viral enfeksiyonla karşılaşmadığı sürece karaciğer kendi kendini yenileme yeteneğine sahiptir (4).

Karaciğer hastalığını ve karaciğer fonksiyonelliğini değerlendirmede duyarlılık ve özgüllüğü artırmak için birçok test bir arada kullanılmaktadır. Karaciğer hastalıklarında karaciğer total fonksiyonel kapasitesini gösteren tek bir test yoktur. Aminotransferazlar SGPT (ALT, alanin aminotransferaz) ve SGOT (AST, aspartat aminotransferaz) en çok kullanılanlardır. AST ise sitoplazma ve mitokondrial bir enzimdir ve birçok organda bulunur. ALT sitoplazmik bir enzimdir ve karaciğere daha özgüdür. Bundan dolayı ALT akut hepatoselüler hasarı göstermede daha duyarlıdır. Serum aminotransferaz düzeyindeki artışın prognostik değeri azdır. Aminotransferazlar viral hepatitin klinik aktivite değerlendirilmesinde ve kronik hepatitte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidirler. Sirozlu hastada tanı ve prognoz açısından önemi yoktur. Total laktat dehidrogenaz (LDH) hücre yıkımının nonspesifik göstergesidir. LDH 5 izoenzimi karaciğerde yoğundur ve karaciğer patolojilerinde etkilenir. Alkalen fosfataz (ALP) organik fosfat esterini alkalen pH'da parçalayan bir enzim grubudur ve değişik dokularda aynı işlemi yapan izoenzimleri vardır. ALP yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir ve kolestatik hastalıklarda önemlidir ve GGT (gama glutamil transferaz) ve 5' nükleotidaz ile birlikte değerlendirilmelidir. GGT birçok dokuda hücre membranında bulunur yaş ve cinsiyete göre değişir. GGT kemik hastalıklarında ALP den farklı olarak etkilenmez. Yenidoğan döneminde GGT 5-8 kat daha fazladır (5).

Bilirubin ana kaynağı eritrositlerdeki hemoglobinin hem kısmıdır. Retikuloendotelial sistemde oluşan bilirubin suda çözünerek taşınması için albümine bağlanır. Dolaşımdaki bilirubin hepatosite taşıyıcı aracılı membran transportu ile alınır ve endoplazmik retikulumdaki glukronil transferaz ile konjuge edildikten sonra safra kanalına salınır. Konjuge bilirubinler safra kanalından duodenuma akar, distal ileum ve kolondaki bakteriyel beta-glukuronidaz ile non-konjuge bilirubine hidrolize olur ve %80-90'ı feçesle atılır. Total serum bilirubin konsantrasyonu toplumun %95'inde 0,2-0,9 mgr/dL

arasındadır. Serum bilirubin artışı: bilirubin aşırı üretimi, karaciğer alım bozukluğu, karaciğerde konjugasyon ve ekskresyonda bozulma, hasara uğramış hepatosit veya safra kanalından konjuge-unkonjuge bilirubinin kana salınımı ile olabilir (6,7).

Albümin, fibrinojen, diğer koagülasyon faktörleri, alfa ve beta proteinlerin çoğu karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenir. Protrombin zamanı ve albümin karaciğerin sentez ve sekresyonunu değerlendirir. Normal serum albumin değeri 3.2-4.2 gr/dL arasındadır. Albümin yarı ömrü yirmi gündür. Karaciğerde Von Willebrand hariç tüm koagülasyon faktörleri, fibrinolizde görevli faktörlerin üretimi yapılır ve aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerden uzaklaştırma görevi vardır. Kronik karaciğer hastalığında sentez fonksiyonu bozulduğu için serum albümin seviyesi azalır. Asitli karaciğer hastalıklarında albümin düşmesinin sebebi total vucut sıvısı artması ve dağılım değişikliği nedeniyle olur.

2.3. Kronik Hepatit

Karaciğer enflamasyon ve nekrozunun altı aydan uzun sürdüğü durumlarda verilen genel bir isimdir. Diğer tanımla kronik hepatit terimi en az altı ay süren, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve değişik derecelerde hepatik inflamasyon ve nekrozla karakterize karaciğer hastalıklarını ifade etmektedir. Etyoloji de yer alan faktörler tablo: 1'de gösterilmektedir.

Fizik muayenede kronik hepatit düşündürülen bulguları olan hastalar etyolojide HBV negatif ise süreye bakılmadan laboratuvar testleri, karaciğer biyopsisi ile histolojik inceleme yapılarak karaciğer enflamasyonunun durumu araştırılır. Karaciğer patolojik özelliklerine göre kronik hepatitler kronik persistan, kronik lobüler hepatit, kronik aktif hepatit olarak sınıflandırılır.

Tablo 1: Çocuklarda kronik hepatit nedenleri (8)

Viral Enfeksiyonlar: HBV, HCV, HBV ve delta ajan süperenfeksiyonu, CMV, EBV, rubella

Hepatotoksik İlaçlar: oksifenasetin, metildopa, izoniazid, asetaminofen, nitrofurantoin

Diğer Toksik Etkiler: Bakır (Wilson hastalığı), demir birikimi

Metabolik Nedenler: Alfa-1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis, Tirozinemi, Niemann Pick hastalığı, Glikojen depo hastalığı tip 4, Galaktozemi

Safra Asidi Biyosentez Anormallikleri

Otoimmün hepatitler, Neonatal hepatit

Karaciğer biyopsisi şunu sağlar: Kronik hepatit tanısı ve etyolojinin tanımlanması, eşlik eden diğer lezyonların tanımlanması (steatoz vs), viral ve otoimmün hepatitlerde tedavi ve izlem sırasında ortaya çıkan akut alevlenmeleri değerlendirmek, hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesi (grade), fibrozisin yaygınlığı, yapısal düzensizlik ve nodüleritenin evrelendirmesinin (stage) de kullanılır (9). Kronik hepatitin aktivite derecesi ve evresinin belirlenmesi için çeşitli skorlama sistemleri vardır. Tüm dünyada en sık kullanılan Knodell, Metavir ve İshak skorlarıdır. Rutin pratikte kullanılacak olan skor sisteminin seçiminde klinisyen ve patoloğun birlikte seçtiği ve kullanılan sistemdeki sayı ve terimlerin anlamını ilgili klinisyen de bilmeli ve doğru yorumlamalıdır. Tablo 2’de Modifiye İshak skoru verilmiştir.

Tablo 2: Modifiye İshak Skoru (Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi) (9,10)

1. Periportal veya Periseptal İnterface Hepatit

- yok: 0
- hafif: 1 (fokal, az sayıda portal alan)
- hafif/orta: 2 (fokal, çoğu portal alanda)
- orta: 3 (portal alan veya septaların %50’den azı)
- şiddetli: 4 (portal alan veya septaların %50’den çoğu)

2. Konfluent Nekroz

- yok: 0
- fokal konfluent nekroz: 1
- bazı alanlarda zon 3 nekroz: 2
- çoğu alanlarda zon 3 nekroz: 3
- zon 3 nekroz ve nadir Porto-Santral köprüleşme: 4
- zon 3 nekrozu ve multipl Porto-Santral köprüleşme: 5
- panasiner ve multiasiner nekroz: 6

3. Fokal Nekroz, Apoptoz ve Fokal inflamasyon

- yok: 0
- 1 veya daha az (x100 lük her büyütmede): 1
- 2-4 odak (x100 lük her büyütmede) : 2
- 5-10 odak (x100 lük her büyütmede): 3
- 10 dan fazla odak (x100 lük her büyütmede): 4

4. Portal İnflamasyon

- yok:0
- hafif, bazı veya tüm portal alanlarda: 1
- orta, bazı veya tüm portal alanlarda: 2
- orta/belirgin, tüm portal alanlarda: 3
- belirgin, tüm portal alanlarda: 4

5. Yapısal değişiklik, Fibroz ve Siroz

- yok: 0
- bazı portal alanlarda fibroz genişleme: 1 (kısa fibröz septa var veya yok)
- çoğu portal alanlarda fibroz genişleme: 2 (kısa fibröz septa var veya yok)
- çoğu portal alanlarda fibroz genişleme ve nadir porto-portal köprüleşme: 3
- portal fibröz ekspansiyon ve belirgin Porto-Portal veya Porto-Santral köprüleşme: 4
- belirgin köprüleşme (Porto-Portal ve Porto-Santral) nadir nodül: 5 (İnkomplet siroz)
- siroz: 6 (muhtemelen veya kısmen)

2.3.1. Kronik Hepatit B

Hepatit B virüsü (HBV) akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, dekompanse siroz ve hepatosellüler karsinoma sebep olabilir. Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan fazla pozitif kalması durumuna kronik HBV enfeksiyonu denir. HBeAg seropozitif

taşıyıcı annelerin çocuklarında HbsAg taşıyıcılığı %90'a ulaşır (11). Perinatal geçiş sonrası HbsAg seropozitifliğinde kronikleşme sıklığı artmıştır. HBV inkübasyon periyodu 2-6 aydır. HBV vücutta çeşitli hastalık fazları ile seyrederek (12,13).

1. İmmün - Toleran Faz: Enfeksiyonun erken fazıdır ve çocukluk yaş grubunda görülür. HBV DNA çok yüksek, hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif, aminotransferazları normal, hastalık belirtisi yoktur. Çocukluk çağı HBV enfeksiyonunun %80-85'i bu fazdadır.
2. İmmün Aktivasyon Fazı: HBV DNA orta-yüksek düzeyde, hastalık aktivitesi sürekli veya fluktuasyonlar gösterir, aminotransferazlar yüksektir. İnflamasyonun olduğu fazdır. Progresif karaciğer hasarı ve fibrozis gelişebileceği bir fazdır. Spontan HBeAg klirensi denilen HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe antikor pozitifleşmesi olabilir.
3. İnaktif Taşıyıcı Faz: HBeAg klirensinden sonra bu faza geçilir. HBV DNA düşük, HBeAg negatif, aminotransferazlar normaldir. Hastalığın inaktif dönemidir.

Karaciğerin histolojik durumunu değerlendirmenin yolu biyopsidir. Nekrozis ve inflamasyonun değerlendirilmesi (grade) , fibrozis düzeyinin (stage) gösterilmesi biyopsi ile olur. HBV enfeksiyonunun tedavisinde amaç hastalık etkenin ortadan kaldırmak, karaciğerde oluşan hasarı ve hasar sonucu gelişebilecek komplikasyonları önlemektir (14).

2.3.2. Kronik Hepatit C

Hepatit C virüsü (HCV) %60-80'e varan oranlarda kronikleşmesi, siroz etyolojisindeki önemi, hepatoselüler karsinomanın önemli sebebi olması, yüksek oranda mutasyona uğraması nedeniyle tam bağışıklığın oluşmaması olguların yaklaşık yarısı parenteral geçiş olması nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur.

Akut HCV enfeksiyonu genellikle latent-subklinik bir enfeksiyon olarak geçirildiği için tanımlanması güçtür. Fulminan hepatit bildirilmemiştir. Akut hepatit C'nin %20-25

iyileşmekte ancak seyri genellikle ilerleyicidir. HCV bulaşan kişilerde taşıyıcılık oranı %25'dir. Türkiyede pediatrik yaş grubunda sıklığı %0.48-2.3 arasındadır. Kronik hepatit C altı aydan uzun süren ALT yüksekliği ve anti HCV pozitifliği ile tanı konur. Kronikleşen olgularda ALT seviyelerinde dalgalanma olabilir (15).

2.3.3. Kronik Hepatit D

Ülkemizde erişkin verilerinde HBV taşıyıcılarında hepatit D virüsü (HDV) prevalansı %0.9-16.2 arasındadır. Pediatrik yaş grubu hakkında veri yoktur. HDV'nin bulaş şekli HBV'ye benzer. Perinatal bulaş nadirdir. Vertikal geçiş annenin HBeAg pozitifliğine bağlıdır (16). Hepatit D virüsü yapısal eksikliği nedeniyle varlığını koruyabilmesi ve çoğalabilmesi için HBV'ye ihtiyacı vardır. HBV ile birlikte iki şekilde enfeksiyon oluşturur. Birincisi HBV ile birlikte akut hepatit, buna akut HBV/HDV koenfeksiyonu denir. İkincisi kronik HBsAg taşıyıcısına HDV'nin bulaşması ile oluşan süperenfeksiyon durumudur. Klinik diğer hepatit virüsleriyle aynıdır ancak daha ağırdır. Koenfeksiyonda klinik daha ağır seyrederek kronikleşme riski azdır. Süperenfeksiyon hafif seyrederek ancak kronikleşme riski fazladır.

2.3.4. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit nedeni aydınlatılmamış kronik nekroinflamatuvar bir hepatit olup, histolojik olarak portal alanlarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, serolojik olarak karaciğere özgü olan ve olmayan antijenlere karşı otoantikör gelişimi ve artmış immünglobülin sentezi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın %75'i kadınlarda görülür. Çocukluk çağında 10-20 yaş, erişkinlerde 45-70 yaş arasında sıktır. Çocukluk çağında otoimmün tutulum özelliği gösteren üç karaciğer hastalığı saptanmıştır:

- 1) Otoimmün Hepatit,
- 2) Otoimmün Sklerozan Kolanjit,
- 3) Karaciğer Nakli Sonrası De-Novo Otoimmün Hepatit

Kızamıkçık, kızamık, EBV, hepatit A, B ve C virüsleri patogeneizde otoimmün yanıtı tetikleyen virüsler olarak suçlanmıştır (17). Otoantikor yapısına dayanarak 3 tip otoimmün hepatit tanımlanmıştır. Tip 1'de dolaşımda antidüz kas antikorları (SMA) ve/veya antinükleer antikorlar (ANA) mevcuttur. Hipergammaglobülinemi olur ve steroid tedavisine yanıt iyidir. Perinükleer nötrofilik sitoplazmik antikorlar (pANCA) olabilir. Hastaların %40'ında başka otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Tip 2'de karaciğer- böbrek mikrozomal tip 1 (LKM) veya karaciğer sitozol 1 (anti-LCA1) antikorları saptanır. Tip 3'de solubl karaciğer proteinlerine karşı (anti SLA) veya karaciğer pankreas antijenlerine karşı antikorlar (anti-LP) mevcuttur. Tip 3 SLA/LP pozitif otoimmün hepatit tip 1 başlığı altında toplanır (18). Hastalığın tanısı transaminaz yüksekliği, hipergammaglobülinemi, histolojik değişiklikler, ailede otoimmün hastalık hikayesi varlığı ve diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konur (19).

2.4. Siroz

Karaciğer sirozu değişik nedenlere bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığının nihai evresi olarak değerlendirilebilir (20,21). Karaciğer sirozu normal hepatik yapının fibrotik doku ve rejenaretif nodüllerle yer değiştirmesi sonucu bozularak meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Fibröz doku portosistemik şant oluşumuna, fibröz ve vasküler değişikliklere, kollojen depolanmasına, karaciğer nekrozuna neden olur (20,22).

Sirozda öncü lezyon karaciğer nekrozudur. Akut hepatitlerde görülen fokal nekroz alanlarındaki fibröz doku oluşumları siroza neden olmaz. Ancak portal bölgelerden lobül içine uzanan güve yeniği nekrozlarını izleyerek oluşan bağ dokusu ve fibröz bantlar daha sonra köprü oluşturur. Santral venden santral vene, santral venden portal alana ve portal alandan portal alana uzanan bu köprüler geliştiğinde artık geri dönüşüm olmaz. Çocuklarda siroza sebep olan hepatoselüler hasar nedenleri fazladır. Kolestazis, infeksiyonlar, toksinler, metabolik, vasküler hastalıklar siroza sebep olur (21).

2.4.1.Sirozda Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik yapı, etyoloji, klinik evre, fonksiyonel duruma göre sınıflandırılır (21).

2.4.1.1. Morfolojik Sınıflama

A) Mikronodüler Siroz: Karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülen nodül boyutlarının 3 mm altında olduğu durumdur. Erken evre biliyer atrezide sıklıkla görülür.

B) Makronodüler Siroz: Nodül boyutlarının 5 cm üstünde olduğu durumdur. Tanı ultrasonla desteklenebilir. Alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, Wilson hastalığında genellikle olur. Rejenaratif nodülün buyutunun 2 cm'in üzerinde olması sirotik sürecin bir yıldan fazla olduğunu gösterir.

C) Mikst Siroz: Her iki morfolojik görünümün birlikte olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur.

Zaman içinde mikronodüler sirozlar makronodüler forma dönüşebilirler (20,21).

2.4.1.2. Etiyolojik Sınıflama

Etiyolojik nedenler tablo 3 yer almaktadır (20).

2.4.1.3. Klinik Sınıflama

Kompanse sirozda karaciğer hücre yetersizliğini gösteren semptom yoktur. Dekompanse sirozda karaciğer hücre yetersizliğine ilişkin sarılık, asit, çomak parmak, hematemez, varis kanaması, melana gibi bulgular olabilir.

2.4.1.4. Fonksiyonel Sınıflama

Aktif, inaktif olarak sınıflandırılır. İnaktif sirozda karaciğer hücre nekrozunun biyokimyasal bulguları olmaz. Aktif sirozda karaciğer nekroz belirtileri pozitif olduğu gibi immünolojik parametrelerde pozitif olabilir.

Tablo 3: Çocuklarda siroz nedenleri (20,21,23)

Pediyatrik Kolestatik Hastalıklar

Ekstrahepatik biliyer atrezi

Koledokal kist, Tümör, Taş

Alagille sendromu, Biliyer hipoplazi

Progresif familial intrahepatik kolestazis sendromu

İlaçlara sekonder kolestazis, Total parantral nütrüsyonla ilişkili kolestazis

Kistik fibrozis

Sklerozan kolanjit

Graft- Versus-Host hastalığı

Histositozis X

Hepatoselüler Hastalıklar

Otoimmün hepatit

Neonatal hepatit

Enfeksiyonlar (Hepatit B ve C, Rubella, Toksoplazmozis, Sitomegalovirüs, Sifiliz, Enterovirüsler, Herpesvirüs)

İlaç (Fenitoin, Klordiazopoksid, İmipramin, Klorpromazin, Tiourasil) ve toksinler

Paraziter hastalıklar (Klonorşiyazis, Fasiola, Askaris)

Genetik ve Metabolik Hastalıklar

Karbonhidrat bozuklukları (Galaktozemi, Fruktozemi, Glikojen depo hastalığı tip 3 ve 4, Hurler hastalığı)

Aminoasit metabolizma bozuklukları (Tirozinemi, Üre siklus defektleri)

Metal depo hastalıkları (Neonatal hemokromatozis, Wilson hastalığı)

Lipid depo hastalıkları (Gaucher hastalığı, Nieman pick tip C)

Yağ asidi oksidasyon bozukluğu (Peroksizomal hastalıklar, Zellweger sendromu)

Mitokondriyal hastalıklar

Alfa -1 antitripsin eksikliği

Kronik Hepatik Venöz Akım Tıkanıklığı

Hepatik ven trombozu

Budd-Chiari sendromu

Venokluziv hastalık

2.4.1.1. Wilson Hastalığı

Karaciğer, beyin, böbrek gibi organlarda bakır birikimi sonucu olan tedavi edilmezse kötü prognozlu otozomal resesif geçen metabolik bir hastalıktır. Hastalık prevalansı 1/30000, hastalık heterozigot taşıyıcılığı ise 1/90'dır. Ülkemizde akraba evliliği fazlalığı nedeniyle daha sık görülür. Hastalığa neden olan 13 nolu kromozomun uzun kolunda lokalize ATPaz 7B geninde 300'den fazla mutasyon gösterilmiştir. His 1069 Glu (H1069Q) en sık rastlanan mutasyondur. Bakırı transport eden P-tipi adenzin trifosfatazi kodlar. Aposeruloplazmine bakır bağlanmasını sağlayarak safra yoluyla atılımı sağlar. Bakır fazlalığında reaktif oksijen radikalleri nedeniyle lipid peroksidasyonu ile membran hasarı, proteinlerin oksidasyonu, DNA ve RNA yıkımı olur (24).

Tanı yaşı 2-70 yaş gibi geniş bir aralıktadır, hastaların çoğu 40 yaşına kadar bulgu verir. Başlıca karaciğer ve santral sinir sistemi etkilenir. Genellikle 2-3 yaş öncesinde bulgular ortaya çıkmaz. Hastalık %10-30 hastada kronik karaciğer yetmezliği, asit, portal hipertansiyon, spider nevüs, splenomegali gibi bulgularla ya da %25'inde başlangıçta akut hepatit bulgularını taklit ederek ya da bazı hastalarda ise asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği ya da hafif hemoliz ve/veya sarılık ya da fulminan karaciğer yetmezliği ile tanı alırlar.

Nöropsikiyatrik bulgular 10 yaş sonrasında beklenir. Kayser-Fleischer halkası nörolojik tutulumu olan hastaların çoğunda görülür. Duyu sistemi korunmuştur, zeka normaldir. Bazal ganglion ve serebellum tutulumuna bağlı olarak motor fonksiyon bozukluğu, ekstrapiramidal veya serebellar bozukluk olur. Bazal ganglionlardan putamen ve globus pallidus sık tutulur. Tremor, koreiform hareketler, akinetik rijit sendrom, parkinsonizm, yürüme bozukluğu, dizartri, havale, migren atağı, insomnia, disotonomi, olabilir. İleri yaşlarda psikiyatrik bulgular organik demans, nörotik davranış, manik-depresif davranışlar, psikoz, antisosyal kişilik bozukluğu olabilir. Kayser-Fleischer halkası saptamak için slit-

lamp (yarıklı lamba) ile bakılmalıdır. Tedavi takibinde de kullanılır. Tedavinin 3-5 yılında Kayser-Fleischer halkası kaybolur. Kayser-Fleischer halkası sebat eder ya da tekrar saptanması tedavi uyumsuzluğu gösterir (25).

Anamnezde ailede akrabalık ya da tanı almış Wilson hastası olması ya da karaciğer hastalığı nedeniyle ölen birey varlığı Wilson tanısı akla gelmelidir. Kronik karaciğer yetmezliğinde Wilson ekarte edilmelidir. Nöropsikiyatrik bulgularla Kayser-Fleischer halkası varlığı Wilson tanısını koydurur. Akut karaciğer yetmezliği olan hastada AST ön planda olması, bilirubin değerine göre ALP değeri düşüklüğü, kız cinsiyet, serum bakır yüksekliği, coombs negatif hemolitik anemi, ürik asit düşüklüğü, hızla renal yetmezlik gelişmesi, idrar bakır atılımı artması Wilson hastalığını desteklemektedir.

2.4.1.2. Biliyer Atrezi

Yenidoğan dönemi uzamış sarılığın en önemli nedenidir. Biliyer atrezi tanımı doğru bir tanımlama değildir. Biliyer sistemin tam yokluğundan ziyade ekstra ve intrahepatik biliyer sistemde ilerleyici obstrüktif kolanjiopati olur. Sıklığı 1/8000-15000 arasındadır (26). Doğumda hastalar normaldir ve sıklıkla erken dönemde akolik gaita ve uzamış sarılık ile başvururlar. Erken tanı almayan ya da uygun tedavi edilmeyen hastalarda yaşamın 6-12. ayında son dönem karaciğer yetmezliği gelişir. İki formu vardır. Perinatal form en sık görülür (%65-95), konjenital anomali eşlik etmez ve yaşamın 2-4. haftasında uzamış sarılık ve akolik gayta ile bulgu verir. Fetal form ise %10-35 oranında görülür ve kongenital anomaliler (polispleni, situs inversus, karaciğer orta hatta olması, intestinal malrotasyon, ösefagus atrezisi, daha nadir de olsa anorektal ve ürogenital malformasyonlar) eşlik eder. Biliyer atrezide tedavi cerrahidir ve ilk aşamada biliyer drenaj sağlanması açısından hepatik portoenterostomi yani Kasai operasyonu yapılır. Bu operasyonla biliyer drenaj sağlamazsa veya son dönem karaciğer yetmezliği gelişirse hastaya karaciğer

transplantasyonu uygulanır. Dünya genelinde çocukluk çağı karaciğer transplantasyonun %40-50'sini biliyer atrezi oluşturur (27).

2.4.2. Sirozda Patogenez

Karaciğer hücresel yapısının yaklaşık %65'ini hepatositler, %35'ini ise nonparankimal hücreler oluşturur. Nonparankimal hücre topluluğunun büyük kısmını (%70) endotelial hücreler oluşturur, kupffer hücreleri %20, yıldız hücreler (hepatik stellate hücreler) yaklaşık % 10'unu oluşturur. Ekstrasellüler matriksi çoğunlukla stellate hücrelerin sentezlediği fibronektin, laminin, tip-I kollagen, tip-III kollagen, tip-IV kollagen, decorin proteinleri oluşturmaktadır.

İnflamasyona yanıt olarak bölgeye gelen ve uyarılarak aktif hale geçen lenfositler, monositler ve kupffer hücrelerinde kollajen yapımını artırarak fibrosizin oluşumuna neden olan maddeler salgırlar. Kollajen yapımında sorumlu olan aktif stellate hücreleridir. Sonuç olarak artan kollajen yapımı ve fibröz bantların oluşumu sonucu karaciğerin normal yapısı bozulur. Parankim hücrelerinin süregen yıkım ve onarımı ile karaciğerin bozulmuş olan anatomik yapısı içerisinde değişik büyüklükte nodüller oluşmaya başlar. Nodüller içerisinde adacıklar halini almış olan hepatositlerin portal venden gelen kanla perfüzyonu, portal venden gelen kanın sinüzoidleri geçemeyip hepatik vene bypass olması nedeniyle bozulmuştur. Bu dolaşım bozukluğu var olan patolojinin artmasına ve hepatosit hasarının daha fazla ilerlemesine neden olmaktadır. İleri evrelerde akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp karaciğerin büzüşmesi nedeniyle karaciğerin boyutu küçülür. Hastalığın ileri ve erken dönemleri arasında ise daha çok sağ lob küçülürken, sol lob ve kaudat lob büyük kalabilir. Karaciğerin yüzeyi nodüller nedeniyle düzensiz şekil almıştır. Neticede normal parankimal yapı, fibröz bantlarla çevrili nodüler bir yapı haline dönüşür (20).

2.4.3. Epidemiyoloji

Siroz dünya çapında ölüme sebep olmaktadır. Genellikle hastalık kliniği sessiz seyrettiği için tanınması zordur. Yetişkin otopsi olgularında %30-40 olarak bildirilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olarak erken tanı alabilmektedir. Coğrafi farklılıklar nedeniyle ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı yerlerinde de insidans ve prevalans açısından farklılık olur (20).

2.4.4. Sirozda Klinik Bulgular

Sirozun etyolojisinde ne olursa olsun genelde subklinik bir hastalıktır ve ileri evre olmadıktan sonra klinik belirti ve bulgular fazla değildir. Sirozun etyolojisine göre klinik bulgular değişkenlik gösterebilir (20).

Klinik bulgular deri, ekstremiteler, karın ve kardiyovasküler sistemle ilgilidir. Etyolojik sebebe göre farklı klinik bulgular olur son dönem karaciğer yetmezliğinde bulgular benzerdir. Biliyer sirozlu hastalarda deri ve skleralarda sarılık, kaşıntı, ksantom, ksantelezma, yağda eriyen vitamin eksikliğine bağlı kanama ve osteodistrofi olur ve intrahepatik safra kanalı azlığında ise sarılık az veya yoktur, postnekrotik siroz vakalarında ise sarılık olmayabilir veya zaman zaman ortaya çıkar (22).

Örümcek hemanjiomlar yüzde, ellerde, kollarda olur. Telenjektaziler sırtta ve göğüste olur. Deride melanin birikmesi ile pigmentasyon artışı olur. Hipersplenizm bulguları nedeniyle trombositopeni, pıhtılaşma faktörlerinin azlığına bağlı olarak peteşi, ekimozlar görülebilir. Palmar eritem, çomak parmak olabilir. Hipertrofik osteoartropati, atralji, özellikle dizlerde akut artrit, tibia ve fibula gibi uzun kemiklerde ağrı artışı olur. Hepatosplenomegaliye bağlı karın şişliği özellikle biliyer sirozda gözlenir. Karaciğer bazen palpasyonla ele gelmez, boyutları küçülür. Asit varlığında karın gerginleşir. Asite bağlı inguinal veya umbilikal herniler, karın yüzeyinde venlerde belirginleşme olur. Sirozda total

kan volümü artar, periferik vasküler direnç azalır ve kalp debisi artar. Nabızlar dolgundur ve pulmoner arteryovenöz şantlara bağlı olarak santral siyanoz olabilir.

2.4.5. Sirozda Tanı

Laboratuvar her zaman tek başına yeterli değildir. Orta derece sirozda karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Serum transaminazlar orta derecede artar, son dönem değerler düşer. Serum bilirubin değerleri biliyer sirozda artar, postnekrotik sirozda normal olabilir. Alkalan fosfataz, GGT, 5'nükleotiaz ve kolesterol biliyer sirozda artar. Albümin düşer, hipergammaglobülinemi vardır. Vitamin K'ya bağlı faktörler ve fibrinojen azalır. Faktör 2, 7, 9, 10 karboksilasyonu karaciğerde K vitamini bağlı olarak yapılır, bundan dolayı protrombin zamanı ve INR (International Normalization Ratio) uzar (23). Protein C, S ve antitrombin 3 karaciğerde üretildiği için faktör eksikliklerine bağlı kanamaya yatkınlığa rağmen tromboza yatkınlık vardır. Mekanizması bilinmemesine karşın Von-Willebrand faktör ve faktör VIII seviyesi artmıştır.

Hipersplenizme bağlı trombositopeni, anemi, lökopeni olabilir. Ferritin ve transferrin sentezi karaciğerde olması nedeniyle demir eksikliğine bağlı mikrositik anemi olur. Folat ve B₁₂ depolanmasında karaciğer fonksiyonu nedeniyle makrositik anemi olabilir. Lipid sentezi bozulduğu için membran anormalliklerine bağlı hemolitik anemi olabilir. Trombositopeni karaciğerde trombopoetin üretimi bozulması ya da hipersplenizm sonucu olur (23). Vitamin K replasman sonrası protrombin zamanının düzelmemesi bozulmuş hepatik sentezi gösterir. Serum safra asitleri artmıştır.

Karaciğer sirozunun kesin tanısı histolojik bulgulara dayanır. Rejenerasyon nodülleri ile karakterizedir. Histolojik görünüm fibröz doku ile çevrilmiş hepatik venlerin yer almadığı, rejenerasyon nodülleri ile çevrilidir. Ultrasonografi karaciğer dalak büyüklüğü, parankim lezyonları, portal hipertansiyon açısından bilgi sahibi olunur. Doppler ultrasonografi portal ven sistemi değerlendirilir (20). Karaciğer sintigrafi hepatobiliyer sistemin değerlendirerek

safr kanal hastalıklarında önemlidir. Dalakta radyoizotop alını portal hipertansiyon işaret eder. Özefagoskopi özefagus varislerini göstermede önemlidir.

2.4.6. Siroz Komplikasyonları

Hastalık sürecinde mortalite ve moribiditeyi etkileyen komplikasyonlar gelişebilir. Siroz komplikasyonları tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4: Siroz komplikasyonları (20,21,22,23)

| |
|--|
| Portal hipertansiyon, varis kanaması, hipersplenizm, asit |
| Malnütrisyon ve büyüme geriliği |
| Sirotik kardiomyopati |
| Pulmoner bozukluklar (hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon) |
| İlaç, hormon metabolizması bozuklukları |
| Kanama diyatezi |
| Enfeksiyonlara eğilim ve spontan bakteriyel peritonit |
| Sarılık ile kolestazis, kaşıntı ve yağ emilim bozuklukları |
| Malign hepatoma |
| Hepatik ensefalopati |
| Renal yetersizlik (hepatorenal sendrom) |

2.4.6.1. Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon (PH) portal vendeki basıncın patolojik düzeyde artmasıdır. Normal portal ven basıncı 5-10 mmHg arasındadır, portal ven ile vana cava inferior arasındaki basınç farkından oluşan portal basınç farkı ise 6 mmHg’nin altındadır. Bu basınç farkı 10 mmHg üzerine çıktığında portal hipertansiyon olur. Portal ven kan akımı artışı ve portal direnç artışına bağlı olarak gelişir. PH kronik karaciğerli infant ve çocuklarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Portal ven basıncı 12 mmHg üzerinde komplikasyonlar başlar (28). Portal kan basınç artışına cevap olarak gelişen portokaval anastomozların dekompanseasyonu sonucu olarak semptomlar ortaya çıkar (21).

2.4.6.1.1. Portal Hipertansiyonda Patofizyoloji

Portal hipertansiyonda primer hemodinamik anormallik portal kan akımına karşı artmış dirençtir. Portal basınç farkı portal ven kan akımı ile bu akıma karşı koyan damar direncine bağlı olarak oluşur. Yani portal kan akımı, damar direncinde ya da her ikisinde artış sonucu portal basınç farkı artabilir (28). Damar direnci portal venin herhangi bir yerinde artabilir. Damar direnci portal ven, karaciğer damar yatağı ve portosistemik kollaterallerdeki direncin toplamından oluşmaktadır. Vena portanın normalde damar direncine katkısı az olup fizyolojik direnç karaciğer mikrodolaşımı düzeyinde ortaya çıkar. Nitrik oksit, glukagon, prostaglandinler, safra asitleri, tümör nekroz faktör alfa ve karbonmonoksit damar yatağı üzerindeki etkileri ile portal basınçta etkilidirler.

Sirotik karaciğerde endotelial disfonksiyon ve nitrik oksit azalmasına karaciğer içi direnç artar. Normalde endotel kan hacmi, basıncı arttığında ya da vazokonstriktif maddeler oluştuğunda vazodilatatör yanıt oluşabilir. Ancak sirozda endotele bağlı vazodilatasyon bozuktur. Buna endotelial disfonksiyon denir. PH da nitrik oksit presinüzoidal bölgeden salınamazken, sinüzoidal-postsinüzoidal alanda salınımı yetersizdir.

Karaciğer içi damar direnci gelişimi presinüzoidal alanda portal alandaki bağ dokusu artışı, iltihabi infiltrasyon veya granüloamatöz lezyonlar; sinüzoidal düzeyde disse mesafesinde kollajen birikimi, sinüzoidlerdeki deliklerin daralması, hepatosit hacminin artması postsinüzoidal alanda ise terminal hepatik venül çevresinde bağ dokusu artışı şeklindedir.

PH da gelişmiş olan kollaterallerin akıma oranla küçük çaplı olmaları, uzun kıvrımlı yapıları nedeniyle kollateral portal damar direncini artırıcı etmendir. Portal ven akımı yapısal ya da işlevsel olabilir. Periferik arteriyel dilatasyon ve hiperdinamik dolaşım, splenik arteriyel vazodilatasyon ve plazma hacminin artması işlevsel portal ven kan akımını

artırır (21). Hiperdinamik splenik dolaşım olur. Endojen vazokonstriktörlerin azalması ve vazodilatörlerin artması, vazokonstriktörlere duyarlılığın azalması sonucu periferik direnç ve sistemik arteryel basınç düşmekte, plazma hacmi ve kalp debisi artmaktadır. Splenik alanda anjiogeneze bağlı splenik kan akımı artar (28,29). Splenik ve sistemik vazodiltasyona bağlı olarak hepatorenal sendrom, sirotik kardiomyopati gibi multiorgan yetmezliği olur (30).

2.4.6.1.2. Portal Hipertansiyon Sınıflandırılması

Portal hipertansiyona neden olan damar direncinin yerine göre prehepatik, hepatik ve posthepatik olarak sınıflandırılır.

1. Prehepatik portal hipertansiyon

Portal venöz akımın artışı (splenik arteriovenöz fistül) , portal ven trombüsü, portal venin kavernöz oluşumu, splenik ven trombüsü, dışardan bası, kronik pankreatit,

2. Hepatik portal hipertansiyon

a) Presinüzoidal: Schistosomiazis, kronik viral hepatitler, konjenital hepatik fibröz, hepato-portal skleroz, Gaucher hastalığı, fokal nodüler hiperplazi, sarkoidoz, histiositozis-X, tüberküloz, Wilson hastalığı, miyeloproliferatif hastalık, idiopatik portal hipertansiyon

b) Sinüzoidal: Karaciğer sirozu, yağlı karaciğer, renal transplantasyon sonrası presinüzoidal fibroz

c) Postsinüzoidal: Venooklüziv hastalık

3. Posthepatik portal hipertansiyon

Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari hastalığı), vena cava inferior trombozu, vena cava inferiorunda darlık veya bası, kronik sağ kalp yetmezliği, kronik konstriktif perikardit, triküspit yetersizliği, birincil pulmoner hipertansiyon gibi.

2.4.6.1.3. Portal Hipertansiyon da Klinik ve Tedavi

Çocuklarda PH'nun klinik özellikleri: Asit, hepatik ensefalopati, splenomegali, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati, büyüme geriliği, hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon, gastroösefageal ve rektal varis kanaması, anemi, trombositopeni, tekrarlayan burun kanamasıdır (21).

Portosistemik kollaterallerin klinik olarak en önemlisi gastroösefageal varislerdir. İlk başvuruda en sık olarak gastrointestinal kanama görülür. Gastroösefageal varis varlığı sirozun ciddiyeti ile ilgilidir. Çocukluk çağı sirozluların 2/3'ünde varis olduğu bildirilmiştir. Gastroösefageal varis tanısında altın standart ösefagastroduodenoskopidir. Hem tedavi planlanması hem de tedavi edilen hastadaki gerilemeyi değerlendirmek açısından önemlidir. Gastroösefageal varis tedavisinin amacı: akut varis kanaması tedavisi, varis kanaması olmuş hastanın tekrar kanamayı önleyici tedavi, daha önce kanaması olmayan varisli hastada kanama olmasını önleyici tedavi, varis oluşumunu önleyici tedavi diye özetlenebilir.

Splenomegali PH'nun en belli başlıca bulgusudur ve tek bulgu olabilir. Dalağın büyüklüğü ile PH derecesi arasında net bir korelasyon yoktur.

İntrahepatik PH hastalarda özellikle pulmoner hipertansiyon ve arteriyel oksijen basıncında azalma görülür. Arteriyel parsiyel basınç azalması dispne, siyanoz, egzersize tolerans azalması şeklinde bulgu verir. Pulmoner hipertansiyon oluşumunda portal dolaşımdan pulmoner dolaşıma geçen küçük emboliler sebep olabilir.

Periferik pansitopeni ile birlikte hiperaktif kemik iliği, retikülositoz olmadan normokrom bir anemi, trombositopeni, nötropeni olur. Tek başına trombositopeni de olabilir.

2.4.6.2. Asit

Hücre dışı sıvı hacmini düzenleyen mekanizmalarda bozukluğa bağlı olarak son dönem karaciğer hastalığında asit, ödem, plevral efüzyon gibi sıvı retansiyonu olur. Ekstravasküler sıvı birikiminde portal venöz basınç artışı ve onkotik basınç düşmesi iki önemli faktördür. Asit peritoneal boşlukta sıvı birikimidir. Sirozun en sık komplikasyonudur. Siroz etyolojisi çocuklarda erişkinden farklı olmasına rağmen asit gelişiminin fizyopatolojisi erişkinlerdeki gibidir (21). Asit oluşumunu başlatan sinüzoidal hipertansiyondur. Vasküler tonusun artması ve hepatik yapının bozulması sonucu sinüzoidal hipertansiyon ortaya çıkar. Anjiyotensin, endotelin, tromboksan, sisteinil-lökotrienler gibi vazokonstriktörlerin artışına bağlı ve nitrik oksit biyoyararlılığının azalması ile vasküler tonus artar. PH vazodilatatör mekanizmaları tetikler. Arteriyel vazodilatasyon nedeniyle sistemik arteriyel yatakta dolum azlığı, sistemik arteriyel basınçta düşme olur. Hemodinamiyi sağlamak için baroreseptörler aracılığıyla renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi, sempatik sinir sistemi ve vazopressinin nonozmotik salınımı uyarılır. Splenik vazodilatasyon splenik lenf üretimini artırır ve peritona lenf sızıntısı olur. Buna "underfiling hipotezi" denir. Asit oluşunda bir diğer mekanizma da "overflow hipotezi"dir. Hepatorenal reflekse göre uygunsuz su ve sodyum tutulumu olur. Akut asit gelişiminde hepatorenal refleks önemlidir.

2.4.6.3. Malnütrisyon

Malnütrisyon sirozlu hastalarda yaygın bir bulgudur. Kompanse karaciğer hastalığı olanların %20'sinde, dekompanse olanların ise %60'ından fazlasında malnütrisyon gelişmektedir. Karaciğer detoksifikasyon, depo ve sentez fonksiyonları için enerji gereksinimi nedeniyle malnütrisyonunda karaciğer fonksiyonları yeniden düzenlenir. Özellikle infantlarda büyüme nedeniyle yüksek enerji gereksinimi olduğu için malnütrisyonundan daha fazla etkilenirler. Çocuklarda kronik karaciğer yetmezliğindeki

beslenme yetersizliği protein enerji maln trisyonuna benzer özellikleri taşır. Normal ve kronik karaciğerli hastaların enerji metabolizması karşılaştırılmış ve hasta grupta hipermetabolik durum ve katabolizmanın arttığı gösterilmiştir. Malnütrisyon geliştikten sonra yapılacak beslenme desteğinin faydası, hastalığın gidişinde yetersiz protein ve kalori alımı (tatsız yiyecekler, kısıtlı diyet, iştahsızlık, bulantı, kusma ve asit), malabsorpsiyon (kolestaz, portal gastroenteropati) ve artmış enerji ihtiyacı (enfeksiyon, artmış protein katabolizması) gibi nedenlerle sınırlı kalmaktadır. Beslenme desteği günümüzün radikal tedavi yöntemi olan karaciğer nakli öncesi büyüme ve yaşam kalitesini arttırırken, nakil sonrası morbidite ve mortalite oranını da önemli  l de düşürmektedir (31).

Oral alım azalması, protein katabolizmasının artması, protein sentez yetersizliği, hipermetabolik durum, portal hipertansiyona bağlı malabsorpsiyon sonucu malnütrisyon olur (32). Protein sentezi bozulmasına bağlı olarak dolaşımdaki albümin, transferrin ve pıhtılaşma faktörleri gibi proteinler azalmıştır. Plazma aromatik aminoasitler artmış, dallı zincirli aminoasitler azalmıştır. Protein sentezinde önemli rol alan esansiyel aminoasitlerin günlük ihtiyacın %40-50'si dallı zincirli aminoasitlerden oluşmalıdır. Karbonhidrat metabolizması azalmış glukojen deposu, hiperinsülinemi, periferel insülin direnci nedeniyle bozulmuştur. Kronik karaciğerde lipid sentezide etkilenir. Hipokolesterolemi nedeniyle karaciğer transplantasyonu sonrası prognoz etkilenir (21). Sirozlu  ocukların %50 sinde steatore vardır. Biliyer tıkanıklık olsun veya olmasın, bağırsak lümeni içinde safra tuzları miçel oluşumu için yeterli konsantrasyonun altındadır. Hipoprotrombinemi vardır ve vitamin K'ya hepatik cevap bozulmadı ise yanıt alınır. E vitamini eksikliği özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında olur. E vitamini eksikliğine bağlı olarak ataksi, oftalmopleji, periferel nöropati olur. D vitamini eksikliğine bağlı olarak hipokalsemi, raşitizm, osteomalazi, kemik deformiteleri, uzun kemiklerde kırıklar olur (33,34). D vitamini eksikliği ve kalsiyum malabsorpsiyonuna bağlı olarak sekonder

hiperparatiroidi olur. Büyüme hormonu direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyinin azalması bağlı kronik karaciğerli çocuklarda büyüme geriliği olur (21).

2.4.6.4. Spontan Bakteriyel Peritonit

Bağırsak perforasyonu ya da herhangi ikincil nedenin olmadığı peritonit durumu spontan bakteriyel peritoniti (SBP) tanımlar. Sirozlu ve asitli olgularda en sık görülen enfeksiyöz komplikasyon olup sıklık hastane dışında asemptomatik hastalarda %3.5 iken hastanede yatan olgularda %10–30 arasında değişir (35). Sirozlu olgularda bağırsak transit zamanında gecikme, bağırsak lümeninde IgA ve safra tuzlarının azalması, permeabilitesinin artması ve ödem nedeniyle mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyon artar (33). Oluşan bakteriyemi ile mikroorganizmalar lenf nodlarından sistemik dolaşıma geçer. Retiküloendotelial sistem disfonksiyonu nedeniyle bakteri dolaşımından temizlenemez ve asit sıvısı içinde de kolonize olur. Asit ve düşük proteinli hastalarda SBP için risk artmıştır.

Ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma başlıca yakınmalardır. İleus benzeri tablo nadiren bilinç değişikliği, hipotansiyon, şok ve böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir. Asemptomatik olabilir. Mutlaka parasentez yapılmalı ve periton sıvısında hücre sayımı yapılarak kültürler alınmalıdır. Asit sıvısında >250 /mm³ polimorfonükleer lökosit olması tanı koydurucudur ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanır (36).

Bakteriyel enfeksiyonlar kronik karaciğer hastalığında yaygındır. Peritonit dışında üriner enfeksiyon, solunum sistemi enfeksiyonları ve bakteriyemi sirozlu hastalarda sık görülür. Bakteriyemi daha çok invaziv işlemler sonrası görülür.

2.4.6.5. Hepatorenal Sendrom

İleri karaciğer yetmezliği olan ve portal hipertansiyonlu hastalarda ortaya çıkan ilerleyici fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Böbrek parankiminde önemli bir değişiklik yoktur. Böbrek biyopsisi normaldir. Hepatorenal sendrom gelişimi karaciğer hastalığının

şiddeti ile orantılıdır (35). Karaciğer transplantasyonu sonrası renal problemler düzelir. Sirozlu olgularda MELD skoru artıkça hepatorenal sendrom sıklığı artar.

Son dönem karaciğer hastalarında diğer böbrek yetmezliği nedenleri dışlanarak tanı konur. Tanı kriterleri: Akut ya da kronik karaciğer yetmezliği olması, serum kreatinin değeri 1.5 mg/dl 'nin üzerinde olması, şok, nefrotoksik ilaç kullanımı ve sıvı kaybının olmaması, diüretik tedavisinin kesilmesi veya albümin tedavisine rağmen kreatinin değerinde kalıcı düşme sağlanamaması, 500mg/dl üzerinde proteinüri olmaması, parankimal ve obstrüktif böbrek hastalığı olmaması ile tanı konur.

2.4.6.6. Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS) karaciğer fonksiyon bozukluğu, intrapulmoner arteryovenöz şantlar ve arteryal hipoksemi üçlüsünden oluşur (37). Karaciğer hastalıklarında ve portal hipertansiyonda görülen pulmoner vasküler hastalıklar, intrapulmoner vazodilatasyondan pulmoner hipertansiyona kadar geniş ve değişken bir spektruma sahiptir. Oksijen saturasyonun %90'nın altında olması ya da siyanoz ortaya çıkması karaciğer hasarının şiddeti ile ilişkili değildir ancak çomak parmak ile HPS bağlantılıdır (21).

Ciddi karaciğer hastalığında pulmoner tutulum % 70'lere varan oranda gösterilmektedir. Sirozlu hastaların % 8-24'ünde intrapulmoner vazodilatasyona sekonder arteryel oksijenizasyon defekti mevcuttur. Diğer bir çalışmada sirozlu hastalarda sıklığı %19 olarak değerlendirilmiştir (38).

2.4.6.6.1. Hepatopulmoner Sendromda Patogenez

HPS ve portopulmoner hipertansiyon gelişiminde primer karaciğer hastalığı olmaksızın portal hipertansiyonun bulunması önemlidir. İlerlemiş karaciğer hastalığında pulmoner vasküler hastalıklar: Pulmoner vasküler dilatasyon/arteryovenöz şant, pulmoner

hipertansiyon, pulmoner vasküler kaçak, bozulmuş hipoksik vazokonstrüksiyon, hiperdinamik dolaşım, portopulmoner venöz şantlar olur (21).

HPS'da sendromun oluşumunu açıklamak için üç tip mekanizma vardır. İlk olarak difüzyon perfüzyon defektidir. Vasküler dilatasyon ve hiperdinamik sirkülasyona bağlı olarak alveoldeki oksijen molekülünün kan akımındaki eritrositlere geçmesi için normalde var olan mesafe artar. Artmış kardiyak output azalmış pulmoner vasküler direnç eşlik eder buna bağlı olarak kanın akciğerde geçiş süresi kısalır. Bu şekilde alveolden eritrosite oksijen taşınması için süre kısalır. İkinci olarak anatomik değişikliklerden kaynaklanan sağ-sol şantlar nedeniyle olur. Üçüncü mekanizma ventilasyon perfüzyon oranındaki değişikliklerdir.

Sirozlu hastalarda %30-50'sinde yüksek kardiyak output, düşük sistemik ve pulmoner vasküler dirençli hiperdinamik bir dolaşım vardır. Siroz ve portal hipertansiyonda sistemik ve pulmoner vasküler dilatasyon düşük vasküler tonusa bağlıdır ve vazokonstrüktör ajanlara azalmış yanıt vardır. Bu dilatasyon nitrikoksit yapımının artmasına bağlanmıştır (39). Kanda glukagon, histamin, serotonin, vazoaktif intestinal peptid, ANP, substance P, araziidonik asit ve metabolitleri, nitrikoksit gibi birkaç vazodilatatör madde artar. Uzun dönem aspirin tedavide kullanılması sonucu hipoksemide ve dispnede azalma, egzersiz toleransı ve oksijen saturasyonunda artma etyolojide araziidonik asit metabolitlerinin etkili olduğunun göstergesidir (37,38).

2.4.6.6.2. Hepatopulmoner Sendromda Klinik

Spesifik klinik semptom yoktur. Egzersiz dispnesi, platipne, ortodeoksi ana semptomlardır. Ortodeoksi yatar pozisyondan oturur pozisyona geçince parsiyel oksijen basıncında 10 mmHg'dan fazla düşmesidir. Karaciğer hastalığı olan hastada pulmoner bir hastalık olmaksızın hipoksemi olması HPS varlığını düşündürür. Çomak parmak ve siyanoz önemli bulgulardır. Spider nevüs HPS için spesifik bir muayene bulgusudur.

Sendromun şiddeti altta yatan hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir. İleri karaciğer hastalığı, ileri hepatik yetmezlik daima HPS ile sonuçlanmayabilir. İnfantlarda hepatosplenomegali ve asit nedeniyle zayıf solunum çabası sonucu hipoksemi artar.

2.4.6.6.3. Hepatopulmoner Sendromda Tanı

HPS'da tanı arteriyel gaz değişim anormalliklerinin ve intrapulmoner dilatasyonun ortaya konmasıyla konur. Tanıda altta kardiyak bozukluk olmadığı gösterilmelidir. HPS'da spesifik tanı kriterleri: 1. Arteriyel kan gazında oda havasında alveoler-arteriel oksijen gradientin 15-20 mmHg'nin üstünde olması 2. Kronik karaciğer hastalığı yada portal hipertansiyon 3. İntrapulmoner vasküler dilatasyonun olmasıdır. Oda havasında alveolo-arteriel oksijen gradientinin 15-20 mmHg'nin üstünde olması anormal olarak tanımlanır. Pulse oksimetri faydalı ama beklenenden yüksek çıkabilir. Satürasyon %97 üzerindeki değerlerde kan gazı çalışılabilir. Transtorasik kontrastlı ekokardiografi ile 10 mikronun üstündeki hava kabarcıklarını sol kalpte saptanması ile HPS tanısı konur. Karaciğer hastalığı olan çocukların HPS açısından taranması önemlidir. Çünkü HPS varlığı özellikle çocuklarda karaciğer transplantasyonunu gerektirir.

Bilinen etkili medikal tedavi yoktur. Asit kontrolü, beslenme desteğinin sağlanması, oksijen desteği ile hipokseminin düzeltilmesi tedavide yer alır. Bilinen tek tedavi karaciğer trasplantasyonudur (21).

2.4.6.7. Pulmoner Hipertansiyon

Portal basıncın yükseldiği durumlarda karaciğer hastalığı olsun ya da olmasın pulmoner basıncın yükselmesidir. Portopulmoner hipertansiyon sağ kalp kateterizasyon kriterlerine göre tanı konur: Ortalama pulmoner arteriyel basınç istirahatte 25 mmHg, egzersizde 30 mmHg'nin üstünde olması, artmış pulmoner vasküler resistans, pulmoner arteriyel oklüzyon basıncının 15 mmHg'nin altında olması ile tanı konur.

Sirotik hastaların %0.2-0.7 önemli pulmoner hipertansiyon olur (37). Karaciğer hasarının derecesi ile ilişkili değildir. Portal basınç artışı, splenik vazodilatasyon ve hiperdinamik dolaşım nedeniyle pulmoner arter akımını artırarak pulmoner hipertansiyon olduğu düşünülür. Pulmoner arteriyel oksijen basıncı 50 mmHg'nin altında ise karaciğer transplantasyonun seyrini etkilenir. Hastalarda çabuk yorulma dispne, periferik ödem, senkop, göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlar olabilir.

2.4.6.8. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) karaciğer yetmezliğine bağlı kompleks nöropsikiyatrik bir sendromdur. HE tanımak çocuklarda özellikle de infantta zordur. Çocuklarda ensefalopatinin erken semptomları zor fark edilir ve nörolojik gelişim geriliği, okulda problemler, letarji olabilir. Büyük çocuklar da entellektüel bozulma ve kişilik değişiklikleri olabilir. Bilinç bulanıklığından stupor, komaya kadar gidebilir ancak bu geç bulgudur. HE devamlı, dalgalanma gösteren ya da minimal olabilir. HE tanısı ensefalopatinin diğer sebepleri dışlanarak konur (35). Patofizyolojisi portosistemik şant, hepatoselüler fonksiyon bozukluğu, intestinal kaynaklı nitrojen metabolitlerinin santral sinir sistemi ile etkileşimi ve nörotransmitter fonksiyonunun değişmesi ile açıklanır.

2.4.7. Sirozda Prognoz

Sirozda prognoz etyoloji, hepatik yetmezliğin derecesi ve gelişen komplikasyonlardan etkilenir. Sirozda prognoz tahmininde ilk geliştirilen Child-Pugh skorlama sistemidir. Mortalite riskini belirlemek ve prognoz tayininde 12 yaş üzerinde MELD skoru ve 12 yaş altında PELD skoru geliştirilmiştir.

2.4.8. Sirozda Skorlama Sistemleri

Hastaların hepatik rezervleri yönünden değerlendirmek amaçlı Child-Pugh skorlaması (tablo 5'de verilmiştir) ve son zamanlarda çocuklara özel PELD skorlaması geliştirilmiştir. MELD ve PELD skoru 2002 yılında tanımlanmıştır. PELD skorlama sistemi ile hastanın

yaşı, büyüme performansı, INR, bilirubin ve albümin düzeyleri üzerinden logaritmik bir hesaplama yapılmakta ve 3 ay içindeki mortalite olasılığı değerlendirilmektedir (40). Yaşa uyumlu gelişme, normal koagülasyon ve sarılık yokluğunda hasta düşük PELD skoruna sahiptir (41). MELD skoru (standart birleşmiş organ paylaşımı ağı (United Network for Organ Sharing: UNOS)) skora sistemine göre hesaplanarak kullanılabilir. Bilirubin, kreatin ve INR ile değerlendirme yapılır (39). MELD skoruna dayalı değerlendirme klinik değerlendirmeden çok daha objektif ve güvenilirdir. Bekleme listesinde beklerken mortalite riskini tahmin etmede MELD skoru, klinik değerlendirmeye göre yaklaşık 3 kat daha başarılı bulunmuştur (42). MELD skoru arttıkça mortalite riski artmaktadır (43). MELD sistemi uygulamasının ekonomik anlamda da daha düşük maliyet sağladığı gösterilmiştir (44).

Tablo 5: Child-Pugh skora sistemi (20)

| Puanlama | 1 | 2 | 3 |
|---|------|----------|----------|
| Ensefalopati | yok | evre 1-2 | evre 3-4 |
| Asit | yok | hafif | orta |
| Albümin (g/dl) | >3.5 | 2.8-3.5 | <2.8 |
| Protrombin zamanı (saniye /uzama) | <4 | 4-6 | >6 |
| veya INR | <1.7 | 1.7-2.3 | >2.3 |
| Bilirubin (mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Kolestatik hastalar için bilirubin değeri | <4 | 4-10 | >10 |

Child-Pugh skora: Klas A: 5-6, Klas B: 7-9, Klas C: 10-15

PELD skoru hesaplama:

PELD= 0,436 (yaş (<1 yıl)) – 0.687 X loge (Albümin g/dL) + 0.480 X loge (total bilirubin mg/dL) + 1.87 X loge (INR) + 0.667 (büyüme geriliği (<-2 standart deviasyon))

MELD (UNOS) skoru hesaplama:

$MELD = 3,78 \times \log_e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,57 \times \log_e (\text{kreatin mg/dl}) + 6,4$

2.4.9. Sirozda Tedavi

Sirozda tedavi etyoloji ve gelişen komplikasyonlara göre şekillenir. Hastanın aktif şikayeti olmasa bile düzenli aralıklarla kontrolü gerekir. Takip sırasında hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Sirozlu çocukta beslenme desteği önemlidir ve günlük protein alımı 1.5 gr/kg/gün olmalıdır. Oral vitamin ve demir desteği sağlanmalıdır. Uygun vakalarda ursodeoksikolik asit başlanır. Hastada asit varsa sodyum alımı sınırlandırılır. Asit sıvısı artışı devam ederse diüretik tedavi eklenir ve ilk tercih olarak spiranolakton başlanır. Sirozda nihai tedavi karaciğer transplantasyonudur.

2.5. Sirotik Kardiyomyopati

Sirotik kardiyomyopati sirozlu hastalarda kalbin yapısal ve fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanır (45,46). Son 50 yıldır siroza bağlı gelişen kardiyovasküler hemodinamik anormallikler bilinmektedir (47). Bilinen kardiyak hastalık olmaksızın stres altında sistolik yetmezlik, diastolik disfonksiyon, elektrofizyolojik değişiklikler, makroskopik ve mikroskopik değişiklikleri içerir. Tanısı EKG, ekokardiografi (EKO), BNP gibi çeşitli markerlar kullanılarak konur. Patogenezinde β -adrenerjik sinyal iletiminde bozulma, kardiyomyosit membran akışkanlığında azalma, myokardiyal fibrozisde artma, kardiyomyosit hipertrofisi ve iyon kanal defektlerini içerir (48). SK prevelansı tam olarak bilinmemesinin sebebi genellikle latent seyretmesi ve egzersiz, ilaç, cerrahi, hemoraji gibi streslerle bulgular ortaya çıkmasındandır (45).

Sirotik hastaların 1/3'ünde hiperdinamik dolaşım, kardiyak output ve sistemik vasküler dirençte azalma saptanır (21,37). Klinik özellikler artmış kardiyak output, sistemik vasküler dirençte azalma, fizyolojik sistolik kontraksiyon (özellikle stres altında) ve diastolik

gevşemede zayıflama, sol ventrikül duvar kalınlığında artma, elektrofizyolojik anormallikler (QT intervalinde uzama) ve kalbin stresse olan yanıtında bozulma görülür. Bu değişiklikler SK olarak tanımlanır.

SK de aşikar ileri derece kalp yetmezliği nadir görülür. Karaciğer transplantasyonu, enfeksiyonlar, transjuguler intrahepatik portosistemik şant gibi kardiyovasküler büyük stressler de SK ortaya çıkar ve latent kalp yetmezliği aşikar olur. Kardiyak kontraktilitenin bozulması hepatorenal sendrom özellikle spontan bakteriyel peritonitin patogenezine katkıda bulunur (45,48). Ayrıca sirotik hastalarda diğer kardiyak anormallikler endokardit ve perikardiyal effüzyon sıklığı artar (37). Endokardit sıklığının artışının sebebi normalde göreceli olarak steril kabul edilen bağırsak segmentlerinde sirotik hastalarda bakteriyel kolonizasyon olması, villuslarda ödem ve venöz staz olması bakterilerin ince bağırsak duvarından geçişini kolaylaştırır. Sirotik hastalarda kemotaksis, opsonizasyon ve fagositoz fonksiyonları bozulmuştur. Ekstra ve intrahepatik portosistemik kollateraller nedeniyle bağırsaktan bakteriler karaciğeri bypass ederek sistemik dolaşıma geçerler. Bu nedenlerle endokardit riski sirotik hastalarda artmıştır.

Sadece ventriküler sistolik fonksiyonlar değil diastolik fonksiyonlarda etkilenir. Arteryel hipertansiyon, iskemi, vasküler kalp hastalığı olmaksızın sirozlu hastalarda ventriküler hipertrofi ve dilatasyon otopsi serilerinde saptanmıştır. SK karaciğer yetmezliğinin derecesi ile ilgilidir. Prognoz belli değildir ancak reversibl olması muhtemeldir.

2.5.1. Patofizyoloji

SK'nin patogenezinde birçok faktör vardır: Karakteristik biyofiziksel membran anormalliği, bozulmuş β -adrenerjik reseptör sinyal iletimi, siklik guanozin monofosfat (cGMP) yoluyla oluşan negatif inotropik aktivitede artma, izoproteronole β -adrenerjik yanıtta azalma olur. β -adrenerjik reseptörler ventriküler kasılmada ana belirleyici sistemdir. Bu sistem membrana bağlı G proteini ve adenil siklaz kullanarak ikinci haberci

olarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretir ve cAMP aracılığıyla fosforillenen intraselüler proteinler hücre içi kalsiyum akışı ve bunun sonucu olarak hücre kontraksiyonu olur. Rat çalışmalarında kardiomyosit sarkolemmal plazma membran β -adrenoreseptor sıklığı kontrol grubuna göre belirgin azalmıştır. Sirozda membran kolesterol içeriği ve kolesterol/fosfolipid oranı artmasına bağlı olarak kardiyak plazma membran akışkanlığı azalmıştır. Plazma membranında bozulma iyon kanallarını etkiler ve uzamış QT'ye sebep olur. QT intervalinde uzama etyolojiden bağımsız ancak hastalığın şiddeti ile orantılıdır. Hastalığın CHILD evresi ve plazma noradrenalin seviyesi QT intervalinde uzamada önemlidir (37).

Nitrik oksit myokardiyal fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ana etkisi β -adrenerjik uyarı ile ventriküler kasılmayı düzenler. Çeşitli sebeplerle siroz olan hastalarda kan katekolamin düzeyi artmıştır.

Hiperdinamik sirkülasyona sekonder olarak kalbin ön yükünün artmasına bağlı kardiyak kontraktilite bozulur. SK'de histolojik değişiklikler miyokardiyal fibrozis, subendokardiyal ödem, kardiomyositlerde nükleer ve sitoplazmik vakuolizasyon olur (37,49).

2.5.2. Tanı

Sirozda sistemik vasküler rezistans ve arteriyal basınç azalmasına rağmen kardiyak output artar. Bazal kardiyak output artmasına rağmen fizyolojik ve farmakolojik uyarana cevap normalden biraz azalmıştır. Bu da sirotik kardiomyopati olarak değerlendirilir. Siroz hastalarında çeşitli çalışmalarda 1990 lı yıllardan sonra uyarana bozulmuş kardiyak kontraktilite cevabı bilinmektedir (50). Sirotik kardiomyopatide ortak bir tanımlama yoktur. Ancak SK tanımlamasında: 1) Azalmış kardiyak output, 2) Sistolik ve/veya diastolik disfonksiyon, 3) Aşık sol ventrikül yetmezliği olmaması, 4) Elektrofizyolojik anormallikler (QT intervalinde uzama gibi) dört özellik vardır. Tanı için bütün bu

özelliklerin olması gerekmez. QT intervalinde uzama sadece hastaların %30-60'ında olur (45).

2.5.3. Epidemiyoloji

Tanı kriterleri tanımlanmaksızın kesin prevalans değerlendirilemez. Ayrıca hastalığın genellikle semptomsuz seyretmesi ve stresle hastalığın aşikâr hale gelmesi de prevalans tahminini zorlaştırır. Ayrıca sirozda erken evre tanı için klinik ve laboratuvar bulgularının aşikâr olmadığından SK tanımlamak zor olmaktadır. Sirozda etyoloji dünya çapında coğrafik yerleşime görede değişkenlik göstermektedir. CHILD evre B ve C hastalarında QT intervalin de uzama ya da diastolik disfonksiyon olması SK varlığı için en önemli kriterlerdir.

2.5.4. Klinik

Sirozda kardiyak kontraktiledaki bozukluklar yapısal, histolojik, kronotropik, sistolik ve diastolik fonksiyon, eletrofizyolojik değişiklikleri içerir. Kalpteki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler sağ kalpten ziyade sol kalpte olmaktadır. Sol atriumda dilatasyon, sol ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (45). Portopulmoner hipertansiyon yokluğunda sağ ventrikül genişliği ve duvar kalınlığı normal olmaktadır (46).

İsoproteranol gibi β -adrenerjik agonistlere kronotropik cevap azalmıştır. Sirotik hastalarda fiziksel egzersize kalp cevabı yani ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kontraksiyon bozulmuştur. Sistolik ve diastolik fonksiyonlar bozulmuştur (37,45,46). Sirotik hastalarda enfeksiyon, egzersiz, hemoraji veya ilaç gibi stress uyaranı altında sistolik fonksiyonlar sağlıklı kişilere göre azalmıştır. Sirotik hastalardaki sistolik disfonksiyon sıklığı ve derecesi değişkendir (50).

Bazı sirozlu hastalarda diastolik fonksiyonlar daha fazla etkilenir. Hatta tüm sirozlu hastaların diastolik fonksiyonlarının etkilendiğini belirten otoriteler vardır (51). Diastolik

disfonksiyon sol ventrikül dilatasyonu ya da hipertrofiye bağlı genişleyememesidir. Ancak diastolik disfonksiyon için önceden yapısal değişiklik olması gerekmez. Erken-orta-geç diastolde sol ventrikül dolumu bozulmuştur ve uyarana yanıt olarak atım hacmi artmıştır. EKO ile istirahatte bile diastolik disfonksiyon ortaya çıkabilir.

SK'deki elektrofizyolojik değişiklikler repolarizasyonda uzama, kardiyak eksitasyon ve kontraksiyonda bozulma olur. Repolarizasyonda uzama EKG'de QT intervalinde uzama ile tesbit edilir. Sirozlu hastaların %30-60'ında tesbit edilmiştir ve belli ventriküler aritmi riskinin artması ile ilişkilidir. Özellikle Torse de pointes ile ilişkilidir. Ancak sirozda ani kardiyak ölüm nadirdir. Sadece birkaç hastada Torse de pointes tanımlanmıştır. Sadece varis kanaması sırasında vazopressin verilen birkaç hastada gözlenmiştir.

Sirozda kalpte elektrofizyolojik değişikliklere yol açan mekanizma bilinmiyor. Uzamış QT intervali karaciğer hastalığının şiddeti ve dolaşım bozukluğu ile ilgilidir. Sonuç olarak karaciğer sirozlu olgularda QT intervalinde uzama kardiyak olaylar için bir risk faktörü olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde bile yüksek oranda QT değişiklikleri izlenmekle birlikte hastalık ilerledikçe bu oran artmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında QT intervali hastalığın etiolojisinden bağımsız olarak farklı faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalarında QT intervali hastaların takibinde kullanılacak önemli bir parametere olabilir (52). Bu değişiklikler karaciğer transplantasyonu sonrası birçok hastada kaybolmaktadır.

2.5.5. Sirozik Kardiyomyopatinin Klinik Sonuçları

Ağır kalp yetmezliği sirozda periferik vazodilatasyon nedeniyle nadirdir. Dispne, egzersiz kapasitesinde azalma, ödeme bağlı periferik sıvı retansiyonu ve asit gibi semptomlar kalp yetmezliği ve ilerlemiş sirozlu hastalarda yaygındır. Siroz kaynaklı dispne aşikar pulmoner ödem ya da pulmoner vasküler konjesyon olmadan asite bağlı hidrotoraks nedeniyle olur. Pulmoner konjesyon varlığı kalp yetmezliğini düşündürür.

Karaciğer transplantasyonu, enfeksiyon, transjuguler intrahepatik portosistemik şant gibi stres oluşturan durumlar gizli kalp yetmezliğini aşikar hale getirebilir. Kalp yetmezliği karaciğer transplantasyonu sonrası %7-15 arasında mortalite ile sonuçlanır (45). Bazı erişkin çalışmalarına göre sirozda kardiyak nedenler enfeksiyon ve rejeksiyondan sonra üçüncü ölüm sebebidir.

2.6. Brain Natriüretik Peptid

2.6.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapıları

İnsanda ANP, BNP ve CNP (C tipi Natriüretik Peptid) olmak üzere üç çeşit natriüretik peptid myokard tarafından salgılanır. ANP 28 aminoasitten oluşan polipeptid olup sağ atriyal myositlerden damar içi hacim artışına bağlı olarak atriyal basınç yükselmesi ile sekresyonu uyarılır. Dolaşımdaki endopeptidazlar veya endositozla parçalanır (53). ANP'nin preload ve afterloada etkisi, yarılanma süresi BNP'den kısadır (54). ANP sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide ventrikülden de sentezlenir.

BNP 32 aminoasitten oluşur ve 17 aminoasitlik kısmın yapısı diğer natriüretik peptidlerle aynıdır. Sudak ve arkadaşları ilk defa domuz beyinde ANP benzeri başka natriüretik peptid varlığını göstermiş ve BNP adını vermiştir (53). BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Ventrikül diastol sonu gerilme ve hacim yükü ile sekresyonu uyarıldığı için ventrikül hastalıklarında bir göstergedir. BNP plazma seviyesi ve yarılanma ömrü ANP den fazladır (55).

CNP endotel hücreleri ile ilişkili parakrin bir faktördür ve damar dokusuna antiproliferatif, vazodilatör etkisi vardır. Renin anjiotensin aldesteron sistemini düzenleyici etkisi olduğu düşünülmektedir ancak esas fonksiyonu ve klinik etkisi bilinmemektedir. CNP'nin kardiyak fonksiyonlara etkisi BNP ve ANP'den daha azdır (56).

D tipi natriüretik peptid (denroaspis) yeni bir natriüretikdir. D tipi natriüretik peptid 38 aminoasitten oluşur ve 17 aminoasitlik halkasal yapı diğer natriüretik peptidlerle ortaktır. İnsandaki fizyopatolojisi bilinmemektedir. (57).

2.6.2. BNP' nin Moleküler Yapısı

Dolaşımdaki BNP 32 aminoasitten oluşur ve iki sistein kalıntısı arasındaki disülfid bağından oluşan 17 aminoasitlik halka yapısı ANP, CNP ve D tipi natriüretik peptidlerde ortaktır. İnsanda BNP geni 1. kromozomda yerleşmiştir. BNP'nin 17 aminoasitlik halkasal yapıya 6 aminoasitten oluşan karboksi terminal ve 9 aminoasitten oluşan amino terminal yapısı vardır (55,58).

2.6.3. BNP'nin Sekresyonu ve Dolaşımdan Uzaklaştırılması

BNP'nin temel kaynağı kalp kasıdır. Kalpte fibroblastlardan da salınır ancak dolaşımdaki BNP'ye katkısı bilinmemektedir. BNP salınımında asıl etken ventrikül duvar gerilimidir. Ventrikül duvar gerilimi birçok kalp hastalığına bağlı artacağı için kalp hastalıkları için bir gösterge olabilir (55,58). BNP ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılıdır (59,60). ANP atriyal myositlerde depo edilerek salınır, BNP ise hücre granüllerinde az miktarda depo edilir ve salgılanması BNP gen aktivasyonuna bağlıdır.

BNP ilk ventriküler myositlerde pre-proBNP 134 aminoasitten oluşan peptid olarak sentezlenir. Pre-proBNP proteazlar tarafından 108 aminoasit olan proBNP'ye parçalanır. Patlamalar ve ani salınımlar şeklinde dolaşıma verilir. ProBNP'den proteazlarla 76 aminoasitten oluşan NT-proBNP (N-terminal proBNP) ve 32 aminoasitten oluşan biyolojik olarak aktif C terminal BNP molekülü oluşur. ProBNP, NT-proBNP ve aktif BNP immünoassay yöntemle ölçülebilir. BNP'nin dolaşımda yarılanma süresi 20 dakikadır. NT-proBNP ve BNP sağlıklı insanda plazmada vardır ve NT-proBNP yarılanma ömrü 60-120 dakikadır ve ProBNP sekretuar granüllerde depolanmaz (58).

Natriüretik peptidlerin natriüretik A, B, C olmak üzere üç çeşit reseptörü vardır. Natriüretik C reseptörleri natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde rol alır. ANP'nin C reseptörüne affinitesi BNP'den fazladır. Bu nedenle BNP'nin yarı ömrü uzar. Natriüretik peptidler dolaşımdan ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içinde enzimatik yıkıma uğrar ve reseptörler hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptidler için ikinci bir yıkım yoluda nötral endopeptidazlardır. Özellikle akciğer ve böbreklerde bu yolla dolaşımdan uzaklaştırılır. BNP'nin enzime affinitesi diğer natriüretik peptidlere göre az olduğu için plazma yarı ömrü uzar (59).

2.6.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri

Natriüretik reseptörlere ait A, B, C olmak üzere üç reseptör bulunmaktadır ve hücrede transmembranöz yerleşimlidir. A ve B reseptörleri BNP'nin vazodilatör ve natriüretik etkilerine aracılık eder. C tipi reseptör natriüretik peptidlerin dolaşımdaki düzeylerini düzenleyen hormonal tamponlama sistemi gibi çalışır. BNP natriüretik reseptör tip A üzerinden intraselüler cGMP artımına sebep olur. Natriürez, diürez, vazodilatasyon, kalp ve vasküler kas hücre büyümesini inhibe etme (antimitojenik) etkisi vardır (61). Ayrıca renin anjiotensin aldesteron sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vazokonstrüktör maddelerin sentezini inhibe eder. Renal glomerular filtrasyon hızını ve sodyum atılımını artırarak natriüretik ve diüretik etki oluşur. Afferent arteriolde vazodilatasyon ve efferent arteriolde vazokonstrüksiyon yaparak glomerular filtrasyon hızını artırır (62).

BNP kardiyak ön yükü refleks taşikardi oluşturmadan düşürür. Bunu vagal uyarı ile santral sinir sisteminden sempatik süpresyonla ve otonom sinir sisteminden katekolamin salınımını azaltarak yapar (63). BNP ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir (64).

2.6.5. BNP'nin Kardiyak Hastalıklarla İlişkisi

Natriüretik peptidlerden BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergelerinden biridir. Konjestif kalp yetmezliğinde sol ventrikül disfonksiyonu ile BNP değeri koreledir. Konjestif kalp yetmezliğinde tanı, prognoz tayini ve tedaviyi değerlendirmede kullanılır (64,65). İnotropik bağımlı kalp yetmezliği hastalarında klinik bozulma öncesi BNP yüksekliği gösterilmiştir (66).

Aort stenozunun asemptomatik evresinde cerrahi planlama açısından BNP değerleri hasta semptomatik olmadan belirleyici olabilir (63,67). Esansiyel hipertansiyonda tansiyon değerleri yükseldikçe BNP değeri artar (68). BNP koroner arter hastalığında prognozla ilişkilidir. Akut koroner sendromda erken dönem BNP yüksekliği mortaliteyi artırır bunun için prognostik değeri olduğu bildirilmektedir. Akut myokard enfarktüsün de serum BNP yükselmesi sol ventrikül disfonksiyonun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca BNP'nin kantitatif ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir belirteçtir (64). Sonuç olarak BNP kan basıncı yükselmesi ve damar içi hacim artışına cevap olarak salınan endojen kardiyak bir hormondur. Erişkin çalışmalarında BNP seviyeleri sirotik hastalarda hastalığın şiddeti ile korele ve kardiyak fonksiyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (69).

2.6. BNP'nin Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri

Serum BNP değerleri ölçülen BNP türü ve hastalığa göre değiştiği için referans BNP aralığı belirlenmemiştir (64). Böbrek yetmezliği, akut myokard enfarktüsü, pulmoner emboli gibi sağ kalp fonksiyonlarını etkileyen akciğer hastalıklarında kalp yetmezliği olmadan BNP yüksekliği olabilir. Yaş, cinsiyet, egzersiz, diyetle fazla sodyum alımı, vücut sıcaklığı, inflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör alfa, interlökin-6), nörohümorale endokrin faktörlerden (epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, vasopressin, glukokortikoidler, endotelin-1, anjiyotensin-2) etkilenir yani BNP seviyesi artar. Kadınlarda BNP seviyesinin

erkekler göre yüksek olduğu bildirilmektedir (70). BNP ve proBNP siroz hastalarında ve kontrol grupta karaciğer eliminasyonu açısından fark yoktur (71).

Tüm yaş gruplarında yaş ve cinsiyete bakılmaksızın plazma BNP değeri 100 pg/mL üzerinde kalp yetmezliği açısından spesivitesi %98'dir. Tablo 6'da kalp yetmezliği olmayan hastalarda ve tablo 7'de kalp yetmezliği olan grupta BNP seviyeleri verilmiştir.

Tablo 6: Kalp yetmezliği olmayan grupta BNP değerleri

| | Tüm grup | < 45 yaş | Kız | Erkek |
|---------------------|-----------------|--------------------|------------|--------------|
| Ortalama değeri | 12.3 | 7.7 | 18.5 | 7.1 |
| %95 persentil | 78.5 | 39.6 | 84.2 | 56.9 |
| <100 pg/dL | %98 | %99.5 | %97.2 | 98.9 |
| Minimum BNP değeri | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Maksimum BNP değeri | 252.0 | 251.3 | 197.0 | 252.0 |
| Kişi sayısı (n) | 1286 | 423 | 676 | 610 |

* Üretici firma verileri (2003)

Tablo 7: Kalp yetmezliği olan grupta BNP değerleri

| | Tüm grup | Kız | Erkek |
|---------------------|-----------------|------------|--------------|
| Ortalama değeri | 359.59 | 499.7 | 317.8 |
| %5 persentil | 22.3 | 30.7 | 21.9 |
| >100 pg/dL | %80.6 | %84.6 | %78.9 |
| Minimum BNP değeri | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Maksimum BNP değeri | >5000 | >5000 | >5000 |
| Hasta sayısı (n) | 804 | 246 | 558 |

* Üretici firma verileri (2003)

Ayrıca BNP'nin >100 pg/mL üzerindeki değerlerini değişik yaş, cinsiyet, gruplarda kullandığımızda spesivite ve sentisitivitesi tablo 8'deki gibidir (64,72).

Tablo 8: BNP spesivite ve sentisitivitesi

| | Erkek <45 yaş | Kız <45 yaş |
|-------------|-------------------------|-----------------------|
| Sensitivite | %81.6 | %82.1 |
| Spesivite | %98.9 | %100.0 |

Shirakami ve arkadaşları biliyer atrezi nedeniyle ileri evre sirozlu hastaların 10 yaş altında BNP seviyesi ortalama 58.7 ± 11.5 , 10 yaş üzerinde 69.6 ± 21.6 ve grup BNP ortalaması ise 64.1 ± 12 olarak bulunmuş ve aynı çalışmada sağlıklı grupta BNP seviyesi 6.6 ± 0.4 pg/mL olarak ölçülmüştür (73).

3. MATERYAL ve METOD

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde çeşitli etyoloji ile kronik karaciğer hastalığı tanısıyla takipli olgularda şubat 2011- aralık 2011 tarihleri arasında plazma BNP düzeyleri çalışıldı. Kronik karaciğer hastalığı tanısı klinik, labarotuar ve histopatolojik bulgularla konuldu. Çalışmaya 6 aydan daha uzun süren karaciğer enzim yüksekliği olan ve/veya karaciğer biyopsisinde aktif hepatiti veya fibrozisi veya sirotik nodül izlenen hastalar dahil edildi. Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takipli hastalarda poliklinik kontrolleri esnasında ailelerin izni alınarak rutin kontrol kanları alınırken plazma için EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı. Yaş ortalaması hasta grubuna benzeyen 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu oluşturuldu ve bu grupta aile onamı alınarak EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı. Alınan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ependorf tüplerine alındı ve -70 derecede çalışma tarihine kadar saklandı. Hasta ve kontrol grubun plazması çalışma sabahı çözündürüldü. Beckman Coulter DXI-800 hormon otoanalizatörü kullanılarak kemilüminesans yöntemi ile Triage-BNP kiti ile hastaların ve kontrol grubun plazma örneklerinden BNP çalışıldı. Hastaların kronik karaciğer hastalığının dekompanseasyonu değerlendirmek amaçlı CHILD evrelemesi, PELD ve MELD skoru hesaplandı. Kardiyak açıdan değerlendirmede çocuk kardiyoloji bölümü tarafından transtorasik ekokardiografi yapıldı. EKO'da sol ventrikül diastol sonu çapı, septum kalınlığı, EF, FS (fraksiyonel kısalma) değerlendirildi. Bu değerler yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle kıyaslandı. Kontraslı EKO ile HPS açısından hastalar değerlendirildi. HPS açısından hastaların arteriyel kangazı ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonları değerlendirildi.

Diğer biyokimyasal tetkikler ve AST, ALT, ALP düzeyleri Beckman Coulter Synchron LX 20 adlı cihazda spektrofotometrik yöntem ile çalışılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 15 programı yardımıyla yapılmıştır. Araştırmada normal dağılım yaklaşımı sağlanamadığı için grup karşılaştırmaları parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis H testleri ile yapıldı. Tüm testler için 0,05'ten daha az olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca araştırmaya katılan hastaların yaş, PELD skoru, MELD skoru, oksijen saturasyonu, arteriyel oksijen basıncı, EKO'da EF, FS gibi bir takım tanıtıcı özellikleri ise tanımlayıcı istatistik testler yardımı ile değerlendirilmiştir.

Hasta grupta 12 yaş altında olanlarda PELD skoru, 12 yaş ve üzeri hastalarda MELD skoru hesaplandı. PELD skoru için internet üzerinden <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp>, MELD skoru için <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html> adresi kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmanın hasta grubunun (n=65) yaş ortalaması $10,26 \pm 5,42$ yıl (4 ay-18yıl) idi. Hasta grup yaşlara göre <1 yıl, 1-3 yıl, 4-6 yıl, 7-16 yıl ve ≥ 17 yıl olmak üzere 5 gruba ayrıldı ve yaş grupları arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların yaş gruplarına göre BNP değerleri tablo 9’da özetlenmiştir. Araştırmaya alınan kontrol grubun (n=20) yaş ortalaması $8,7 \pm 4,2$ yıl ve hastalar yaşa göre 1-3 yıl, 4-6 yıl, 7-16 yıl, ≥ 17 yıl olarak ayrılmıştır ve kontrol grupta yaş grupları arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Başka bir deyişle BNP değerleri farklı yaş aralıklarına göre bir değişiklik göstermemektedir ($p > 0,05$) ve tablo 10’da bu ilişki özetlenmiştir.

Tablo 9: Hastaların yaş gruplarına göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|---------------|------------------|----------|----------------|
| Yaş Grupları | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| < 1 yıl | 4 | 107,75 | 150,55 |
| 1-3 yıl | 5 | 18,40 | 5,77 |
| 4-6 yıl | 8 | 19,87 | 13,73 |
| 7-16 yıl | 43 | 27,11 | 32,55 |
| ≥ 17 yıl | 5 | 20,20 | 17,88 |
| p değeri | 0,333 | | |

Tablo 10: Kontrol grubunda yaş gruplarına göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|---------------|------------------|----------|----------------|
| Yaş Grupları | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| 1-3 yıl | 3 | 18,33 | 10,11 |
| 4-6 yıl | 11 | 20,81 | 15,93 |
| 7-16 yıl | 5 | 11,80 | 7,69 |
| ≥ 17 yıl | 1 | 24,00 | |
| p değeri | 0,545 | | |

Ayrıca araştırmada hasta ve kontrol grubu yaşa göre 0–10 yaş ve >10 yaşından büyük hastalar olarak da iki gruba ayrıldığında da hem hasta hemde kontrol grubunda yaşa göre BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 11 ve 12’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Hasta grubunda yaş göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| Yaş Grupları | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| 0-10 yıl | 33 | 31,33 | 56,89 |
| >10 yıl | 32 | 28,59 | 35,03 |
| p değerı | 0,911 | | |

Tablo 12: Kontrol grubunda yaş göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| Yaş Grupları | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| 0-10 yıl | 12 | 20,83 | 15,09 |
| >10 yıl | 8 | 14,62 | 9,28 |
| p değerı | 0,473 | | |

Hasta grubunun 36’sı erkek (%55,4), 29’u kız (%44,6) idi. Cinsiyetlerine göre BNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektir ($p>0,05$). Kontrol grubunun ($n=20$) %50’sini erkek, %50’si kız hastalardan oluşmaktadır. Cinsiyetlerine göre BNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektir ($p>0,05$). Tablo 13’te hasta grupta ve tablo 14’te kontrol grubun cinsiyete göre BNP değerleri verilmiştir.

Tablo 13: Hastaların cinsiyetlerine göre BNP'nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| Cinsiyet | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| Erkek | 36 | 22,88 | 24,43 |
| Kız | 29 | 38,79 | 64,58 |
| p değeri | 0,288 | | |

Tablo 14: Kontrol grubunun cinsiyete göre BNP'nin kıyaslanması

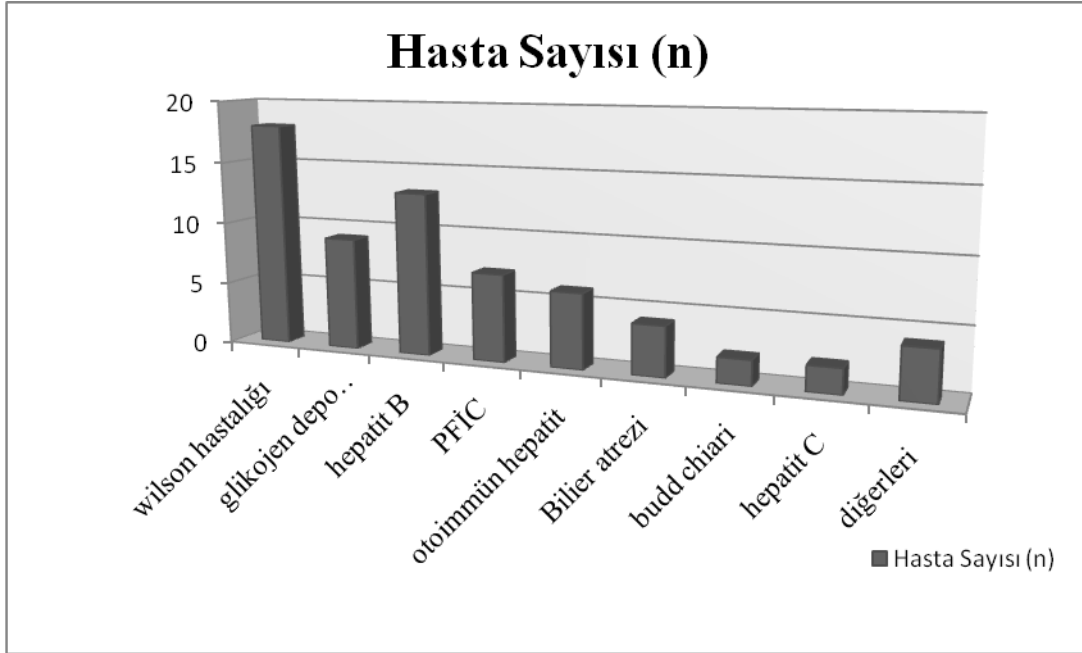
| BNP Değerleri | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| Cinsiyet | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| Erkek | 10 | 20,50 | 16,88 |
| Kız | 10 | 16,20 | 8,4 |
| p değeri | 0,912 | | |

Hasta grubunda (n=65) BNP için ortalama değer $29,98 \pm 47,061$ pg/mL (3 ile 333 pg/mL arasında) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda (n=20) BNP için ortalama değer $18,35 \pm 13,16$ pg/mL (2 ile 45 pg/mL arasında) bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Bu ilişki tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Hasta ve Kontrol gruplarına göre BNP'nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | | | |
|----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Grup | Hasta sayısı (n) | Minimum değer | Maksimum değer | Ortalama | Standart Sapma |
| Hasta | 65 | 3,00 | 333,00 | 29,98 | 47,06 |
| Kontrol | 20 | 2,00 | 45,00 | 18,35 | 13,16 |
| p değeri | 0,317 | | | | |

Çalışmaya alınan olgular metabolik karaciğer hastalığı, viral hepatitler, metabolik olmayan karaciğer hastalığı olmak üzere üç gruba ayrıldı. Metabolik karaciğer hastalığı grubunda Wilson hastalığı (n=19), glikojen depo hastalığı (n=9), tirozinemi tip 1 (n=1) vardı. Viral hepatitlerde hepatit B (n=13) ve hepatit C (n=2) vardı. Metabolik olmayan karaciğer hastalığı grubunda ise biliyer atrezi (n=4), otoimmün hepatit ve sklerozan kolanjit (n=6), progresif familyal intrahepatik kolestaz (PFIC) (n=6), konjenital hepatik fibroz (n=1), budd chiari sendromu (n=2), portal ven trombozu (n=1), idiopatik hepatit (n=1) vardı. Hasta grubun tanlarına göre dağılım aşağıdaki grafik 1’de verilmiştir.



Grafik 1: Hastaların tanlarına göre dağılımı

Metabolik karaciğer hastalığı grubunda (grup 1, n=29) BNP için ortalama değer $20,93 \pm 25,55$ pg/mL, metabolik olmayan karaciğer hastalığı grubunda (grup 2, n=21) BNP için ortalama değer $49,47 \pm 73,75$ pg/mL, viral hepatitler grubunda (grup 3, n=15) BNP için ortalama değer $20,20 \pm 14,33$ pg/mL olarak bulundu. Grup 2’de grup 1 ve grup 3 göre ortalama BNP düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($p=0,038$). Grup 1’in ortalama PELD skoru -7,52, grup 2’nin ortalama PELD skoru 11,2 ve grup 3’ün ortalama

PELD skoru -8 bulundu ve Grup-2'nin ortalama PELD skoru da grup 1 ve grup 3'den anlamlı yüksek bulundu. Sonuçlar tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Hastalık tanısına göre BNP değerinin kıyaslanması

| Tanı | Hasta Sayısı (n) | PELD Ortalaması | Ortalama | Standart Sapma |
|---|------------------|-----------------|----------|----------------|
| Grup1 (Metabolik KC hastalığı) | 29 | -7,52 | 20,93 | 25,55 |
| Grup 2 (Metabolik olmayan KC hastalığı) | 21 | 11,2 | 49,47 | 73,75 |
| Grup 3 (viral hepatitler) | 15 | -8 | 20,20 | 14,33 |
| p değeri | 0,038 | | | |

Hasta grupta tanılarına göre grup 1 ve grup 2 arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,014$) ve tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17: Hastalık gruplarından grup 1 ve 2'nin BNP değerine göre kıyaslanması

| Tanı | Hasta Sayısı (n) | PELD Ortalaması | Ortalama BNP | Standart Sapma |
|---|------------------|-----------------|--------------|----------------|
| Grup 1 (Metabolik KC hastalığı) | 29 | -7,52 | 20,93 | 25,55 |
| Grup 2 (Metabolik olmayan KC hastalığı) | 21 | 11,2 | 49,47 | 73,75 |
| p değeri | 0,014 | | | |

Hasta grupta tanılarına göre grup 1 ve grup 3 arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) ve tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Hastalık gruplarından grup 1 ve 3'ün BNP değerine göre kıyaslanması

| Tanı | Hasta Sayısı (n) | PELD Ortalaması | Ortalama BNP | Standart Sapma |
|--------------------------------|------------------|-----------------|--------------|----------------|
| Grup1 (Metabolik KC hastalığı) | 29 | -7,5 | 20,93 | 25,55 |
| Grup 3 (viral hepatitler) | 15 | -8 | 20,20 | 14,33 |
| p Değeri | 0,603 | | | |

Hastaların CHILD evrelemesine göre CHILD A (n=56) grubunun ortalama BNP değeri 19,2±12,25 pg/mL, CHILD B (n=5) grubunun ortalama BNP değeri 47,20±55,06 pg/mL, CHILD C (n=4) grubunun ortalama BNP değeri 159,25±124,55 pg/mL olduğu belirlenmiştir. Hastaların CHILD A, B ve C evreleri arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.04) ve tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Hastaların CHILD evrelerine göre BNP'nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|---------------|------------------|----------|----------------|
| CHILD evre | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| CHILD A | 56 | 19,21 | 12,25 |
| CHILD B | 5 | 47,20 | 55,06 |
| CHILD C | 4 | 159,25 | 124,55 |
| p değeri | 0,04 | | |

CHILD evrelerinden A ile C arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,001)ve tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Hastaların CHILD A ve C evrelerine göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| CHILD evre | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| CHILD A | 56 | 19,21 | 12,25 |
| CHILD C | 4 | 159,25 | 124,55 |
| p değeri | 0,001 | | |

CHILD evrelerinden B ile C arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,111) ve tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Hastaların CHILD B ve C evrelerine göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| CHILD evre | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| CHILD B | 5 | 47,20 | 55,06 |
| CHILD C | 4 | 159,25 | 124,55 |
| p değeri | 0,111 | | |

Hastalarda 12 yaş altında PELD skoru, 12 yaş ve üzerinde MELD skoru hesaplanmıştır. Hasta grubunda (n=37) hesaplanan PELD skoru ortalama değer -2,54 ± 11,38 (-10 ile 33 arasında) bulundu. Hastaların MELD skoru (n=28) ortalama değer 9,75±3,81 (6 ile 23 arasında) olarak hesaplandı. Hasta grubunun PELD, MELD ve BNP’nin ortalama ve standart sapmaları tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22: Hasta grubu ilgili PELD, MELD, BNP'nin ortalama ve standart sapmaları

| | Hasta sayısı (n) | Minimum Değer | Maksimum Değer | Ortalama | Standart Sapma |
|-------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| PELD | 37 | -10,00 | 33,00 | -2,54 | 11,38 |
| MELD | 28 | 6,00 | 23,00 | 9,75 | 3,81 |
| BNP | 65 | 3,00 | 333,00 | 29,98 | 47,06 |

Hastaların hesaplanan PELD skoruna göre 3 gruba ayrıldı: birinci grupta PELD değeri 0'dan küçük olan hastalar (n=29), ikinci grupta PELD değeri 1-20 olan hastalar (n=4), üçüncü grupta PELD değeri 21 üzerinde olan hastalar (n=4) yer aldı. Birinci, ikinci ve üçüncü grup arasında BNP değerleri açısından istatistiksel fark bulunmuştur (p=0,009). Bu tablo 23'de özetlenmiştir.

Tablo 23: Hastalık PELD skoruna göre BNP'nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| PELD | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| Grup 1 (PELD skoru <0) | 29 | 16,44 | 9,72 |
| Grup 2 (PELD skoru 1-20) | 4 | 25,00 | 10,39 |
| Grup 3 (PELDskoru >20) | 4 | 124,75 | 142,46 |
| p değeri | 0,009 | | |

Hesaplanan PELD değerine göre birinci grup ile üçüncü grup arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,003$) ve bu fark tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Hastaların PELD skoruna göre 1. ve 3. grubun BNP'ye göre kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| PELD | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| Grup 1 (PELD skoru <0) | 56 | 19,21 | 12,25 |
| Grup 3 (PELDskoru >20) | 4 | 159,25 | 124,55 |
| p değeri | 0,003 | | |

Hastaların PELD skoruna göre ikinci grup ile üçüncü grup arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Hesaplanan PELD skoruna göre birinci grup ile ikinci grup arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$) ve tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25: Hastaların PELD skoruna göre 1. ve 2. grubun BNP'ye göre kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| PELD | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| Grup 1 (PELD skoru <0) | 29 | 16,44 | 9,72 |
| Grup 2 (PELD skoru 1-20) | 4 | 25,00 | 10,39 |
| p değeri | 0,119 | | |

Hasta grupta hesaplanan MELD skoruna göre 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta (MELD skoru = 1-10) ortalama BNP değeri 21,23±14,86 pg/mL, ikinci grupta (MELD skoru = 11-20) ortalama BNP değeri 67,00±66,74 pg/mL, üçüncü grupta (MELD skoru = 21-30) ortalama BNP değeri 25,00 pg/mL olduğu saptanmıştır. Hesaplanan MELD değerine göre gruplar arasında BNP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05) ve tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26: Hastaların MELD değerlerine göre BNP’nin kıyaslanması

| BNP Değerleri | | | |
|----------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|
| MELD | Hasta Sayısı (n) | Ortalama | Standart Sapma |
| Grup 1 (MELD skoru =1-10) | 21 | 21,23 | 14,86 |
| Grup 2 (MELD skoru =11-20) | 6 | 67,00 | 66,74 |
| Grup 3 (MELD skoru ≥21) | 1 | 25,00 | |
| p değeri | 0,372 | | |

Hastaların bakılan arteriyel oksijen basıncı için (n=65) ortalama değer 86,29±7,61 (78-100) olarak bulunmuştur. Pulse oksimetri ile bakılan oksijen saturasyonu için (n=65) ortalama değer 96,07±1,86 (92-99 arasında) olduğu belirlenmiştir. Ekokardiyografi ile ölçülen EF için ortalama değer 74,68±5,95 olduğu saptanmıştır. FS için ortalama değer 42,23±5,19 olarak tespit edilmiştir. EF ve FS değerleri ile BNP arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Yapılan EKO da sadece bir hastanın sol ventrikül diastol sonu genişliği artmış ve bu hastanın BNP değeri en yüksek (333 pg/mL) hasta idi. Tüm hastaların EF, FS ve septum kalınlığı değerleri yaş grubuna göre normal sınırlarda bulundu. HPS açısından yapılan kontrastlı EKO da sadece bir hastada HPS saptandı. Sonuçlar tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 27: Hasta Grubu İlgili Parametrelerin Ortalama ve Standart Sapmaları

| | Hasta sayısı(n) | Minimum değer | Maksimum değer | Ortalama | Standart sapma |
|----------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| Yaş | 65 | 4 ay | 18 yıl | 10,26 yıl | 5,42 yıl |
| PELD | 37 | -10,00 | 33,00 | -2,54 | 11,38 |
| MELD | 28 | 6,00 | 23,00 | 9,75 | 3,81 |
| BNP | 65 | 3,00 | 333,00 | 29,98 | 47,06 |
| Arteriyel oksijen basıncı | 65 | 78,00 | 100,00 | 86,29 | 7,61 |
| Oksijen saturasyonu | 65 | 92,00 | 99,00 | 96,07 | 1,86 |
| EF | 64 | 63,00 | 87,00 | 74,68 | 5,95 |
| FS | 64 | 34,00 | 55,00 | 42,23 | 5,19 |

Çalışmamız hasta grup (n=65) ve kontrol gruptan (n=20) oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Hasta ve kontrol gruplarda BNP değeri açısından yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında BNP değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta grup tanılarına göre üç gruba ayrıldı ve metabolik olmayan karaciğer hastalığı grubunda BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.038). Hasta grup CHILD evrelemesine göre üç gruba ayrıldı ve CHILD C evresindeki grupta BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.001). Hasta grupta hesaplanan PELD skoruna göre BNP değerleri kıyaslandığında PELD skoru 20'nin üzerinde olduğu grupta BNP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p=0.003). Hasta grupta MELD skoruna göre BNP değerleri kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p<0.05).

5. TARTIŞMA

Sirotik hastalarda kardiyak fonksiyonların etkilendiği uzun yıllardır bilinmektedir. Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda kalp fonksiyonlarının bozulmasının nedeni portal hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşımıdır. Artmış kardiyak output, artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, azalmış sistemik vasküler direnç, azalmış ortalama arteryel basınç, damar kontraksiyonunda artma, azalmış ventriküler kontraktilite meydana gelir. Bu kardiyak anormallikler sirotik kardiyomyopati olarak değerlendirilir (74).

Natriüretik peptidler kardiyak fonksiyonların değerlendirmede kullanılan noninvaziv göstergelerdir. Bu peptidlerden BNP kardiyak disfonksiyonun en sensitif ve spesifik göstergesi olarak ileri sürülmektedir. Konjestif kalp yetmezliğinde sol ventrikül disfonksiyonu ile BNP değerinin korele olduğu ve konjestif kalp yetmezliğinde tanı, prognoz ve tedaviyi değerlendirmede kullanılabileceği bildirilmiştir (64,65). Yılmaz ve arkadaşları BNP seviyelerinin sirotik hastalarda hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve kardiyak fonksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (69). BNP dekompanse sirozlu hastalarda sistolik fonksiyonları yansıttığı ve prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (76). Ayrıca kompanse sirozlu hastalarda diastolik disfonksiyon ve interventriküler septal kalınlık ile BNP değerleri korele olduğu da gösterilmiştir (47). Bunun aksine plazma BNP 100 pg/mL'nin üzerindeki değerlerde sistolik ve diastolik disfonksiyonu yansıtmaktan ziyade pulmoner arteryel basınç artışı ile ilişki olduğu da bildirilmiştir (76).

Çocukluk yaş grubunda serum BNP değerinin yaş ve cinsiyete göre değişmediği öne sürülmektedir. Bir çalışmada serum BNP değerinin yaş ve cinsiyete göre değişmesinin ikinci on yıldan sonra olduğu ve çocuklarda BNP değerinin yetişkinlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (77). Yine benzer bir çalışmada ise yaşa bağlı olarak da serum BNP seviyesinin yükseldiği saptanmıştır (78). BNP değerinin bilinen bir kalp hastalığı olmayan grupta yaşa göre yükselmesi myokardiyal ve renal fonksiyonların yaş bağımlı fizyolojik

değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çocukluk yaş grubunda yaşa bağlı renal ve myokardiyal fonksiyonlarda etkilenme beklenmediği için yaşa göre BNP değerleri etkilenme ihtimali azalmaktadır. Genel olarak 10 yaş üzerinde kızlarda östrojen etkisiyle BNP değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde daha düşük BNP değerleri ise androjen etkisi ile BNP yıkımını sağlayan nötral endopeptidaz aktivitesinin artışına bağlanmaktadır (77). Dolayısıyla hormonal değişiklikler BNP değerini etkilemektedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda adolesana giriş gecikmesi beklendiğinden bu hastalarda cinsiyete göre BNP değerleri arasında fark izlenmeyebilir. Dolaşımdaki natriüretik peptidlerin konsantrasyonları sağlıklı çocuklar, adolesanlar ve yetişkinlerde geniş bir dağılım aralığı gösterir. Bu değişiklikler BNP'nin kalp yetmezliğinin tanı, prognoz ve tedavi takibini değerlendirmede kullanımını sınırlandırmadığı bildirilmektedir (78). Erişkinlerde alkol tek başına kardiyotoksik etkisi ve erişkin yaş grubunda yaşa bağlı renal ve kardiyak fonksiyonlar etkilendiği için BNP seviyesinin erişkin çalışmalarında daha yüksek olmasını açıklayabilir. Çalışmamızda hasta grubunda erişkin verilerine göre BNP değerleri genel olarak daha düşük bulundu ve yaş grupları arasında ve cinsiyetlere göre BNP düzeyleri arasında fark bulunmadı. Hasta grubumuzda en yüksek BNP değeri olan hastanın yaşı göz önüne alındığında (9 aylık) yaşa göre BNP değerinin bariz artmadığı en azından 100 pg/mL'nin üzerine çıkmayacağını söyleyebiliriz. Genel ifade ile BNP değeri hasta hangi yaşta olursa olsun hastanın ağırlığı ile arttığını söyleyebiliriz.

Sirozda kalbin yapısal ve fonksiyonel işlevleri etkilenir. Refrakter asit, spontan bakteriyel peritonit ve HPS gelişiminde kardiyak disfonksiyon önemlidir (79). SK genellikle subklinik seyreder ve semptomlar daha çok enfeksiyon, cerrahi girişim gibi stress durumlarında ortaya çıkar. Diastolik disfonksiyon istirahat halinde semptomatik olabilirken sistolik disfonksiyon daha çok egzersiz, enfeksiyon, cerrahi gibi stres altında ortaya çıkmaktadır. Kardiyak disfonksiyon varlığı karaciğer nakli sonrası mortaliteyi

artırmaktadır (80). Donovan ve arkadaşları karaciğer transplantasyonunda preoperatif EKO ile kardiyak değerlendirme normal olan erişkin hastalarda postoperatif myokardiyal infarktüs ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi ciddi kardiyak komplikasyon geliştiğini göstermiştir (81). Bunun için sirotik kardiyomyopati açısından özellikle karaciğer transplantasyon adayları hastalar asemptomatik olsalar bile kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. BNP'nin natriüretik, diüretik, vasküler vazodilatasyon etkisi vardır ancak ileri evre sirotik hastalarda bu etkilere direnç gelişebilir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olan herhangi bir sebep BNP seviyesinin artmasına neden olur. Erişkin sirozlu hastalarda kardiyak değişikliklerin CHILD C grupta CHILD A ve B'ye göre daha sık görüldüğü ve hastalığın şiddeti ile korele yükseldiği gösterilmiştir (82). Henriksen ve arkadaşları erişkin alkole bağlı sirotik hastalarda ortalama BNP seviyesinin CHILD C grubunda CHILD A'ya göre önemli derecede arttığı ve sağlıklı gruba göre de BNP değerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (83). Padillo ve arkadaşları erişkin sirotik hastalarda serum BNP değerlerinin MELD skoru ile korele şekilde arttığı ve dobutamin infüzyonu sonrası EF'de yükselme nedeniyle CHILD C ve MELD skoru 18'in üzerindeki hastalarda BNP değerinin düştüğü saptanmıştır. Dobutamin sonrası serum BNP seviyesinin düşmesi subklinik kardiyomyopati ile açıklanmıştır (79). Yine Woo ve arkadaşları siroz ile kardiyak disfonksiyon açısından CHILD C hastalarda N-terminal ProBNP korele olduğu bildirilmiştir (84). Çalışmamızda da BNP değeri CHILD skorlama sistemine göre CHILD C grubunda CHILD A'ya göre anlamlı yüksek olduğu bulundu. Bu sonuç hastalığın ağırlığına göre kardiyak etkilenme olduğunu ileri süren erişkin çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Yani hem erişkin hemde çocukluk çağında sirotik hastalarda kardiyak etkilenmeye neden olan en önemli faktör hastalığın ağırlığı olarak ortaya çıkmaktadır.

Sun ve arkadaşları erişkin sirozlu hastalarda MELD skoru yüksekliği ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (85). Karaciğer

transplantasyonu yapılan hastalarda serum BNP seviyeleri ile kardiyak disfonksiyon korele olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışma da BNP seviyesinin CHILD ve MELD skoruna göre arttığı gösterilmiştir (86). Yine yapılan bir çalışmada Saner ve arkadaşları MELD skoru yüksek hastalarda BNP düzeyinin daha yüksek olduğu ve bunların mortalite oranının da daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (87). Ancak yine ülkemizden Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sirotik hastalarda CHILD C grubunda BNP düzeylerinin arttığını ancak MELD skoru ile korelasyon gösterilemediğini bildirmişlerdir (69). Çalışmamızda da MELD skoru yüksek hasta grubunda BNP ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sirozun ağırlığını gösteren MELD skorunun CHILD C hastalardakine benzer şekilde BNP düzeylerinin yüksek olmamasının nedeni hasta grubunda MELD skoru hesaplanan (≥ 12 yıl) hasta sayısının azlığı, bu hastaların skorlarının genel olarak çok yüksek olmaması yani dekompanse bulguları olan hastalardan oluşmamasına bağlı olabilir.

Shirakami ve arkadaşları 1-12 yaş arası (ortalama 1 yaş) biliyer atrezili ileri evre sirozlu çocuk hastalarda karaciğer transplantasyon öncesi, sonrasında ve cerrahi sırasında BNP seviyeleri değerlendirilmiş ve sonuçta kontrol grubuna göre preoperatif serum BNP seviyelerinin arttığı, cerrahi sırasında BNP seviyesinin değişmediği, cerrahi sonrası ise BNP seviyesinin arttığı ve ortalama arteriyel basıncın düştüğü bildirilmiştir. Cerrahi sonrası BNP seviyesinin artması sıvı retansiyonuna bağlanmıştır (73). Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalarında plazma BNP değerlendirilmesi açısından literatürde yalnızca bir çalışma vardır ve bu çalışmada plazma BNP seviyesi ile HPS arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu hastalarda HPS varlığında plazma BNP seviyesi arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada plazma BNP seviyesi ile PELD skoru arasında korelasyon olup olmadığı bildirilmemiştir (88). Çalışmamızda PELD skoru yüksek olan hasta grubunda CHILD C grubu hastalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı BNP yüksekliği olduğu

bulunmuştur. PELD skoru 12 yaş altındaki hastalarda hesaplandığından ve bunların hemen hepsi adenosana girmemiş hastalar olduğundan hormonal etkilerden bağımsız olarak hastalığın ağırlığının kardiyak etkilenmeye neden olduğunu söyleyebiliriz.

Sirotik kardiyomyopati birçok erişkin çalışmasında etyolojiden bağımsız geliştiği bildirilmiştir ve erişkin çalışmalarında sirozda etyoloji daha çok viral enfeksiyonlar ve alkol sorumlu iken çocuklarda erişkinlere göre sirozun etyolojisinde önemli sebepler farklıdır. Çocukluk çağında safra yolu problemleri ve metabolik karaciğer hastalıklar etyolojide öne çıkmaktadır. Ülkemizde erişkin hastalarda en önemli karaciğer nakil nedeni olan hepatit B ve C çocukluk çağında daha arka sıralarda karaciğer yetmezliği nedenidir. Alkol tek başına kardiyotoksik etkisi ve erişkin yaş grubunda yaşa bağlı renal, kardiyak fonksiyonlar etkilendiği için BNP seviyesinin erişkin çalışmalarında daha yüksek olmasını açıklayabilir. Wong ve arkadaşları etyolojiden bağımsız olarak erişkin sirotik hastalarda kardiyak etkilenme ve egzersiz kapasitesinin önemli derecede azaldığını göstermişlerdir (50). Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığına sahip hastalar etyolojiye göre başlıca 3 gruba ayrıldığında tanı grupları arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmada metabolik hastalıklar grubunda (metabolik hastalıklarda sistemik tutulum nedeniyle) ortalama BNP düzeylerinin daha yüksek olabileceğini öngörmüş olmamıza rağmen çocukluk çağında en önemli karaciğer nakil endikasyonu olan safra yolu hastalıklarının olduğu grupta ortalama BNP düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu grup hastalarda PELD skorlarının metabolik karaciğer hastalığı olan gruba göre daha yüksek olduğu göz önüne alındığında beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir. Bu sonuçlara göre metabolik karaciğer hastalıklarının takibinde EKO ve konvansiyonel kardiyak değerlendirme kardiyak tutulum açısından yeterli gibi görünmektedir. Erişkin çalışmalarında sirotik kardiyomyopati etyolojiden bağımsız olarak genellikle subklinik seyreden ancak cerrahi, enfeksiyon, kanama gibi bir stress altında daha

çok klinik semptom veren sirozun komplikasyonu olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda çocukluk çağı kronik karaciğer hastalığında kardiyak etkilenme değerlendirilmiştir ve sonuç olarak:

1- Kronik karaciğer hastalığının etyolojisinden bağımsız olarak kardiyak etkilenme olduğu

2- Kardiyak etkilenmeyi gösteren BNP değerlerinin yaş ve cinsiyet gibi etkilerden bağımsız olduğu

3- Muayene ve EKO bulguları normal olsa bile karaciğer hastalığının ağırlığı arttıkça kardiyak etkilenmenin fazla olduğunu gösteren plazma BNP düzeylerinin arttığı

4- Çocukluk yaş grubunda da plazma BNP düzeyleri subklinik kardiyomyopatiyi göstermede faydalı olduğu ancak çocukluk çağında bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic liver diseases during childhood

Objective: Deterioration of cardiac functions is related to hyperdynamic circulation and portal hypertension in chronic liver diseases. In adult studies, it was reported that BNP levels were correlated with cardiac dysfunction and severity of disease in cirrhotic patients. We evaluated plasma BNP levels in chronic liver disease during childhood to show any association like adults.

Material and methods: Plasma BNP levels were measured in 20 healthy children and age and sex matched patients with chronic liver disease who were followed up in pediatric gastroenterology clinic. Patients were classified in three groups according to the etiology; metabolic liver disease, non-metabolic liver disease and viral hepatitis. Physical examination and echocardiography were performed for cardiac assessment. CHILD classification, PELD and MELD score system were used to evaluate the severity of liver disease. SPSS-15 program was used for statistical analysis.

Results: In our study, the mean age in patient (n=65) and control groups (n=20) were $10,2 \pm 5,4$ and $8,7 \pm 4,8$ years respectively. BNP levels were not statistically different between two groups. BNP levels were higher in the patients classified as CHILD-C than CHILD-A and B ($p=0,001$). Similarly, BNP levels were significantly higher in patients with high PELD score than with low PELD score ($p=0,009$). However, no statistical difference was detected between the groups who were classified according to MELD score. BNP levels were significantly higher in the patients with non-metabolic liver disease than metabolic liver disease or chronic liver disease that was associated with viral hepatitis ($p=0,038$). However, this result was associated with the severity of disease in non-metabolic group. BNP levels were found to be similar in patients with metabolic liver disease and viral hepatitis.

Conclusion: BNP levels increases with an increase in the severity of childhood chronic liver disease (CHILD-C and PELD score >20). Elevation in BNP levels is not dependent on the etiology of disease.

Key words: Chronic liver disease, BNP, Cirrhotic cardiomyopathy

KAYNAKLAR

1. Kleinman RE, Goulet OJ, Vergani GM, Sanderson IR, Sherman P, Shneider BL, Walkers Pediatric Gastrointestinal Disease, In 'The Liver: Anatomy and Embryology', Davenport M, Vol 2, 5th ed. BC Becker, 2008 ve 749-756.
2. Guyton AC, Hall CE, Tıbbı fizyoloji, 11. baskı, Nobel yayınevi, 2007; 859-864.
3. Su GL, Lipopolysaccharides in Liver Injury: Molecular Mechanisms of Kupffer Cell Activation, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002; 283: 256-265.
4. Koniaris LG, Mckillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA, Liver regeneration, J Am Coll Surg, 2003; 197: 634-659.
5. Thapa BR, Walia A, Liver function tests and their interpretation, İnd Journal of Pediatrics, 2007; 74(7): 663-671.
6. Rochling FA, Evaluation of Abnormal Liver tests, Clin Cornerstone, 2001; 3(6): 1-12.
7. Giannini EG, Testa R, Savarino V, Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, CMAJ, 2005; 172(3): 367-379.
8. Dufour RD, Lott AJ, Nolte SF, Gretch RD, Koff SR, Seeff LB, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis and Monitoring, Clinical Chemistry 2000; 46: 2050-2068.
9. Goodman ZD, Grading and Staging Systems for İnflammation and Fibrosis in Chronic Liver Diseases, J Hepatol. 2007; 47(4): 598-607.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, DeGroote J, Gudat F, et al. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis, J Hepatol. 1995; 22: 696-699.
11. Kleinman RE, Goulet OJ, Vergani GM, Sanderson IR, Sherman P, Shneider BL, Walkers Pediatric Gastrointestinal Disease, In 'The Liver: Infection, Hepatitis B virus', Mei-Hwei Chang, Vol 2, 5th ed. BC Becker, 2008 ve 837-845.
12. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F, Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors, Journal of Hepatology, 2008; 48: 335-352.
13. Talley NJ, Lindor KD, Vargas HE. Practical Gastroenterology and Hepatology: Liver and Biliary Disease. İn 'Hepatitis B and C', eds Kim WR, Poterucha JJ, 1st edition, Blackwell Publishing Ltd, 2010 ve 186-199.
14. Chang MH, Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children, Hepatol İnt, 2008 ve 1): 28-36, 2(supp.
15. Dikici B, Bosnak M, Haspolat K, The prevalence of anti -HCV seropositivity among children in Turkey, J clin Virol, 2002, 24 ve 135-136.
16. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta Hepatitis: Molecular Biology and Clinical and Epidemiological feature, Clin Microbiol Rev 1993 ve 6: 211-229.

17. Simonovic J, Dokic L, Svirthlih L. Autoimmune Hepatitis and/or Hepatitis C, *Srp Arh Celok Lek* 1999 ve 127:109-113.
18. Kanzler S, Wiedemann C, Gerken G, Löhr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH at al. Clinical Significance of Autoantibodies to Soluble Liver Antigen in Autoimmune Hepatitis, *J Hepatol* 1999;31:929-938.
19. Mieli-Vergani G, Vergani D, Autoimmune pediatric liver disease, *World J Gastroenterol*, 2008; 14(21):3360-3367.
20. Henryk Dancygier, *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. In 'Liver Cirrhosis'. Henryk Dancygier, Offenbach, Volume 2, 2010, 949-969.
21. Kleinman RE, Goulet OJ, Vergani GM, Sanderson IR, Sherman P, Shneider BL, Walkers Pediatric Gastrointestinal Disease, In 'Physiology in Fibrogenesis and Cirrohosis', Shepherd RW, md, FRACP, FRCP, Ramm GA, Vol 2, 5th ed. BC Becker,2008, 781-788.
22. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 'Karaciğer sirozu ve komplikasyonları' içinde, Tankurt E, cilt 1,2.baskı, Ankara, Güneş tıp, 2003,1745-1755
23. Dong MH, Saab S, Complications of Cirrhosis, *Dis Mon* 2008;54:445-456.
24. Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, Identification and Analysis of Mutations in the Wilson Disease Gene (ATP7H): Population Frequencies, Genotype-Phenotype Correlation and Functional Analyses, *Am. J. Hum. Genet.* 1997;61:317-328.
25. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML, Wilson disease, *Lancet*, 2007;369(9559):397-408.
26. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, Epidemiology of bilier atresia: A population-based study, *Pediatrics*1997;99:376-382.
27. Kleinman RE, Goulet OJ, Vergani GM, Sanderson IR, Sherman P, Shneider BL, Walkers Pediatric Gastrointestinal Disease, In 'The Liver disorder of the bilier tract', Bezerra JA, Vol 2, 5th ed. BC Becker,2008,817-829.
28. Cicho-Lach H, Celinski K, Omka SM, Kasztelan-Szczerbínska B. Pathophysiology Of Portal Hypertension, *Journal Of Physiology And Pharmacology* 2008; 59:231-238.
29. Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension, *Anat Rec (Hoboken)*. 2008;291(6):699-713.
30. Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic Alterations in Cirrhosis and Portal Hypertension, *The Korean Journal of Hepatology* 2010;16:347-352.
31. Heubi JE, Heyman MB, Shulman RJ. The impact of liver disease on growth and nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:55-59.
32. Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, Biochemical and Clinical Assessment of Malnutrition in Malaysian Patients with Advanced Cirrhosis, *Nutr J.* 2010;9:27-33.

33. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in End Stage Liver Disease: Recommendations and Nutritional Support, *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):527-533.
34. Pawłowska J, Socha P, Socha J. Nutrition in Pediatric Patients Before Liver Transplantation, *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2007;58(1):111-118.
35. Cardenas A, Ginem P. Management of Complications of Cirrhosis in Patients Awaiting Liver Transplantation, *J Hepatol* 2005;42(1):124-133.
36. Henryk Dancygier, *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases.* Yn 'Complications of Liver Cirrhosis'. Henryk Dancygier, Offenbach, Volume 2,2010,969-1004.
37. Liu H, Lee SS, Cardiopulmonary Complications Of Cirrhosis, *Journal of gastroenterology and Hepatology* 1999;14:600-608.
38. Tümgör G, Arıkan C, Yüksekaya HA, Çakır M, Levent E, Yağcı RV. et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation, *Pediatr Transplant.*2008;12:353-357.
39. Macedo LG, Lopes EPA, hepatopulmoner syndrome: an update, *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):223-230.
40. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation, *Liver Transplant* 2001;7:567-580.
41. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of Pediatric candidates under the PELD system, *Liver Transplant* 2004;10:23-30.
42. Fink MA, Angus PW, Gow PJ, Berry SR, Wang BZ, Muralidharan V, *Liver Transplant Recipient Selection: MELD vs. Clinical Judgment,* *Liver Transplantation,* 2005;11:621-626.
43. Meriona MR, Schaubelb DE, Dykstrab DM, Freemane RB, Portb FK, Wolfeb RA, *The Survival Benefit of Liver Transplantation,* *American Journal of Transplantation* 2005;5:307-313.
44. Kogure T, Ueno Y, Kawagishi N, Kano N, Yamagiwa Y, Fukushima K, *The Model For End-Stage Liver Disease Score Is Useful For Predicting Economic Outcomes In Adult Cases Of Living Donor Liver Transplantation,* *Am J Transpalnt* 2005;5;2297-2301.
45. Baik SK, Fouad TR, Lee SS, *Cirrhotic cardiomyopathy,* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; doi:10.1186/1750-1172-2-15
46. Liu H, Song D, Lee SS: *Cirrhotic cardiomyopathy,* *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:842-847.
47. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM, *Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis ?,* *The Biochemical Society and the Medical Research Society* 2001:621-628.
48. Wong F, *Cirrhotic cardiomyopathy,* *Hepatology* 2009;3:294-304.
49. Myers RP, Lee SS: *Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation,* *Liver Transpl* 2000;6(4 Suppl 1):44-52.

50. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L: The cardiac response to exercise in cirrhosis, *Gut* 2001;49:268-275.
51. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis I, Role of Cardiac sStructural and Functional Abnormalities in the Pathogenesis of Hyperdynamic Circulation and Renal Sodium Retention in Cirrhosis, *Clinical Science*1999;97:259-267.
52. Arıkan C, Kılıç M, Tümgör G, Levent E, Yüksekaya HA, Yağcı RV et al. Impact of liver transplantation on rate-corrected QT interval and myocardial function in children with chronic liver disease, *Pediatr Transplant.* 2009;13(3):300-306.
53. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine, *Curr Probl Cardiol.* 2004;29:707-769.
54. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects, *Eur J Heart Fail* 2004;6:261-268.
55. Ruskoaho H, Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure, *Endocr Rev* 2003;24:341-356.
56. Davidson NC, Barr CS, Struthers AD, C-Type natriuretic peptide, *Circulation* 1996;59:1155-1159.
57. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspisangusticeps*), *J Biol Chem* 1992;267:13928-13932.
58. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians, *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
59. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG et al. Natriuretic peptide system in human heart failure, *Circulation* 1993;88:1004-1009.
60. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction, *Heart* 1996;76:129-136.
61. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides, *J Am Coll of Cardiol* 2007;50:2357-2368.
62. Levin ER, Gardner DG, Samson WK, Natriuretic peptides, *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
- 63 Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis, *Circulation* 2004;109(19):2302-2308.
64. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure, *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
65. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure, *J Am Coll Cardiol* ve 2001;38:2101-2113.

66. Potapov E, Hennig F, Wagner F, Volk H, et al. Natriuretic peptides and Eselectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope dependent heart failure, *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:899-905.
67. Georges A, Forestier F, Vali N, Plogin A, Janvier G, Bordenave L, Changes in B natriuretic peptide concentrations during cardiac valve replasment. *Eur J Cardiotharc Surg.* 2004;25:941-945.
68. Barron SA, Ragoovski Z, Hemli J, Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction, *Stroke* 1994;25:113-116.
69. Yılmaz VT, Eken C, Avcı AB, Duman A, Tuna Yaflar et al. Relationship of increased serum brain natriuretic peptide levels with hepatic failure, portal hypertension and treatment in patients with cirrhosis, *Turk J Gastroenterol* 2010;21(4):381-386.
70. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healty adults, *Am J Cardiol.* 2002;90:254-258.
71. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnosticcriteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis, *Hepatology* 1996;23:164-176.
72. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricula, *American Heart Juornal* 2001;141(3):367-374.
73. Shirakami G, Murakawa M, Shingu K, Mashima S, Suga S, Magaribuchi T, Perioperative Plasma Concentrations of Endothelin and Natriuretic Peptides in Children Undergoing Living-Related Liver Transplantation *Anesth Analg* 1996;82:235-240.
74. Möller S, Henriksen JH, Cardiovascular complicatons of cirrhosis, *Gut* 2008;57:268-278.
75. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Goncalves F, Bettencourt P, B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patientswith decompensated cirrhosis, *Liver International* 2010;30:1059-1066.
76. Kim YK, Seong SH, Jun IG, Chin JH, Sang BH, Park YS et al. Preoperative Echocardiographic Indices Associated With Elevated Brain Natriuretic Peptide in Liver Transplant Recipients, *Transplantation Proceedings*, 2011; 43:1691-1695.
77. Koch A, Singer H, Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents, *Heart* 2003;89:875-878.
78. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender, *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(5):976-982.
79. Padillo J, Rioja P, Munoz-Villanueva MC, Vallejo JA, Ciria R, Muntane J, BNP as marker of heart dysfunction in patients with liver cirrhosis, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010, DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833e6b2a.

80. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Perez-Pena J, Lo Iacono O et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors, *Transplantation* 2008;85(12):1766-1772.
81. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Ucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress cardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation, *Transplantation* 1996;61(8):1180-1188.
82. Tarek A, Abd-El-Aziz, Abdou M, Fathy A, Wafaie M, Evaluation of Cardiac Function in Patients with Liver Cirrhosis, *Intern Med* 2010;49:2547-2552.
83. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen F, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease, *Gut* 2003;52:1511-1517.
84. Woo JJ, Koh YY, Kim HJ, Chung JW, Chang KS, Hong SH, N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide and the Evaluation of Cardiac Dysfunction and Severity of Disease in Cirrhotic Patients, *Yonsei Med J*,2008;49(4):625-631.
85. Sun F, Wang Y, Wang BY, Tong J, Zhang D, Chang B, Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10:50-54.
86. Radvan M, Svoboda P, Radvanová J, Stumar J, Scheer P, Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients, *Hepatogastroenterology*, 2009;56(89):181-185.
87. Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K at al, High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients, *Transplant International*,2011;425-432.
88. Whitworth JR, Ivy DY, Gralla J, Narkewicz MR, Sokol RJ, Pulmonary Vascular Complications in Asymptomatic Children With Portal Hypertension, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*,2009;49:607-612.