

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

129627

ÇOCUKLUK ÇAĞI SİROZLARINDA KEMİK METABOLİZMASI,
BİYOKİMYASAL VE SEROLOJİK ÇALIŞMALAR
(48 SİROZ HASTASINDA KEMİK MİNERAL DANSİTESİ, SELENYUM,
KARNİTİN, HYALURONİK ASİT, HELİCOBACTER PYLORİ VE
HEPATİT BELİRLEYİCİLERİNİN ARAŞTIRILMASI)

Dr. Nuray USLU
UZMANLIK TEZİ

129627

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Nurten KOÇAK
Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA

2003

ÖZET

Uslu N., Çocukluk Çağı Sirozlarında Kemik Metabolizması, Biyokimyasal ve Serolojik Çalışmalar (48 Siroz Hastasında Kemik Mineral Dansitesi, Selenyum, Karnitin, Hyaluronik Asit, *Helicobacter Pylori* ve Hepatit Belirleyicilerinin Araştırılması), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2003.

Siroz metabolik ve anatomik nedenler, enfeksiyonlar, inflamatuvar ve vasküler hastalıklar, toksik ve beslenme ile ilgili nedenlerle ortaya çıkan; çocukluk çağında nadir olmayan bir hastalıktır. Çalışmamızda siroz tanısı ile takip edilen, tanı yaşları 1 ay ile 15.8 yıl arasında ve izlem süreleri 2 ay-170 ay arasında değişen, 22'si erkek 48 hastanın kemik metabolizmasına yönelik parametreler ve kemik mineral dansitesi, serum selenyum, karnitin, hyaluronik asit düzeyi çalışmaları, *Helicobacter pylori* ve hepatit belirleyicileri, hastaların takip ve komplikasyonları değerlendirildi. Hastaların %72.9'unda anne-baba arasında akrabalık mevcut olup en çok başvuru Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesi'nden idi. Siroz etkenleri arasında Wilson hastalığı ilk sırada yer alırken (%22.9); hastaların %41.7'sinde herhangi bir etken saptanamadı (kriptojenik). En sık başvuru yakınmaları karın şişliği (%56.3) ve sarılık (%31.2) iken; fizik muayene bulgularından hepatomegali %77.1, splenomegali %66.7, asit %33.3 ve sarılık %29.2 oranında mevcuttu. Hastaların %27.1'inde hafif, %4.1'inde orta derecede olmak üzere toplam 15 hastada malnütrisyon saptandı. Laboratuvar bulgularından AST yüksekliği hastaların %95.8'inde, ALT yüksekliği %83.3'ünde ve GGT yüksekliği %87.5'inde saptanırken, hastaların %54.2'sinde anemi, %50'sinde hiperbilirubinemi ve %41.7'sinde protrombin zamanında uzama mevcuttu. Tanı sırasında hastaların %68.8'inde, son kontrolde ise %85.4'ünde AST/ALT oranı 1'in üzerinde bulundu. Hastaların %77.8'inde osteoporoz ve %15.5'inde osteopeni vardı. Serum selenyum düzeyi hastaların %81.6'sında normalin altındaydı ve ortalamaları kontrol grubunun ortalamasından düşük bulundu. Serum karnitin düzeyleri hastalar ve kontrol grubu arasında farklı

değildi. İki hastada karnitin düzeyi normalin üstündeydi. Serum hyaluronik asit düzeyi hastaların %38.9'unda normalin üzerinde saptandı. Hastaların %31.1'inde *Helicobacter pylori* Ig G, %28.9'unda ise üre nefes testi pozitifliği bulundu. Anti-HAV IgG %68.8, Anti-HBs %58.3 oranda pozitif iken HBs taşıyıcılığı bir vakada saptandı. Çocukluk çağı siroz hastalarında AST/ALT oranı, hyaluronik asit gibi fibrozis belirleyicilerinin hastalığın evresini belirlemede yardımcı olabileceği, osteoporozun önemli bir problem olduğu, hastalarda selenyum eksikliğinin sık görüldüğü ve beslenme durumlarının yakından takip edilmesi gerektiği saptandı.

Anahtar kelimeler: Siroz, çocukluk çağı, kemik mineral dansitesi, selenyum, karnitin, hyaluronik asit, *Helicobacter pylori*

ABSTRACT

USLU N., Bone Metabolism, Biochemical and Serological Studies In Childhood Cirrhosis (Evaluation of Bone Mineral Density, Selenium, Carnitine, Hyaluronic Acid, *Helicobacter Pylori* and Hepatitis Virus Serology in 48 Cirrhotic Patients) Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara 2003.

Childhood cirrhosis is not a rare disease caused by metabolic, anatomic, toxic and nutritional disorders, infections, inflammatory and vascular diseases. Forty-eight cirrhotic patients (22 males) who were aged between 1 month-15.8 years old were enrolled. They were followed for 2-170 months. Bone mineral metabolism, bone mineral density, serum selenium, carnitine, hyaluronic acid levels, *Helicobacter pylori* and hepatitis virus serology, complications and prognosis of the patients were evaluated. Parental consanguinity rate was 72.9%. The majority of the patients were living in Southeast and Central Anatolian Region. Wilson's disease (22.9%) was the most frequent metabolic disease resulting in cirrhosis. Etiology of cirrhosis was not found in 41.7% of patients (criptogenic). The most frequent complaint was protuberent abdomen (56.3%) followed by jaundice (31.2%). Among physical findings hepatomegaly (77.1%) and splenomegaly (66.7%) were the most frequent signs and the others were ascites (33.3%) and jaundice (29.2%). There were 15 patients with malnutrition (27.1% mild and 4.1% moderate). Laboratory investigations revealed increased levels of AST in 95.8% of patients, ALT in 83.3%, GGT in 87.5%, hyperbilirubinemia in 50%, prolonged protrombin time in 41.7% and anemia in 54.2% of patients. AST/ALT ratio was greater than 1 in 68.8% of patients at diagnosis and this rate was increased to 85.4% at the last control. Osteoporosis were found in 77.8% and osteopenia in 15.5% of patients. Serum selenium levels were below normal in 81.6% of patients and mean levels were lower than the control patients. Serum carnitine level was not different between cirrhotic and the control patients. Only 2 patients had high carnitine levels.

Serum hyaluronic acid levels were higher than normal in 38.9% of patients. *Helicobacter pylori* Ig G serology and urea breath tests were positive in 31.1% and 28.9% of patients, respectively. Anti-HAV IgG and Anti-HBs was positive in 68.8% and 58.3%, respectively. One patient was HBs Ag carrier. We found that in childhood cirrhosis AST/ALT ratio and hyaluronic acid might be helpful in predicting the stage of the disease, osteoporosis is an important problem, selenium deficiency is frequent and nutritional status must be evaluated closely.

Key Words: Cirrhosis, childhood, bone mineral density, selenium, carnitine, hyaluronic acid, *Helicobacter pylori*



İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| KISALTMALAR | viii |
| TABLolar | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Patofizyoloji | 3 |
| 2.2. Sirozun Sınıflandırılması | 6 |
| 2.2.1. Morfolojik Sınıflandırma | 6 |
| 2.2.2. Etiyolojik Sınıflandırma | 7 |
| 2.2.3. Histolojik Sınıflandırma | 9 |
| 2.3. Klinik Bulgular | 10 |
| 2.4. Hastaların Değerlendirilmesi | 17 |
| 2.4.1. Prognozu Belirlemek İçin Kullanılan Sınıflamalar | 18 |
| 2.5. Sirozun Komplikasyonları ve Takibi | 20 |
| 2.5.1. Portal Hipertansiyon | 21 |
| 2.5.2. Asit | 23 |
| 2.5.3. Spontan Bakteriyel Peritonit | 26 |
| 2.5.4. Hepatik Ensefalopati | 28 |
| 2.5.5. Hepatorenal Sendrom | 30 |
| 2.5.6. Beslenme | 33 |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEMLER | 39 |
| 4. BULGULAR | 45 |
| 5. TARTIŞMA | 60 |
| 6. SONUÇLAR | 70 |
| 7. KAYNAKLAR | 75 |

KISALTMALAR

| | |
|-------------------------|---|
| ALP | Alkalen fosfataz |
| ANA | Anti nükleer antikor |
| ASMA | Anti-düz kas antikor |
| Anti-ds DNA | Anti çift zincirli DNA antikor |
| Anti-HBs | Anti-Hepatit B virüs yüzey antijeni antikor |
| Anti HCV | Hepatit C virüs Antikor |
| Apo | Apolipoprotein |
| AST | Aspartat aminotransferaz |
| ALT | Alanin aminotransferaz |
| BGVA | Boya göre vücut ağırlığı |
| Ca | Kalsiyum |
| DIC | Disemine intravasküler koagülasyon |
| DZAA | Dallı zincirli amino asit |
| ELISA | Enzyme-linked immuno sorbent assay |
| ESM | Ekstrasellüler matriks |
| ESPEN | European Society of Parenteral and Enteral Nutrition |
| GABA | Gama-aminobütirik asit |
| GGT | Gama glutamil transpeptidaz |
| GSH-Px | Glutasyon peroksidaz |
| HAV IgG | Hepatit A virüs antikor |
| HBsAg | Hepatit B virüs yüzey antijeni |
| <i>H. pylori</i> | <i>Helicobacter pylori</i> |
| HRS | Hepatorenal sendrom |
| KMD | Kemik mineral dansitesi |
| KsALP | Kemik spesifik alkalen fosfataz |
| LKM Ab | Karaciğer ve böbrek mikrozomal antikor |
| MCT | Orta zincirli trigliserit |
| Mg | Magnezyum |
| NTBC | [2 (2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-sikloheksanadione] |
| ÖGD | Ösefagogastroduodenoskopi |

| | |
|-------------|--|
| P | Fosfor |
| PHG | Portal hipertansif gastropati |
| PMNL | Polimorfonükleer lökosit |
| PTH | Paratiroidhormon |
| PTZ | Protrombin zamanı |
| SBP | Spontan bakteriyel peritonit |
| Se | Selenyum |
| TIPS | Transjüğer intrahepatik portosistemik şant |
| UBT | Üre solunum testi |
| Zn | Çinko |



TABLULAR

| Tablo | Sayfa |
|---|--------------|
| 2.1. Child-Pugh Sınıflaması | 19 |
| 2.2. Malatack Sınıflaması | 20 |
| 2.3. Hepatik ensefalopatinin evrelendirilmesi | 29 |
| 2.4. Karaciğer hastalarında akut azoteminin ayırıcı idrar bulguları | 32 |
| 2.5. Kronik karaciğer hastalarında malnütrisyon sebepleri | 35 |
| 4.1. Hastaların anne-baba akrabalığı açısından değerlendirilmesi | 45 |
| 4.2. Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımı | 46 |
| 4.3. Hastaların etiyolojik açıdan sınıflandırılması | 46 |
| 4.4. Siroz ile birlikte bulunan diğer hastalıklar | 47 |
| 4.5. Hastaların başvuru yakınmaları | 47 |
| 4.6. Hastaların ilk başvuru anındaki ve son kontroldeki fizik inceleme Bulguları | 48 |
| 4.7. Hastaların ilk başvuru sırasında ve son kontroldeki ağırlık ve boy persentilleri | 49 |
| 4.8. Hastaların ilk başvuru sırasında ve son kontroldeki BGVA'na göre dağılımı | 49 |
| 4.9. Hastaların ilk başvuru anında ve son kontroldeki laboratuvar Değerleri | 50 |
| 4.10. Hastaların ilk başvuru anında ve son kontroldeki anormal laboratuvar bulgularının oranı | 51 |
| 4.11. Hastaların başvuru anında ve son kontrolde Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirilmesi | 52 |
| 4.12. Başvuru anında Child-Pugh sınıflamasına göre A ve B-C grubu sirozlu hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması | 52 |
| 4.13. Sirozlu hastaların Hepatit A, B ve C virüs taraması sonuçları | 53 |
| 4.14. Sirozlu hastalarda kemik metabolizmasını gösteren parametreler | 54 |

| | |
|--|----|
| 4.15. Kemik mineral dansitesi ölçülen sirozlu hastaların ve kontrol grubunun ortalama Z skorları | 54 |
| 4.16. Hastaların kemik mineralizasyonu değerlendirilmesi | 55 |
| 4.17. Siroz hastaları ve kontrol grubunun serum selenyum düzeyleri | 55 |
| 4.18. Siroz hastaları ve kontrol grubunun serum karnitin düzeyleri | 56 |
| 4.19. Hastaların abdominal ultrasonografide karaciğer parankim bulguları | 57 |



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz, çocukluk çağında nadir olmayan bir hastalıktır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde kötü beslenme ve hijyen koşulları, enfeksiyon hastalıkları, akraba evlilikleri ve herediter metabolik hastalıkların sık oluşu bu hastalığın önemini daha da arttırmaktadır.

Siroza yol açan etkenler arasında metabolik ve anatomik nedenler, enfeksiyonlar, inflamatuvar ve vasküler hastalıklar, toksik ve beslenme ile ilgili nedenler sayılabilir. İleri evre karaciğer hastalarında asit, kanama, enfeksiyon ve ensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Birçok hastada erken tanı ve tedaviyle bu komplikasyonlar önlenir, geciktirilebilir veya düzeltilebilir¹.

Kronik karaciğer hastalıklarında osteopeni ve osteoporozda sık rastlanmakta, ancak sirozda osteopeninin prevalansı ve etiyolojisi kesin bilinmemektedir. Çocukluk çağında yapılan çalışmalar nadir olup; osteopeninin iki yaşın altındaki çocuklarda, özellikle kolestatik hastalıklarda ağır seyrettiği bildirilmiştir².

Bir esansiyel eser element olan ve selenoproteinlerin yapısına giren selenyumun serum düzeyi kronik karaciğer hastalıkları ve özellikle sirozda düşük olarak bildirilmiştir³⁻⁶. Selenyumun çocukluk çağı sirozlarındaki düzeyi ile ilgili çalışmalar ise nadirdir.

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ve mitokondriyal matrikse taşınmasında önemli bir biyofaktördür⁷⁻⁹. Karaciğer karnitin metabolizması ve karnitinin tüm vücuda yayılmasında önemli rol alır. Siroz hastalarında serum karnitin seviyeleri hakkında kesin bilgi yoktur^{10,11-13}.

Hepatik fibrozisin biyokimyasal göstergelerini tanımlamak için yapılan çalışmalarda serum hyaluronik asit seviyesinin siroz tanısı için kullanışlı bir test olduğu ve özellikle karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda fibrozis derecesini belirlemede non-invazif bir test olarak faydalı olduğu gösterilmiştir¹⁴⁻²⁰. Sirotik çocuklarda serum hyaluronik asit düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar da nadirdir.

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda gastrit ve peptik ülser hastalığının normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir²¹⁻²⁴. Varis

kanamalarından sonra ikinci sıradaki kanama nedeni peptik ülserlerdir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu da siroz hastalarında sık görülmekte ve peptik ülserlerin en sık sebebi olarak saptanmaktadır²¹⁻²⁴. Çocukluk çağı siroz hastalarında ise bu konuda yapılan çalışmalar nadirdir^{25,26}.

Bu çalışmada siroz tanısı ile takip edilen 48 hastanın kemik metabolizmasına yönelik parametreler ve kemik mineral dansitesi, serum selenyum, karnitin, hyaluronik asit, *Helicobacter pylori* ve hepatit belirleyicileri değerlendirilerek çocukluk çağı siroz hastalarının izlemlerinde ortaya çıkan sorunlara ışık tutmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Siroz, Latince bir sözcük olan "kirros" tan gelir. Sarımsak-kahverengi veya portakal rengi demektir. Siroz, hepatik parankimal hücrelerin dejenerasyonu ve rejenerasyonu ile giden, yaygın fibröz doku artımı sonucu lobüler ve vasküler yapıda bozulma ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Siroz hücre hasarı (parankimal nekroz), hasara cevap (diffüz fibrozis) ve rejenerasyon (nodül formasyonu) süreçlerini içeren dinamik bir durumdur^{27,28}. Dünya Sağlık Örgütü sirozu karaciğerde diffüz olarak fibrozis oluşması ve karaciğer normal yapısının yerini nodüllerin alması olarak tanımlamıştır²⁷.

Fokal nodüler hiperplazi gibi fokal lezyonlar; fibrozis olmadan gözlenen diffüz nodülerite (Felty sendromundaki nodüler hiperplazi gibi)²⁹ veya nodülerite olmadan gözlenen yaygın fibrozis (hepatoportel sklerozis gibi) siroz değildir. Konjenital hepatik fibrozis gibi safra yollarının kistik dilatasyonu ile karakterize hem diffüz fibrozis hem de nodüleritenin olduğu ancak lobüler yapının korunduğu durumlar da siroz olarak kabul edilmez²⁷.

Karaciğer yapısındaki bozulma sirozun ileri evrelerinde damarsal ve safra yapılarında da basıya yol açar. Bu kritik yapısal değişiklikler karaciğerin farklı bölgelerine besin maddelerinin, oksijenin ve metabolitlerin düzensiz olarak dağılmasına sebep olur. Sonuçta orijinal hasar ortadan kaldırılsa veya kontrol altına alınsa bile sirotik olay devam edebilir¹.

2.1. PATOFİZYOLOJİ:

Siroz nodül formasyonu ve karaciğer fonksiyonlarında değişikliklerle sonuçlanan hepatik parankim fibrozisinin son basamağı olarak tanımlanabilir³⁰. Nodüller, karaciğer dokusunun fibröz doku ile çevrelenmiş, normal lobüler organizasyonunu kaybetmiş parçalarıdır. Rejeneratif nodül olarak adlandırılrsa da bu nodüller normal karaciğer dokusu içermezler²⁷.

Fibrozisin gelişmesi oldukça karmaşık bir olaydır. Normal bir karaciğerde hepatositler, endotelial hücreler, doku makrofajları (Kupfer hücreleri) ve perivasküler stellate (daha önceden Ito hücreleri, liposit,

presinüzoidal hücre veya yağ depolayan hücre olarak bilinen) hücreler bulunmaktadır. Tüm vücut vitamin A deposunun %75'ini retinil palmitat şeklinde depolayan hepatik stellate hücreler fibrozis oluşumunda anahtar rol oynarlar³⁰⁻³³.

Sinüzoidler içinde subendotelyal Disse aralığı, hepatositleri sinüzoidal endotelden ayırır. Normal karaciğerde bu aralık bazal membrana benzer ekstrasellüler matriks (ESM) denilen matriks içerir³⁰⁻³⁴. ESM her hücrenin fonksiyonunu uygun şekilde yapabilmesi ve hayatta kalabilmesi için hayati öneme sahiptir. Doku kompartmanları arasında sabit bir ortam yaratır³⁰.

Siroz gelişiminde ilk basamak hepatositlerin direk zedelenmesidir. Oluşan hasar intrasellüler enzim ve elektrolitlerin salınımı ve hatta hücrenin ölümüyle sonuçlanabilir. İnflamatuvar hücreler veya sitokinler ile uyarılınca hepatositler ve destek hücreleri (özellikle hepatik stellate hücreleri) değiştirilmiş ESM salgılar³⁰. ESM hem nitelik hem de nicelik olarak değişim gösterir. Presinüzoidal mesafede tip III ve tip I kollajenlerde artış olur. Sinüzoidler laminin ve kollajen tip III ile ilişkili yeni bir bazal membranla çevrilir. Ayrıca kollajen tip IV, V, VI, elastin, laminin, hyaluronik asit, dermatan ve kondroitin sülfat da artar^{32,33,35}. Kupffer hücreleri ve monositler karaciğer stellate hücrelerinin proliferasyonunu ve transformasyonunu denetleyen maddeler salgırlar. Bu fibrojenetik aktivitenin başlıca mediyatörleri "platelet derived growth faktör", "transforming growth faktör α ve β ", T lenfosit ve makrofajlardan salınan lenfokinler, monokinler ve interferon 1 α 'dır³⁰.

Değiştirilmiş ESM başlangıçta Disse aralığında yerleşir ve hepatosit fonksiyonlarına etkisi yoktur. Kollajen ağı kalınlaştıkça kan ve hepatositlerin arasında bariyer halini alır ve hepatosit membranından maddelerin geçişine engel olur. Laminin depolanması sinüzoidler boyunca artar ve bu olaylar sinüzoidlerin kapillarizasyonu olarak adlandırılır^{30,35,36}. Değişikliğe uğramış sinüzoidler portal ve santral ven arasında bir şant oluşturur. Bu da kan akımının hepatositlere direk temasını azaltır. Bağ dokusu ağı ilerledikçe portal triadlar arasında veya portal triadlar ve santral venler arasında bağ dokusu bantları oluşur. Bu septalar hepatik lobüllere kan akımını engelleyip, daha ileri iskemik hasara ve hatta hücre yıkımına yol açabilir. İyi kanlanan

canlı hepatik doku miktarındaki azalma kompensatris büyüme veya nodül oluşumuna yol açar. Hepatik nodüller oluştuğunda; hepatik arter veya venöz kan akımına direk bası yaparak lobüllere olan kan akımını engelleyebilir. Nekrozis, fibrozis ve nodül formasyonundan oluşan kısır döngü ilk hasardan bağımsız olarak sürebilir³⁰⁻³³.

Araştırmacılar uzun süredir hepatik fibrozisin klinikle ilgili ölçümlerini geliştirmek için çalışmışlardır. Bu testlerin altın standardı karaciğer biyopsisidir. Hepatik fibrozis uniform olmadığı için tek bir biyopsi fibrozis yaygınlığını fazla veya eksik olarak gösterebilir. Ayrıca karaciğer histolojisi dinamik bir sürecin statik bir anını yansıtmaktadır. Bu nedenle karaciğer histolojisi hastalığın prognozu ve karaciğer fonksiyonunu her zaman tam olarak gösteremeyebilir. Sirozun veya fibrozisin gelişiminin takibi için seri biyopsiler de önerilmemektedir³⁰.

Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için non-invazif yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Fibrojenesisle ilgili enzim ve metabolitler için biyokimyasal analizler geliştirilmiştir. Bunlar arasında ESM içeriğinin yıkım ürünleri ve bunların üretimi veya modifikasyonunu regüle eden enzimler vardır. Bunlar:

- a- Hyaluronik asit, laminin, tip IV kollajen gibi glikoproteinler;
- b- Lizil oksidaz, prolil hidroksilaz ve lizil hidroksilaz gibi ESM senteziyle ilgili enzimler;
- c- ESM moleküllerinin propeptidleri (tip I-III-IV kollajenlerin propeptidleri gibi)^{14,30,37,38} olarak sınıflanabilir.

Hyaluronik asit ve laminin düzeyleri fibrozisin en duyarlı non-invazif göstergeleri olarak kabul edilir^{14,39}.

Hyaluronik asit yüksek moleküler ağırlıklı bir glikozaminoglikandır. Kan dolaşımı içinde normalde düşük seviyelerde bulunur (10-100 ng/ml). Esas olarak mezankimal hücreler tarafından yapılır ve lenfatiklerle dolaşıma girer. Yüksek afiniteli bir reseptöre bağlandıktan sonra hepatik sinüzoidal endotelial hücreler tarafından dolaşımdan temizlenir. Karaciğerde hyaluronik asit özellikle stellate hücreler tarafından yapılmaktadır. Karaciğerde fibrozis gelişimiyle birlikte stellate hücrelerden hyaluronik asit

yapımı artarken sinüzoidal endotelial hücreler tarafından dolaşımdan temizlenmesi azalmıştır¹⁶.

Karaciğer hastalıklarında yüksek serum hyaluronik asit düzeyleri saptanmıştır. Primer biliyer sirozda serum hyaluronik asit düzeyleri ile karaciğer fibrozisi ve karaciğer fonksiyon testleri arasında belirgin korelasyon bildirilmiştir⁴⁰. Fulminan karaciğer yetmezliğinde de hyaluronik asit düzeyi yüksek bulunmuştur⁴¹. Serum hyaluronik asit düzeylerinin siroz gelişiminde arttığını ve serum bilirubin düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda hyaluronik asitin siroz tanısında önemli olduğu ve özellikle karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda fibrozis derecesini göstermekte non-invazif bir test olarak faydalı olduğu saptanmıştır¹⁴⁻²⁰.

Karaciğer fibrozisinin tedavisinde kolşisin denenmiş fakat etkin olduğu gösterilememiştir⁴².

2.2. SİROZUN SINIFLANDIRILMASI:

2.2.1. MORFOLOJİK SINIFLANDIRMA:

1- Mikronodüler Siroz: Çapları 3 mm'den küçük, kalın fibröz septa ile ayrılmış, uniform görünümde hepatik nodüllerle karakterizedir. Mikronodüller normal lobüler organizasyonu kaybetmiştir. Nadiren portal alanlar veya efferent venler içerirler. Tipik olarak tüm karaciğer tutulmuştur. Alkolizm, biliyer obstrüksiyon, venöz akım obstrüksiyonu, hemakromatozis, Hindistan çocukluk çağı sirozu bu grupta yer alır¹.

2- Makronodüler Siroz: Mikroskobik boyuttan 5 cm çapa kadar değişken olan boyuttaki nodüllerle karakterizedir. Nodüllerin çoğu 3 mm' den büyüktür. Portal alan ve efferent venler içerebilirler; ancak bunlar birbirleriyle anormal ilişki kurarlar. Nodüller birbirlerinden farklı çaplardaki irregüler septalarla ayrılmıştır. Çapı 2 cm'den daha büyük rejeneratif nodüllerin varlığı sirotik olayın uzun yıllardır devam ettiğinin göstergesi olabilir. Wilson sirozu, alfa-1 antitripsin eksikliği, kronik aktif hepatit bu gruptadır¹.

3- Mikst Siroz: Mikro ve makronodüller hemen hemen eşit miktarlarda olduğunda mikst tipten bahsedilir. Hakim olan yapı mikronodüler ise mikronodüler-mikst siroz; makronodüler ise makronodüler-mikst siroz diye tanımlanır^{1,27}.

Ayrıca zaman içinde mikronodüler siroz, makronodüler veya mikst tipe dönüşebilir⁴³.

2.2.2. ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA¹:

1- Genetik-Metabolik Nedenler:

Wilson hastalığı
Kistik fibrozis
Tirozinemi
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Galaktozemi
Hereditör fruktoz intoleransı
Gaucher hastalığı
Niemann-Pick hastalığı, tip C
Glikojen depo hastalığı, tip 3 ve 4
Hemokromatozis
Familiyal lenfositosis
Wolman hastalığı
Hindistan çocukluk çağı sirozu
Sistinozis
Safra asit biyosentez bozuklukları

2- Enfeksiyonlar:

Viral hepatitler
Kronik hepatit B ± delta
Kronik hepatit C
Rubella
Sitomegalovirus
Herpes simpleks virus
Asendan kolanjit

Neonatal sepsis

3- İnflamatuvar Hastalıklar:

Primer sklerozan kolanjit

Otoimmün hepatit

4- Biliyer Malformasyonlar:

Biliyer atrezi

Arteriohepatik displazi (Alagille sendromu)

Intrahepatik biliyer hipoplazi

Koledok kisti

Konjenital hepatik fibrozis

Intrahepatik kistik biliyer dilatasyon (Caroli hastalığı)

5- Vasküler Hastalıklar:

Budd-Chiari sendromu

Konjestif kalp yetmezliği/Kardiyak siroz

Konjestif perikardit

Veno oklüsif karaciğer hastalığı

Venokaval web

6- Toksik Nedenler:

Doğada bulunan (mantar)

Organik çözücüler

Hepatotoksik ilaçlar

7- Nutrisyonel Nedenler:

Hipervitaminoz A

Total parenteral beslenme

Malnütrisyon

8- İdiyopatik Hastalıklar:

Serebrohepatorenal sendrom (Zellweger sendromu)

Familyal intrahepatik kolestazis

Neonatal hepatit

2.2.3. HİSTOLOJİK SINIFLAMA:

1- Periportal (Biliyer) Siroz: Safra stazı, safra kanallarında azalma ve portal yolların içinde ve arasında artmış bağ dokusu ile karakterizedir. Lobüler yapı genellikle korunmuştur. Biliyer atrezi, kistik fibrozis, progressif familial intrahepatik kolestazis tip 1'li çocuklarda sıklıkla görülür.

2- Postnekrotik (İrregüler) Siroz: Kronik ve tekrarlayıcı karaciğer hücre yıkımı sonucu gelişir. Hepatositlerin arayüzlerinde ve portal yollarda oluşan "piecemeal" (güve yeniği) nekrozu ile karakterizedir. Köprüleşme nekrozu, hepatik lobüllerde kollaps ve değişik boyutlarda rejeneratif nodüller gelişebilir. Neonatal hepatit, viral B veya C hepatitine bağlı gelişen kronik aktif hepatit, otoimmün veya idiyopatik inflamasyon sonucu gelişebilir^{1,44}. Metildopa veya izoniyazid gibi kronik aktif hepatite yol açan ilaçlar da postnekrotik siroza neden olabilir⁴⁵.

3- Kardiyak Siroz: Sentrilobüler hepatik nekrozis sonucu gelişir. Konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı veya restriktif perikardit sonucu artmış sağ atriyal basınç hepatik ven basıncında artışa ve sentrilobüler bölgelerde kan akımının konjesyonuna yol açar. Nekroz santral venlerin arasında fibröz bant oluşmasına sebep olur. Budd-Chiari sendromu ve veno oklüsif hastalık kardiyak siroza yol açabilir^{1,44}.

İleri evre siroz vakalarının çoğunda spesifik bir histolojik patern olmadığından histolojik sınıflandırma klinikte bazen faydasız olabilir¹. Bununla beraber kronik hepatitlerde evreleme nekroinflamatuvar olayın ciddiyetinin bir ölçümü olarak değerlendirilir. Kronik hepatit için birçok evreleme sistemi tanımlanmışsa da "Knodell skoru" olarak da bilinen histolojik aktivite indeksi en yaygın kullanılanıdır⁴⁶.

Sirozun klinik bulguları karaciğer hasarı, fibrozis ve rejenerasyon arasındaki dengeye bağlıdır⁴⁷. Eğer nekroz rejenerasyonun önüne geçerse hepatoselüler yetmezliğin bulgu ve belirtileri belirgin olur. Fibrozis ve rejenerasyon nekrozun önüne geçerse portal hipertansiyon belirti ve bulguları karşımıza çıkar¹.

2.3. KLİNİK BULGULAR

Sirozun klinik bulguları hem karaciğer hastalığının sebebine hem de hepatoselüler yetmezlik ve fibrozisin seyrine bağlıdır. Birçok hasta rutin fizik muayeneler sırasında tesadüfen saptanan bulgularla karşımıza çıkar. Bu hastalarda siroz kompanse (latent) olarak adlandırılır. Çoğunlukla hasta sağlıklı görünür, ayrıntılı sorgulanmasında hastalık öyküsü alınamayabilir. Bazen karaciğer ve dalakta büyüme, hepatik transaminazlarda ve alkalin fosfataz değerlerinde hafif yükselme olabilir. Alfa 1 antitripsin eksikliğinde ve Wilson hastalığında uzun bir kompanse dönem görülürken, kompanse siroz vakalarının çoğunluğu kriptojeniktir¹.

Bazı vakalarda kronik karaciğer hastalığının saptanması ani ve dramatik olabilir. Eğer sirozun bulgu ve belirtileri ilerleyici ve belirginse dekompanse (aktif) siroz terimi kullanılır. Dekompense sirozda sarılık, hematemez, melena, asit, hepatosplenomegali saptanır. Hastalarda transaminazlarda artış, hipoalbuminemi ve PTZ'da uzama bulunur. Kompense ve dekompanse siroz ayrımı klinik ve laboratuvar bulgularının ağırlığına ve destek tedaviden alınan cevaba göre yapılabilir¹.

Siroz veya kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği, anoreksi, kas güçsüzlüğü, kolay yorulma, bulantı, kusma, malnütrisyon ve ateş gibi sistemik bulgular görülebilir^{1,47}. Sirozlu çocuklarda renk körlüğü de bildirilmiştir⁴⁸.

Cilt Bulguları: Sarılık; plazma, deri ve müköz membranların sararmasıdır. Karaciğer hastalığının ilk bulgusu olabilir. Serum bilirubin değerleri 2-3 mg/dl'ye ulaştığında sarılık belirir. Sarılık konjüge veya konjüge olmayan bilirubin artışını gösterir⁴⁹.

Palmar eritem; özellikle avuç içi tenar ve hipotenar bölgelerde vazodilatasyon ve artmış kan akımı sonucunda görülen eritemdir. Sirozun iyi bilinen bulgularından biri olmakla beraber kardiyak outputun arttığı diğer hastalıklarda da görülebilir^{1,49}.

Spider anjioma; deride ortada pulsatil arteriolden çevreye ince, eğri olarak uzanan venüllerle karakterizedir ve hepatik disfonksiyon nedeniyle dolaşımda artan vazoaktif maddeler sonucu gelişir^{1,47,49}.

Kaşıntı; kolestazis sonucu artmış safra asitlerine bağlı oluşur. Genel anlamda hiperbilirubinemi derecesini yansıtmaz^{49,50}.

Ksantoma; kolestazise bağlı artan kolesterolün (>500 mg/dl) dermis ve cilt altı dokularda birikmesi sonucunda oluşan kahverengi nodüllerdir. Genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde gelişir. Göz kapağında da ksantelazmaya neden olur⁴⁹. Bu bulgulara ek olarak hastalarda telenjiektazi, peteşi ve purpura da görülebilir⁵¹.

Solunum Sistemi Bulguları: Hastalarda portopulmoner şantlar, plevral şant, pulmoner hipertansiyon, plevral effüzyon, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve en önemlisi arteriyovenöz şant oluşumu görülebilir⁵². Hipoksemi; sirozlu çocukların %30'unda saptanır ve siyanoza yol açacak derecede şiddetli olabilir. Uzun süreli arteriyovenöz şantlara bağlı parmaklarda çomaklaşma meydana gelebilir^{53,54}.

Portal hipertansiyonun eşlik ettiği kronik karaciğer hastalarında; artmış alveolar-arteriyel parsiyel oksijen basıncı farkı olması ve iki boyutlu kontrastli ekokardiyografi ile intrapulmoner vasküler vazodilatasyon varlığının gösterilmesi durumunda hepatopulmoner sendromdan söz edilir. Bu durumda sistemik desatürasyona yol açan intrapulmoner sağdan sola şant söz konusudur. Patogenezi tam bilinmemekle beraber nitrik oksit ve endotelin 1 gibi dolaşımdaki vazoaktif maddeler sorumlu tutulmaktadır^{54,55}. Hastalardaki pulmoner değişiklikler mortalite ve morbiditeyi artırabilir ve karaciğer transplantasyonu gerektirecek kadar ağır seyredebilir⁵⁴.

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Karın muayenesinde distansiyon, kaput medusa, asit, büyük ve hassas veya küçük ve nodüler karaciğer, özellikle portal hipertansiyon varlığında splenomegali ve rektal varisler olabilir^{1,47}. Portal hipertansiyona bağlı olarak ösefageal ve gastrik varisler görülür, varislere bağlı hematemez sirozun ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

Daha nadir olarak, inferior mezenterik venöz kollateral sistemden portosistemik şanta bağlı oluşan hemoroidlerden kanama görülebilir¹.

Hastalarda gastroduodenal mukozada değişiklikler oluşabilir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda kronik gastrit ve peptik ülser hastalığı normal popülasyona göre daha sık görülmektedir²¹⁻²⁴. Peptik ülserler varis kanamalarından sonra ikinci sıradaki kanama nedeni olarak da karşımıza çıkar. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu da siroz hastalarında sık görülmekte ve peptik ülserlerin en sık sebebi olarak saptanmaktadır^{21-24,56}. Ayrıca mukozal prostaglandin seviyelerinde ve bikarbonat sekresyonunda azalma, mukus sekresyonunda bozulma da peptik ülser riskini arttıran diğer faktörlerdir^{21,22}. Siroz hastalarında siroz olmayanlara göre peptik ülserlerin kanama insidansında da artma saptanmıştır²¹. Bu nedenle hastalarda peptik ülser ve komplikasyonlarının önlenmesi için *H. pylori* eradikasyonu giderek önem kazanmaktadır. Üçlü tedavi rejimleriyle *H. pylori* eradikasyonunun sağlanabileceği gösterilmiştir²².

Sirozlu hastalardaki *H. pylori* prevalansının kontrol hastalarındakine benzer olduğu bulunmuş ve karaciğer harabiyetinin derecesi ile prevalansın değişmediği gösterilmiştir^{22,57,58}. Aynı zamanda hastalarda *H. pylori*'nin saptanmasında serolojik metodların güvenilir olmadığı ve üre nefes testi, histoloji, hızlı üreaz testi ve kültür gibi invazif testlerin tanıda daha değerli ve doğru sonuçlar verdiği saptanmıştır^{22,24}.

Üreaz pozitif bir bakteri olarak amonyak üreten *H. pylori* enfeksiyonu ve hepatik ensefalopati ilişkisini araştıran çalışmalarda hiperamonemi patogenezinde *H. pylori* enfeksiyonunun rolü konusunda farklı görüşler vardır⁵⁹⁻⁶².

Siroz hastalarında gastrik kanser insidansında da artma saptanmış ve bunda *H. pylori* enfeksiyonu ile konjestif gastropatinin rolü olabileceği düşünülmüştür²². Çocukluk çağında siroz hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı ve etkileri konusunda yapılmış çalışmalarda nadirdir^{25,26}.

Portal hipertansiyon varlığında histolojik olarak mukozal kapiller ve venüllerde ektazi ve submukozal venöz dilatasyonla karakterize portal

hipertansif gastropati (PHG, konjestif gastropati) de görülebilir⁶³. Patogenezi tam olarak bilinmese de gastrik nitrik oksit, prostaglandin, tümör nekrozis faktör alfa regülasyonu ve epidermal büyüme faktörünün yapımı rol alabilir⁶⁴. Tanısı endoskopik olarak konulan PHG'nin, endoskopik görünümüne göre hafif veya ağır formları tanımlanmıştır⁶³⁻⁶⁵.

Muhtemelen asit ve hepatosplenomegali nedeniyle artmış intraabdominal basınca bağlı olarak, sirozlu hastalarda gastroöfageal reflü de görülür. Malabsorbsiyon, safra asit bozukluğu veya malnutrisyona bağlı ishal, kronik karaciğer hastalığının sıklıkla görülen bulgularından biridir^{1,47}.

Safra kesesi taşlarının görülme prevalansı 2-3 kat artmıştır. Taşların büyük çoğunluğu da pigment tipindedir. Safra taşı prevalansının yüksek olması; hipersplenizm ve hemolize bağlı olarak safrada indirek bilirubin artması, kolesterol sekresyonunda azalma, safra asiti havuzunda azalma, apolipoprotein (apo) A1 ve apo A2 sekresyonunda azalma gibi metabolik değişikliklere bağlanmaktadır^{66,67}.

Hematolojik ve İmmünolojik Sistem Bulguları: Sirozla ilgili hematolojik değişiklikler arasında anemi ve koagülopati sayılabilir. Anemi orta derece ağırlıktadır ve etiyolojisi multifaktöryeldir. Gastrointestinal sistemden peptik ülser veya öfageal varislere bağlı olan kan kaybı, hipersplenizme bağlı hemoliz, malabsorbsiyona bağlı demir ve folik asit eksikliği, malabsorbsiyon ve anoreksiye bağlı malnutrisyon, sodyum ve su retansiyonuna bağlı kırmızı küre hacmindeki dilüsyon sebepler arasındadır. Viral hepatitlerin yarattığı kemik iliği baskılanması da anemi sebebi olabilir⁶⁸. Kimber ve arkadaşları kronik karaciğer hastalarında %25 oranında demir eksikliği anemisi saptamışlardır⁶⁹. Demir eksikliği anemisinin saptanmasında serum ferritin düzeyi de faydalıdır⁷⁰.

Koagülopati de multifaktöryel olarak gelişir ve sirozlu hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli faktörlerden biridir. Hemostaz; koagülasyon, fibrinolizis ve koagülasyonun inhibisyonu arasındaki karmaşık bir dengeyle sağlanır ve karaciğer bu dengeyi sağlamada önemli bir rol alır. Faktör VIII dışındaki tüm kanama faktörlerinin primer yapım yeri; antitrombin

III, alfa 2 makroglobulin, protein C ve S gibi koagülasyon inhibitörlerinin ve alfa 1 antitripsin gibi fibrinoliz inhibitörlerinin sentez yeri karaciğerdir. Fibrin yıkım ürünlerinin ve pıhtılaşma faktörlerinin yıkım ve uzaklaştırılmaları da karaciğerin retiküloendotelyal hücrelerinde gerçekleşir. Bu nedenlerle kronik karaciğer hastalıklarında hemostaz dengesi bozulmuştur^{71,72}.

Hastalarda K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin yapımı belirgin olarak azalmıştır. Özellikle faktör VII ve V prognostik olarak önemlidir ve protrombin zamanında uzamayla kendilerini gösterirler. Sirozdaki bu faktör eksiklikleri K vitaminine cevap vermez. Hastalarda hipersplenizm, otoimmün hepatitte dolaşımdaki antitrombosit antikolar, viral hepatitlere bağlı kemik iliği baskılanması, düşük serum trombopoeitin seviyeleri ve “dissemine intravasküler koagülasyon” (DIC) seyrinde olan tüketime bağlı trombositopeni ve trombosit fonksiyonlarında bozulma görülebilir^{68,71,72}. Sirozda pıhtılaşma faktörlerinin hem yapım hem de yıkım işlevi bozulduğundan DIC'e eğilim artmıştır. Siroz koagülopatisinin DIC'ten ayrımında faktör VIII düzeyi yardımcıdır. DIC'li hastalarda faktör VIII seviyesi düşerken, sirozda normal veya yüksektir⁵⁸. Malnütrisyon ve malabsorsiyona bağlı K vitamini eksikliği de koagülopatiyi artırıcı bir diğer etkidir^{71,72}.

Siroz hastalarında retiküloendotelyal fagositer aktivite⁷³, opsonizasyon^{74,75}, serum kemoatraktan aktivite⁷⁶, serum kompleman seviyesi^{75,77} ve kan monosit proliferatif aktivitede anormallikler söz konusudur⁷⁵. İmmun fonksiyonlardaki bu bozukluklar hastalarda bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Özellikle pnömoni ve spontan bakteriyel peritonitte (SBP); ayrıca bakteriyemi ve infektif endokardit insidansında artma görülür⁷⁵. En sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar arasında üriner sistem enfeksiyonları (%12-29), SBP (%7-23), solunum sistemi enfeksiyonları (%6-10) ve primer bakteriyemi (%4-11) sayılabilir^{47,78}.

Endokrinolojik Sistem: Sirozdaki endokrinolojik bulgular hormonların karaciğerde metabolize veya konjüge edilmesindeki yetersizlik sebebiyle karşımıza çıkabilir. Diabetes mellitus, hiponatremi ile seyreden uygunsuz ADH salınımı, jinekomasti ve aksiller kıllanmada azalma ile giden

feminizasyon görülebilir^{47,79}. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda gecikmiş puberte siktir⁴⁷.

Dolaşım Sistemi Bulguları: Sirozda sistemik vasküler dirençte, pulmoner vasküler dirençte ve hepatik kan akımındaki değişiklik nedeniyle kalp hızında ve kardiyak outputta artma vardır. Bu da hastalarda “flushing”e (kızarma) yol açar. Azalmış sistemik vasküler dirençle beraber hastalarda, normalin alt sınırında veya azalmış arteriyel kan basıncı görülür⁸⁰.

Nörolojik Sistem Bulguları: Hastalarda hipersomnia, uyku paterninin değişmesi, konuşmada yavaşlama, spontan hareketlerde azalma ve hatta komaya kadar giden bilinç değişikliği görülebilir. İrritabilite, kooperasyon güçlüğü, çocuklaşma gibi kişilik değişiklikleri saptanabilir. Santral sinir sistemi disfonksiyonunun en karakteristik bulgusu hastanın kollarının uzatılıp bilekleri hiperfleksiyona getirildiğinde gözlenen “flapping tremor” olan astreriksistir. Dinlenme anında olmayan tremor istemli hareket sırasında ortaya çıkar. Derin tendon refleksi encefalopatinin erken evrelerinde artmışken, ilerleyen evrelerde kaslar flask haline gelir ve derin tendon refleksi alınamaz. Hiperventilasyon kötü prognozun göstergesidir¹.

Renal Bulgular: Hepatik ve renal disfonksiyon arasında yakın ilişki vardır. Sistemik hastalıklar veya toksinler karaciğer veya böbreklere birlikte zarar verebilir veya birindeki bozukluk diğerini etkileyebilir. Hepatobiliyer hastalıklar böbrekteki sodyum-su dengesini ve potasyum mekanizmasını etkiler. Asit oluşumunda da böbreklerin uygunsuz sodyum tutulumunun rolü vardır. Renal akımdaki azalma azotemi, oligüri, dilüsyonel hiponatremi meydana getirmektedir. Karaciğerin parankim bozukluklarında ise glomerüler ve tübüler değişiklikler ortaya çıkmaktadır⁴⁹. Bozulmuş hepatik klerense bağlı immün komplekslerin böbreklerde birikmesiyle hepatik immünglobulin A nefropatisi, hepatik glomerulosklerozis, membranoproliferatif glomerülonefrit ve membranöz nefropati görülebilir⁸¹. Terminal dönemdeki sirozlu hastalarda

böbreklerin fonksiyonel bozukluğu sonucu hepatorenal sendrom ortaya çıkabilir⁴⁹.

Kemik Metabolizmasındaki Bozukluklar: Kronik karaciğer hastalıklarında osteopeni ve osteoporoz sıklıkla rastlanmaktadır ancak sirozlu hastalarda osteopeninin prevalansı ve etyolojisi kesin bilinmemektedir. Erişkinlerde yapılmış çalışmalarda %9-60 arasında değişen oranda osteopeni saptanmıştır^{82,83}. Çocukluk çağında yapılan çalışmalar nadir olup; osteopeninin iki yaşın altındaki çocuklarda, yüksek bilirubin düzeyi olanlarda, biliyer atrezi, progressif familial intrahepatik kolestazis gibi kolestatik hastalıklarda ağır seyrettiği bildirilmiştir².

Vitamin D ve paratiroid hormon metabolizmasındaki dengenin bozulması, osteokalsin sentezinin azalması ve sirozun kendisi önemli patojenik faktörler olarak düşünülmektedir. Özellikle ağır kolestatik hastalığı olan çocuklarda Vitamin D'nin ve kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde ve serum 25-hidroksivitamin D seviyelerinde azalma görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda osteopeni ile düşük kalsiyum ve vitamin D düzeyleri veya paratiroid disfonksiyonu arasında tam bir korelasyon gösterilememiştir⁸⁴. Özellikle kolestatik hastalığı olan çocuklarda hipomagnezemi de osteopeni ile ilgili bulunmuştur^{84,85}.

Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenen bir kemik matriks proteindir ve hidroksiapatit kristallerinin büyümesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Vitamin K koagülasyon faktörlerini aktive ettiği gibi osteokalsin üzerinde de benzer etkiye sahiptir. Hastalardaki düşük vitamin K ve yüksek glutamik-osteokalsin seviyelerinin osteoporozla ilgisi olduğu düşünülmekle beraber kesin ilişki saptanamamıştır⁸⁶. Etki mekanizması bilinmemekle beraber vitamin K tedavisinin kemik kaybını önlediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur^{84,86}.

Sirozlu hastalarda görülen hipogonadizm de osteoporoz için bir risk faktörü oluşturmaktadır⁸⁴.

Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sirozun kendisinin osteoporoz için risk faktörü olduğu da bilinmektedir^{87,88}. Sirozu ve osteoporozu olan

hastalarda hem osteoblast proliferasyonunu stimüle eden “insulin-like growth faktör” düzeyleri, hem de osteoklast aktivitesini düzenleyen osteoprotegerin düzeyleri düşük bulunmuştur⁸⁴.

Nedeninden bağımsız olarak ağır osteopeni, kırıkların oluşması için bir risk faktörüdür. Bu da kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran bir diğer etkidir⁸⁴.

2.4. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Karaciğer disfonksiyonu ve siroz şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde karaciğer hastalığının hem sebebi hem de evresinin belirlenebilmesine odaklanılmalıdır.

İlk planda yapılacak rutin testlerden hepatik transaminazlar; aspartat ve alanin aminotransferaz (AST ve ALT); hepatoselüler hasarın sensitif göstergeleridir⁸⁹. Hepatoselüler nekroz olduğunda hepatositlerden dolaşıma salınırlar. ALT seviyesi AST'ye oranla karaciğer hasarı için daha özgün olarak değerlendirilir. Genelde aminotransferazlar özgün bir tanı koymada bilgi vermezler, en çok hastanın klinik monitorizasyonunda önemlidirler⁹⁰.

AST/ALT oranı asetaminofen hepatotoksitesisi⁹¹, akut viral hepatit⁹², karaciğerin yağlı infiltrasyonu⁹³ ve kronik hepatitte⁹⁴ karaciğer fibrozisini ve siroz gelişimini belirlemek için kullanılmıştır. Kronik Hepatit C'li hastalarda AST/ALT oranının 1 ve üzerinde olmasının siroz tanısındaki pozitif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur⁹⁵⁻⁹⁹. Bu oranın siroz gelişimini tahmin etmek için faydalı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır^{93,100}. Giannini ve arkadaşları da¹⁰¹ düşük maliyetli ve kolaylıkla uygulanabilen bir test olarak AST/ALT oranının fibrozisin derecesini göstermede faydalı olabileceğini bulmuşlardır. Viral kaynaklı sirozlarda AST/ALT oranının prognostik değeri olduğu da gösterilmiştir¹⁰².

Karaciğer hastalığı olan bir çocuğun değerlendirilmesinde rutin testlerden sonra yapılacak tanısal testler şöyle sıralanabilir¹:

Enfeksiyon hastalıkları için Hepatit virusleri (B, C, Delta), sitomegalovirüs ve Ebstein-Barr virüsü için serolojik tetkikleri yapılmalıdır. Gereken klinik durumlarda kan veya karaciğer doku kültürü alınabilir^{1,47}.

Metabolik karaciğer hastalığına yönelik alfa1-antitripsin düzeyi, açlık kan şekeri, idrarda redükten madde, serum ve idrar aminoasitleri, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin, ter testi yapılmalıdır. Wilson hastalığı için serum bakır, serum seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır tayini ve Kayser-Fleischer halkası için göz muayenesi yapılmalıdır. Otoimmün inflamatuvar hastalığın değerlendirilmesinde otoimmün belirleyiciler taranmalıdır^{1,47}.

Abdominal ultrasonografi ile safra taşları, koledok kisti, Caroli hastalığı saptanabilir. Anatomik yapı, karaciğer ve dalak boyutu, safra yolları, karaciğer parankimi, hepatik arteriyel ve venöz sistem kan akımı, asit varlığı değerlendirilebilir^{1,47,103}. Portal hipertansiyon varlığında abdominal ve Doppler ultrasonografi ile karaciğer parankiminde değişiklik, splenomegali, asit, portosistemik şantlar, hepatik venler ve vena cava inferiordaki tıkanıklıklar saptanabilir. Doppler ultrasonografide portal hipertansiyon ilerledikçe portal vendeki akımın monofazik hale gelmesi ve hepatofugal olması görülebilir. Özellikle çocuklarda gastroözefageal varisler ve paraumblikal ven sık görülen portosistemik kollaterallerdir¹⁰³. Hepatobiliyer sistemin değerlendirilmesinde hepatik sintigrafi de yararlıdır⁴⁷.

Siroz tanısının doğrulanmasında histolojik kanıt gerekmektedir. Biyopsi klinik bulgular ışığında siroz düşünüldüğünde tanıyı doğrulamak için veya kronik karaciğer hastalığının sebebi bulunamadığı durumlarda yapılabilir⁴⁷. Açık veya laparoskopik biyopsilerin sirozu saptamadaki hassasiyetinin kör yapılan perkütan karaciğer biyopsilerine göre daha fazla olduğu bulunmuştur¹⁰⁴. Biyopsi yapılamayan durumlarda hastalara klinik, laboratuvar ve/veya sonografik bulgularla tanı konabilir.

2.4.1. Prognozu Belirlemek İçin Kullanılan Sınıflamalar:

Hepatik sentetik kapasiteyi gösteren araştırmalar survivalin daha iyi göstergeleridir. Hipoalbuminemi ve pıhtılaşma faktörlerinde bozukluk

karaciğer yetmezliği ile ilgilidir ve hasarlanmış hepatositler tarafından bu proteinlerin yapımındaki azalmanın bunların eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir. Karaciğer hastalıkları sıklıkla malabsorbsiyonla birlikte ve bu da hypoalbuminemiye yol açabilecek bir diğer faktördür¹⁰⁵.

Kısa yarı ömürleri nedeniyle serum pıhtılaşma faktörleri özellikle akut durumlarda karaciğer fonksiyonlarını belirlemek için kullanılmışlardır. K vitamini cevap vermeyen protrombin zamanındaki uzamanın karaciğerin sentez kapasitesindeki azalmayı ve dekompanse hepatoselüler hastalığı gösterdiği düşünülür⁴⁷. Altı saat gibi kısa bir yarı ömrü olduğu için akut karaciğer yetmezliğinde Faktör VII prognostik amaçlı kullanılmıştır. Çok düşük Faktör VII seviyeleri (<%8) kötü survival ile ilişkili bulunurken¹⁰⁶, normalin %50'sinden daha az olan faktör V seviyelerinin spontan kanama ve kötü prognozla ilgili olduğu da gösterilmiştir¹⁰⁷. Ancak çalışmaların çoğunluğu ileri evre veya fulminan karaciğer hastalığında yapılmıştır. Koagülasyon faktörlerinin erken evre karaciğer hastalığındaki prognostik değeri ise bilinmemektedir¹.

Sirotik hastalardaki prognozu, kısa ve uzun dönemdeki survivalı tahmin etmek için birçok biyokimyasal ve klinik parametre önerilmiştir. Otuz yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmış olmasına rağmen Pugh ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş Child-Turcotte sınıflaması hala sirotik hastaların değerlendirilmesinde en çok kullanılan sınıflamadır¹⁰⁸ (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Child-Pugh Sınıflaması¹⁰⁸

| KLİNİK ve BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER | PUAN | | |
|-------------------------------------|------|---------|--------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Ensefalopati (evresi) | yok | 1 ve 2 | 3 ve 4 |
| Asit | yok | hafif | orta |
| Bilirubin (mg/dl) | 1-2 | 2-3 | >3 |
| Albumin (g/dl) | >3.5 | 2.8-3.5 | <2.8 |
| Protrombin zamanındaki uzama (sn) | 1-4 | 4-6 | >6 |
| Primer biliyer siroz için bilirubin | 1-4 | 4-10 | >10 |

Toplam skoru 0-5, 6 arasında olanlar Child-Pugh sınıf A (iyi prognoz); 7, 8 ve 9 olanlar Child-Pugh sınıf B (orta prognoz); 10-15 arasında ise Child-Pugh sınıf C (kötü prognoz) olarak sınıflandırılırlar¹⁰⁸.

Malatack ve arkadaşları¹⁰⁹ da sirozlu çocuklarda prognozu değerlendirmek için bir model geliştirmişlerdir. Yüksek orantısal risk gösteren değişkenler olarak serum kolesterol düzeyi, 20 saniyenin üzerindeki parsiyel tromboplastin zamanı, indirek bilirubin seviyesi, pozitif asit hikayesini saptamışlardır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Malatack Sınıflaması¹⁰⁹

| PUAN | DEĞİŞKEN |
|------|--|
| +15 | Kolesterol <100 mg/dl ise |
| +15 | Pozitif asit hikayesi varsa |
| +13 | İndirek bilirubin >6 mg/dl ise |
| +11 | İndirek bilirubin 3-6 mg/dl ise |
| +10 | Parsiyel tromboplastin zamanı >20 sn ise |

Toplam skor 0-28 arasındaysa düşük risk (6 ay içinde ölüm riski %25'in altında); skor 28-39 arasındaysa orta risk (6 ay içinde ölüm riski %25-75 arasında) ve skor 39'dan fazlaysa yüksek risk grubu (6 ay içinde ölüm riski %75'in üstünde) olarak belirlenmiştir.

2.5. SİROZUN KOMPLİKASYONLARI ve TAKİBİ

Birçok hastada erken tanıyla sirozun komplikasyonları önlenebilir, geciktirilebilir veya düzeltilebilir. Kompanze safhada bile olsa sirozlu hastalar hekimleri tarafından dikkatle ve titizlikle takip edilmelidirler. İleri evre karaciğer hastalarında asit, kanama, enfeksiyon ve ensefalopati gibi ciddi ve hayatı tehdit edici ikincil komplikasyonlar görülebilir¹.

2.5.1. Portal Hipertansiyon:

Portal hipertansiyon, portal kan basıncının 10-12 mmHg üzerine çıkması olarak tanımlanır. Sirozun en sık gözlenen komplikasyonudur. Varis kanamaları, asit, portosistemik ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi diğer komplikasyonlardan da sorumludur^{110,111}.

Portal hipertansiyon portal dirençte ve portal kan akımında artma sonucunda ortaya çıkar. Sirozda karaciğer yapısı fibrozis ve rejeneratif nodüller sonucu bozulmuştur. Bu da intrahepatik vasküler yapıda bozulmaya ve vasküler dirençte artmaya yol açar^{110,111}. Bunun yanında vazodilatatör (nitrik oksit gibi) ve vazokonstriktör maddelerin (endotelin gibi) arasındaki dengesizlik nedeniyle intrahepatik vasküler tonüste de artma söz konusudur¹¹². Ayrıca mezenterik arteriyoller vazodilatasyon da portal venöz kan akımındaki artışa katkıda bulunur^{110,111}.

Varisler portal hipertansiyonun en sık görülen bulgusudur. Kompanze siroz tanısı alan hastaların %40'ında, dekompanze siroz tanısı alan hastaların ise %60'ında varisler görülür. Kompanze siroz tanısı alan hastaların %25'inde 10 yıl içinde varis kanamaları ortaya çıkar¹¹¹. Geniş serilerde çocukların üçte ikisinin ösefageal varis kanamasına bağlı hematemez veya melena ile başvurduğu saptanmıştır. Aynı zamanda PHG veya gastrik, stromal, rektal varislerden kanamayla da gelebilirler. Kanama sırasında bu çocukların neredeyse tamamında splenomegali vardır. Kanama ve splenomegaliyle gelen çocuklarda aksi ispatlanana kadar mutlaka portal hipertansiyon düşünülmelidir^{1,47}. İkinci en sık gözlenen bulgu ise splenomegalidir. Hastalar hipersplenizm bulgularıyla karşımıza gelebilir. Karın muayenesinde kollaterallere bağlı genişlemiş damarlar, kaput meduza görülebilir^{1,47}.

Portal hipertansiyon tanısında en yararlı yöntem abdominal Doppler ultrasonografidir. Karaciğer boyutu, ekojenitesi, asit varlığı ve dalak boyutu değerlendirilebilir. Ancak dalak boyutunun portal basınçla direk ilişkili olmadığı bulunmuştur. Doppler ultrasonografi portosistemik şantları ve ilgili kollateral damarları; splenik ve portal ven akımındaki değişiklikleri ve ösefageal varislerin varlığını gösterebilir¹⁰³. Ösefageal varislerin varlığı

endoskopik değerlendirmeye de saptanabilir. Selektif anjiyografi, splenoportografi de tanıda yardımcı olabilecek yöntemlerdir¹.

Varis kanamalarının tedavisinde primer profilaksi (hiç kanamamış hastada kanamanın önlenmesi), aktif kanamanın kontrolü ve sekonder profilaksi (kanamanın tekrarlamasının önlenmesi) üzerinde durulmalıdır^{110,111,113}. Tedavide endoskopik skleroterapi akut kanamalarda ve kanama durdurulduktan sonra rekürrensin önlenmesi için kullanılabilirdiği gibi, hiç kanamamış varisli hastalarda profilaktik olarak da uygulanabilir^{110,111,113,114}. Bu yöntemle varisin içine veya çevresine sklerozan madde enjekte edilirken, son dönemlerde varisin bir bant atılarak ligasyonu, komplikasyonlarının skleroterapiye oranla daha az olması nedeniyle tercih edilmeye başlanmıştır¹¹⁵. Skleroterapi komplikasyonları arasında ösefagus ülserleri, yanıkları ve pnömoni, akut respiratuar distres sendromu gibi solunum sistemi sorunları sayılabilir^{110,111,114}. Aynı zamanda akut kanamaların kontrolü için vazopressin, terlipressin, somatostatin ve oktreotid gibi vazoaktif ilaçların kullanımının da faydalı olduğu bulunmuştur^{110,111,116}.

Kanama profilaksisi için bir diğer yöntem beta adrenerjik blokörlerdir. Splanknik sahada portal basıncı düşürerek, kalp hızını, dolayısıyla kardiyak outputu ve portal perfüzyonu azaltarak etki gösterirler. En sık kullanılan propranolol olup, kalp hızını %25 oranında düşürdüğünde etkili olmaktadır. Ancak kalp bloğu olan veya astımlı kişilerde kullanılamaz. Hem kanama geçirmiş hem de geçirmemiş çocuklarda kanama insidansını ve mortaliteyi azaltmaktadır. Beta blokör tedavisinin aynı zamanda portal hipertansiyon gelişmesini önleyici veya geciktirici olduğu düşünülmektedir. Kanama sırasında vital bulguları değiştireceğinden ilacı kesmek gerekmektedir^{110,111,113,117}. Varis kanamalarının primer profilaksisinde ve kanamaların tekrarlanmasının önlenmesinde endoskopik skleroterapi veya bant ligasyonu ve birlikte beta blokör kullanımı en iyi seçenek gibi görülmektedir.

Portosistemik şant operasyonu portal hipertansiyona bağlı kanamaların engellenmesinde bir diğer yöntemdir, ancak şantın tıkanması ve hepatik ensefalopati gibi ciddi riskleri vardır. Splenektomiyle beraber yapıldığında

sepsis riskini artırır ve daha sonra yapılabilecek karaciğer transplantasyonunu teknik olarak güç hale getirir^{110,111}.

Diğer tedavilere dirençli tekrarlayan varis kanamalarında transjüğüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) denenebilir. Şantta stenoz ve oklüzyon sık görülen komplikasyonlardır, ayrıca hepatik ensefalopati riskini arttırabilir. Karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastalarda zaman kazandırabilir¹¹⁸⁻¹²⁰.

2.5.2. Asit:

Sirozun sık görülen komplikasyonlarındanıdır. Hastalığın ileri evrelerinde ağır portal hipertansiyon ve hepatik yetmezlik geliştiğinde gözlenir¹²¹. Kompanze sirozlu vakalarda 5 yıllık kümülatif asit oluşma hızı %30'dur¹²². Asit oluşumu kötü prognozla ilişkilidir (3 yıl içinde %50'ye varan mortalite hızı) ve karaciğer transplantasyonu endikasyonlarından biridir^{121,123,124}.

Asit oluşumunda iki önemli faktör portal hipertansiyon ve plazma onkotik basıncı olup bunları kontrol eden çeşitli mekanizmalar vardır. Asitli hastalarda anormal sodyum retansiyonu görülmektedir¹²¹⁻¹²³.

Asit oluşumu için öne sürülen üç hipotez vardır:

1- Yetersiz dolum: Esas olan hepatik sinüzoidal basınçtaki artıştır. Buna bağlı portal venöz basınçta ve splanknik hacimde artma ve sonuçta sistemik vasküler dirençte ve efektif plazma hacminde azalma olur. Plazma hacmindeki düşüşe yanıt olarak renin, aldosteron, norepinefrin ve arjinin-vazopressin aktive olup, sodyum ve su birikimi ile asit oluşur. Sinüzoidal basınçtaki artış aynı zamanda direk abdominal kaviteye giren splanknik lenf sıvısı yapımını da artırır^{121,123}.

2- Artmış akım: Bu teoriye göre asit oluşumunun primer nedeni sodyum retansiyonu ve buna bağlı plazma hacminde ve kardiyak outputta artma, periferel vasküler dirençte azalmadır. Tetikleyici olay bilinmemekle beraber sodyum retansiyonundan hepatorenal refleks sorumlu tutulmaktadır^{121,123}.

3- Periferel arteriyel vazodilatasyon: İlerlemiş siroz hastalarında sodyum ve su tutulumu olduğunda düşük arteriyel kan basıncı ve artmış

kardiyak outputla beraber periferal vazodilatasyon olduğunu gösterilmiştir. Periferal arteriyel vazodilatasyonun asit oluşumunu başlatan etken olduğunu düşünölmüştür^{121,123}.

Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak asitle beraber periferal ödem daha az görülür. Çocuklarda asit oluşumunun ilk göstergesi kilo alımı olabilir. Sıvı birikimi arttığında abdominal distansiyon gözle bile farkedilir. İntraabdominal organlar ballote edilebilirken gergin asit varlığında organlar ballote edilemeyebilir. Gergin asit sıvısına bağlı inferior vena cavada fonksiyonel blokaj sonucu distandü karın venleri görölebilir. Yine gergin asite bağlı umblikal, femoral, inguinal herniler ve abdominal strialar oluşabilir. Plevral effüzyon ve daha büyük çocuklarda hipoproteinemi varlığında ödem görölebilir¹.

Asitin tedavi edilmesi survivalda belirgin farklılık oluşturmasa da hastalarda hem hayat kalitesinin artmasına yol açar hem de spontan bakteriyel peritonit gibi komplikasyonların gelişmesine engel olur¹¹⁰. Tedavide erişkinlerden farklı olarak çeşitli zorluklar vardır. Su ve tuz kısıtlamasının asit oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Ancak çocuklarda su ve tuz alımında kısıtlama yeterli kalori alımını engellemeyecek şekilde yapılmalıdır. Sirozlu hastalarda sodyum değerleri 120 mEq/l'tnin altına düşmedikçe sıvı kısıtlaması gerekmez¹²⁵. Gergin asiti olanlar veya dispne, karın ağrısı veya hareket kısıtlılığına yol açan asit tedavi edilmelidir. Yeni oluşan veya aniden artış gösteren asit ve açıklanamayan ateş durumlarında tanısal parasentez yapılması gerekir¹.

Gergin ve fazla miktarda asiti olanlarda renal kan akımını artırarak diürez sağlayacağı için yatak istirahati gerektiği belirtilse de kontrollü bazı çalışmalarda bunun etkinliği kanıtlanmamıştır^{121,123}. Hastalarda ağırlık, karın çevresi ve günlük alınan çıkarılan sıvı miktarı yakından takip edilmelidir.

Yatak istirahati ve sodyum kısıtlamasına yanıt alınamayan durumlarda diüretikler kullanılabilir. Çocuklarda tiazidler, aldosteron antagonistleri (spironolakton) ve loop diüretikleri (furosemid) tercih edilir. Loop diüretikleri ve tiazidler güçlü natriüretik etkiye sahip, ancak potasyum kaybına da yol açan ilaçlar olduğundan, potasyumu koruyan aldosteron antagonistleri ilk

tercih edilen ilaçtır. Diüretik tedavinin amacı, günde 10 ml/kg kadar negatif sıvı dengesini sağlamaktır. Bundan daha hızlı diürez olursa, intravasküler volüm azalması sonucu glomerüler filtrasyon hızında azalma ve hipotansiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca diüretik kullanımı portal sistemik ensefalopati riskini artırmaktadır¹²⁵.

Spiranolakton dozu büyük çocuk ve adölesanlarda 100-200 mg/gün başlanıp; 3-4 günde bir artırılarak 600 mg'a kadar çıkartılabilmektedir. Küçük çocuklarda ise 1 mg/kg/gün ile başlayıp; 6 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Hasta hiperkalemi ve deri döküntüleri açısından yakından takip edilmelidir. Bu dozlarda spiranolakton %50-90 hastada yeterli diürezi sağlamaktadır¹²⁵. Spironolaktone yanıt yetersizse tedaviye 1-2 mg/kg/gün furosemid eklenebilir. Doz küçük çocuklarda 6 mg/kg, büyüklerde ise 240 mg/güne çıkılabilir. Ancak hipokalemi, metabolik alkaloz, nefrokalsinozis ve ototoksisite açısından hasta yakından izlenmelidir. Tiazid diüretikleri, spironolakton ve/veya furosemid ile başarılı diürez sağlanmış hastalarda idame tedavisi için kullanılabilir. Serum albumin düzeyi 3 mg/ dl'nin altında olan hastalarda intravenöz albumin verilmesi diüretiklere olan yanıtı artırmaktadır¹.

Aşırı tuz kısıtlaması, spironolakton ve furosemid gibi diüretiklerin maksimum dozda kullanımına rağmen belirgin asiti devam eden veya diüretiklerin yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda "medikal tedaviye refrakter asit" tanımı kullanılabilir^{121,122,124}. Bu durumda boşaltıcı parasentez uygulanabilir. Boşaltılabilecek miktar 100 ml/kg (maksimum 5 litre) olup, boşaltılan her litre asit sıvısına karşı 6-8 gr albumin verilmelidir. Dekstran-70, dekstran-40 gibi volüm genişleticilerin kullanıldığı çalışmalar da vardır¹¹⁰. Refrakter asit varlığında transjüğüler intrahepatik portasistemik şant (TIPS) (hepatik venler ve portal venöz sistem arasında cerrahi olmayan intrahepatik fistül) ve peritoneovenöz şantlar uygulanabilir^{121,122,124}. Kısa dönemde faydaları görülmüşken uzun süreli etkisi kanıtlanmamıştır. Karaciğer transplantasyonu da bir tedavi seçeneği olarak akıldan çıkarılmamalıdır^{122,125}.

2.5.3. Spontan Bakteriyel Peritonit:

Barsak perforasyonu veya intraabdominal abse gibi ikincil bir kaynak olmadan meydana gelen asit enfeksiyonudur. Hastanede yatan sirozlu hastaların %10-30'unda görülebilir. İlk tanımlandığında %90'nın üzerinde görülen mortalite oranları erken tanı, uygun ve yeterli antibiyotik tedavisiyle %20'ye kadar düşmüştür¹²⁶. Bir yıl içinde SBP'in kümülatif rekürrens hızı %70'lere varabilir^{122,126,127}. Tanı bir enfeksiyon odağı olmaksızın asit sıvı kültürünün pozitif olmasına dayanır¹²⁶.

Genel olarak SBP'in asiti olan hastalarda geçici bakteriyemi zemininde geliştiği düşünülmektedir. Ağır karaciğer hastalığı olanlar immünolojik fonksiyonlarındaki değişiklikler nedeniyle daha sık ve uzun süreli bakteriyemiye maruz kalırlar^{73,126}. Portosistemik şant da bakteriyemiye uzatan bir diğer etkidir. Asit mayisinde protein içeriği¹²⁸ ve C₃ seviyesi düşük olan çocuklarda SBP'e yatkınlık bulunmuştur^{126,129,130}. Gastrointestinal sistem kanaması, idrar yolu enfeksiyonları, intravasküler kateterler ve tekrarlanan büyük hacimli parasentezler SBP gelişimi için diğer risk faktörleridir¹²⁶.

SBP çoğunlukla monomikrobiyaldir. Birçok SBP atağında etken normalde barsak florasında bulunan bakterilerdir. Aynı zamanda üriner sistem ve akciğerler de kaynak olabilir¹²⁶. Etkenlerin arasında Gram negatif bakteriler özellikle *Escherichia coli* (%50), *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecalis* sayılabilir^{126,131}. İkinci sıklıkla görülen Gram pozitif bakteriler arasında *Streptokok* tipleri ilk sırayı almaktadır (%20). *Listeria monocytogenes* ve *mycobacterium* gibi diğer bakteriler de izole edilmiştir. Ayrıca SBP'li 12 çocuğun 9'unda streptococcus pneumonia izole edilmiştir¹²⁹. *Hemophilus influenza* ve *Neisseria meningitides* de izole edilen bakterilerin arasındadır¹³². Nadiren anaeroblar da izole edilebilir. Polimikrobiyal enfeksiyon barsak perforasyonu veya sekonder peritoniti düşündürür. Özellikle semptomatik SBP'de kan kültürü de pozitif olabilir.

Asiti olan hastalarda ateş, karın ağrısı ve beyaz kan hücrelerinde artış ve genel durumlarında bozulma olması durumunda SBP'den şüphelenmek gerekir. SBP'in diğer belirti ve bulguları arasında hipotansiyon, şok ve hepatik ensefalopatide kötüleşme sayılabilir. Çocuklarda sıklıkla artan abdominal

distansiyon, karın ağrısı, kusma ve ishal de görülür. Süt çocukluğu dönemindeyse letarji ve beslenme güçlüğü olabilir^{132,133}. Fizik muayenede abdominal hassasiyet, rebound hassasiyet, azalmış veya kaybolmuş barsak sesleri dikkati çeker¹²⁹. Ancak hastaların önemli bir kısmı asemptomatik de olabilir. SBP'den şüphe edildiğinde tanısal parasentez yapılmalıdır.

Parasentez ile alınan asit mayi hasta başında kan kültürü vasatına ekilmelidir. Asit mayisinde polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının 250 hücre/ mm³'den daha fazla, proteinin 1g/dl'nin altında, glukozun 50 mg/dl'nin üstünde, laktik dehidrogenaz (LDH) seviyesinin serum LDH seviyesine yakın olması SBP ile uyumludur. Hızlı tanı için lökosit esteraza duyarlı testlerin kullanımı da duyarlı ve özgün bir yöntemdir¹³⁴. SBP'li hastaların serum ve asit mayisinde SBP'li olmayanlara göre interlökin-6 ve "tumor necrosing factor- α " konsantrasyonları yüksek bulunmuştur^{126,135}. Bu monokinler için testlerin kullanılabilirliği arttıkça SBP'nin erken tanısı mümkün olabilecektir.

Kültür ve hassasiyet sonuçları çıkana kadar asit sıvısında 250 hücre/mm³'den daha fazla PMNL sayısı olan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi gereklidir¹³⁴. Üçüncü kuşak sefalosporin olan sefotaksim uygun bir seçenektir¹²⁶. Daha önceleri ampisilin ve gentamisin ampirik tedavide önerilmiştir; ancak aminoglikozitler nefrotoksiktir ve gentamisinin asit sıvısındaki dağılım hacmi bilinemez¹³⁶. Amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu da sefotaksim kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur¹³⁷. Ancak son antibiyotik seçimi asit sıvısından izole edilen bakteriye ve duyarlılığına göre yapılır. SBP'li hastaların üçte birinde renal bozukluk gelişebileceğinden antibiyotik tedavisi ile beraber intravenöz albumin verilmesinin intravasküler volümde genişleme sağlayarak faydalı olduğu gösterilmiştir¹²².

Profilaktik olarak oral norfloksasin kullanılarak selektif intestinal dekontaminasyon sağlanması özellikle yüksek risk taşıyan (gastrointestinal kanama nedeniyle hastanede yatan veya düşük protein içerikli asiti olan) hastalarda gündeme gelebilir¹²⁶.

2.5.4. Hepatik Ensefalopati:

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda görülen tüm nörolojik ve psikolojik değişiklikleri içeren bir kavramdır. Bilinç durumundaki değişiklikler, kişilik değişiklikleri, entellektüel gerileme ve disartri, psikomotor yavaşlama şeklinde karşımıza çıkabilir¹³⁸. Gelişiminde üç faktör rol oynamaktadır:

1- Portosistemik Şant: İntestinal kökenli nörotoksik maddeler karaciğerden kollateraller yoluyla şant yaparak geçer veya ağır karaciğer hastalığında hasarlı, nekrotik hepatositler tarafından detoksifiye edilemez¹.

2- Kan beyin bariyerinde değişiklik: Akut karaciğer yetmezliğinde kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olur. Hayvan modellerinde serum merkaptan ve amonyak konsantrasyonlarındaki artışın buna neden olduğu gösterilmiştir¹³⁹.

3- Toksik metabolitler: Hepatik ensefalopatili hayvan ve insanların beyin dokusu, beyin omurilik sıvısı ve kanlarında pek çok toksik maddeye rastlanmıştır. Toksik maddelerin karaciğer bozukluğu veya kollateraller nedeniyle oluşan şant yoluyla arttığı ve geçirgenliği artmış olan kan-beyin bariyerini geçerek hepatik ensefalopatiye yol açtığı düşünülmektedir¹⁴⁰.

Hepatik ensefalopatinin gelişiminde amonyak ve sinerjistik nörotoksinler (merkaptan, fenol, kısa ve orta zincirli yağ asitleri) gibi endojen nörotoksinler de sorumlu tutulmaktadır¹⁴¹. Oktopamin, serotonin, triptofan, aromatik aminoasitler gibi yalancı inhibitör nörotransmitterlerin artması ve dallı zincirli aminoasitlerin azalması da suçlanmıştır. Bir diğer hipotezde ise beyinde bulunan inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA) üzerinde durulmuştur ve hayvan modellerinde artmış GABA'erjik aktivite gösterilmiştir. Barbitüratlar ve benzodiyazepinlerin de GABA reseptörlerine bağlanarak GABA'erjik aktiviteyi artırdığı düşünülmektedir^{1,141}.

Ensefalopatinin ortaya çıkışı genellikle kanama, enfeksiyon, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, sedatif alımı, aşırı diürez, kabızlık gibi tetikleyici bir faktörle olmaktadır. Tetikleyici olaylardan önce de genellikle hafif bir ensefalopati mevcuttur ve bu dönemde elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri tanıya yardımcı olur¹. Ensefalopatinin tanısı esas olarak klinik bulgularla konulur. Laboratuvar (kan şekeri, amonyak düzeyi); nöropsikolojik;

nörofizyolojik (EEG, visual evoked potential-VEP; brain stem auditory evoked potential-BAEP) ve beyin görüntüleme çalışmaları ise klinik bulgulara yardımcı bilgiler verebilir¹³⁸. Hepatik ensefalopatinin evrelendirilmesi Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Hepatik Ensefalopatinin Evrelendirilmesi¹

| | EVRE 1 | EVRE 2 | EVRE 3 | EVRE 4 |
|----------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Mental durum | Alert, oriyente, uyku ritminde bozukluk | Letarjik, konfüze | Stupor, belirgin konfüzyon | Komatöz, ağrılı uyaranlara cevap verebilir |
| Motor | Emirlere uyar, tremor, yazıda bozulma | İstemli hareketlerde tremor | Ağrıya lokal cevap, istemsiz tremor | Anormal refleks, motor aktivite yok |
| Asteriksis | Nadir | Sıklıkla mevcut | Kooperayse | Başlatılamaz |
| Kas tonusu | Normal | Artmış | Artmış | Artmış/flask |
| Refleksler | Normal | Hiperrefleksik | Hiperrefleksik | Hiperrefleksik/refleks yokluğu |
| Solunum eforu | Normal / hiperventilasyon | Hiperventilasyon | Hiperventilasyon | İrregüler |
| Gözler | Spontan açık | Sözel uyarıyla açar | Sözel uyarıyla açar | Fiske veya ağrılı uyarıyla açar |
| EEG | Belirgin bozukluk yok | Yavaş dalgalarla beraber anormal | Teta aktivitesi ve trifazik dalgalar | Delta dalgaları |

Ensefalopatinin seyri değişkendir ve tetikleyici faktörün ortadan kaldırılması tedavideki ilk basamağı oluşturur . Seyri değişken olabileceği için yoğun bakımda takip önerilmektedir. Hepatik ensefalopatiyi artıracığı için sedatiflerden kaçınılmalıdır¹⁴¹.

Diyetle ve intravenöz yoldan alınan protein kısıtlanmalıdır (1-2 g protein /kg/gün). Bitkisel protein içeren diyet ile plazma amonyak ve nitrojen dengesinin daha iyi sağlandığını gösterilmiştir^{141,142}. Siroz ve hepatik

ensefalopati hastalarda dallı zincirli aminoasitlerin azalması nedeniyle diyetteki dallı zincirli aminoasitlerin artırılması veya intravenöz verilmesi denenebilir¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Oral neomisin (1g/gün) ve temizleyici lavmanlarla amonyak üreten bakteriler baskılanarak intestinal amonyak yapımı engellenmelidir. Uzun süreli neomisin kullanımının iştih kaybı ve renal tübüler bozukluklara neden olabileceği unutulmamalıdır¹⁴².

Yarı sentetik bir disakkarit olan laktuloz (0.3-0.4 ml/kg) oral yoldan verildiğinde kolon bakterileri tarafından metabolize edilmekte, ortaya çıkan laktik asit amonyağı bağlayarak emilimini azaltmaktadır¹⁴¹. Kontrollü çalışmalar olmasa da tedavide altın standart olarak değerlendirilir¹⁴². Gaita pH'sının 6'dan az olması yeterlidir, ishal oluşumu gerekmez. Laktitol (beta galaktozid sorbitol) aynı mekanizmayla etkili olan ve etkisi daha hızlı ortaya çıkan, toz şeklinde olduğu için kullanımı daha kolay ve laktaz eksikliği olanlarda kullanılabilir diğer bir ajandır^{141,145}. Tek başına neomisin veya laktuloz ensefalopatiyi önlemede yetersiz kalırsa ikisi birlikte kullanılabilir ancak birbirlerinin etkilerini azaltmaları da söz konusudur¹⁴¹.

Benzodiyazepin antagonistleri (flumazenil)^{143,146}, levodopa ve bromokriptin hepatik ensefalopatide denenen diğer tedavi yöntemleridir¹⁴¹. Portakaval anastomozu olan vakalarda şantın balon veya cerrahi yöntemle oklüzyonu şant nedeniyle oluşan ensefalopatiyi geri döndürebilir. TIPS'in parsiyel oklüzyonu veya çıkarılması da benzer sonuçlar verir. Refrakter veya progressif ensefalopatide tek tedavi şansı karaciğer transplantasyonudur¹⁴¹.

2.5.5. Hepatorenal Sendrom:

Ağır karaciğer hastalığı olan bir kişide bilinmeyen bir sebeple gelişen ilerleyici böbrek yetmezliği olarak tanımlanabilir. Sirozun ciddi ve ölümcül bir komplikasyonudur^{123,147-150}.

1996'da uluslararası asit klübü tarafından hepatorenal sendrom (HRS) majör tanı kriterleri tanımlanmıştır:

- 1- Hepatik yetmezlik ve portal hipertansiyon ile birlikte;

2- Serum kreatininin 1.5 mg/dl'nin üstünde veya glomerüler filtrasyon hızının 40 ml/dakikanın altında olması;

3- Şok, devam eden bakteriyel enfeksiyon, hipovolemi veya nefrotoksik ajan kullanımının olmaması;

4- Diüretiklerin kesilmesinden veya volüm ekspansiyonundan sonra böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması;

5- İdrarda protein kaybının günde 500 mg'dan az olması ve ultrasonografi ile değerlendirmede renal obstrüktif hastalık bulgusu olmaması¹²².

HRS böbrek yetmezliğinin prezentasyonu ve şiddetine göre iki tipe ayrılır: Tip 1 HRS; renal ve dolaşım fonksiyonunda hızla bozulma ile karakterizedir ve genellikle ciddi bakteriyel enfeksiyon, cerrahi girişim gibi bir başlatıcı etken söz konusudur, iki hafta içinde %80 mortalite ile seyreden kötü prognoza sahiptir. Tip 2 HRS ise genellikle diüretiklere dirençli asiti olan hastalarda aylar içerisinde yavaş bir gelişim gösteren ve tip 1 HRS'li hastalara oranla daha uzun survivalı olsa da kötü prognoza sahip olan tiptir^{149,150}.

HRS renal kortikal kan akımında azalma ile gider, ancak histolojik değişiklikler minimal olup, karaciğer transplantasyonu ile tamamen ortadan kalkar. Etiyolojisinde plazma volümünde azalma veya lokal vazokonstriktör-vazodilatatörler arasında dengenin bozulmasına ikincil renal kortikal vazokonstriksiyon suçlanmaktadır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar HRS gelişmesi için risk altındadır ancak HRS'un gelişebileceğini gösteren karakteristik klinik veya laboratuvar bulgular yoktur. Böbrek yetmezliğinin başlangıcı anidir ve gastrointestinal kanama, aşırı diürez veya nadiren büyük hacimli abdominal parasentez tetikleyici olabilir¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Hastalarda kan üre nitrojen ve kreatinin konsantrasyonunda artış görülür. Kusma veya ishal nedeniyle gastrointestinal sistemden kayıp veya diüretik kullanımına bağlı olarak hipokalemi saptanabilir. Azalmış su klerensine ikincil hiponatremi görülebilir^{149,151}.

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda herhangi bir sebeple akut böbrek yetmezliği gelişebilir ancak akut tübüler nekroz, prerenal azotemi ve HRS en

sık gözlenen sebeplerdir¹⁵². Bunların idrar bulgularıyla ayırıcı tanısı Tablo 2.4'te gösterilmiştir¹:

TABLO 2.4. Karaciğer hastalarında akut azoteminin ayırıcı idrar bulguları¹

| | Prerenal azotemi | Hepatorenal sendrom | Akut tübüler nekroz |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| İdrar sodyumu (Na) | <10 mEq/lt | <10 mEq/lt | >30 mEq/lt |
| İdrar ozmolalitesi (ozm) | >plazma ozm + 100 | >plazma ozm + 100 | =plazma ozm |
| İdrar/plazma kreatinin | >30/1 | >30/1 | <20/1 |
| Fraksiyonel Na atılımı | <%1 | <%1 | >%2 |
| İdrar sedimenti | Normal | Normal | Hücre, silendirler |
| Volüm genişleticilere yanıt | Kalıcı diürez | Geçici diürez | Diürez yok |

HRS için karaciğer transplantasyonu haricinde bilinen etkili bir tedavi olmadığı için HRS'un oluşmasına yol açabilecek ajan ve durumlardan kaçınmak, böbrek yetmezliğine yol açabilecek sebepleri (özellikle prerenal azotemi, üriner sistem obstrüksiyonu) bulup, tedavi etmek gerekmektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda nefrotoksik ilaçlardan kaçınmalıdır. Asit diürezisi yapılırken volüm açığı yaratılmamasına dikkat edilmelidir^{1,151}.

HRS'den şüpheleniliyorsa ve tübüler nekroz bulunmuyorsa dikkatli bir şekilde hacim genişletme denenebilir. Sıvı elektrolit dengesini sağlamak ve karaciğer transplantasyonuna kadar süre kazanmak için hemodiyaliz yapılabilir. Bazı hastalarda olabilecek hipotansiyon nedeniyle devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon veya ultrafiltrasyon tercih edilebilir^{151,153}. Portakaval veya peritoneovenöz şant veya TIPS de tedavi seçenekleri arasında olabilir ancak çocuklardaki deneyimler ve bilgiler yeterli değildir^{122,151}.

2.5.6. Beslenme:

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda protein-enerji malnütrisyonu sık görülmektedir¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında, hastalığın süt çocukluğu döneminden önce başladığı durumlarda ve karaciğer transplantasyonu için beklenirken malnütrisyon riski daha belirgindir^{154,157,158}. Malnütrisyon hastalarda mortalite ve morbiditeyi de artırmakta olup prognozu belirleyen faktörlerden biridir^{155,159-161}.

“European Society of Parenteral and Enteral Nutrition” (ESPEN)’nin karaciğer hastalıklarında nütrisyona ilgili yayınladığı konsensusta nütrisyonel durumun; 1- Sirozlu hastaların hepsinde ve ayrıca incelendiğinde Child A ve B grubu hastalarında mortaliteyle ilgili olduğu; 2- Ösefageal varisi olan hastalarda ilk kanama atağı ve survival için bağımsız bir risk faktörü olduğu; 3- Dirençli asit varlığıyla ilgili olduğu; 4- Preoperatif beslenme durumunun postoperatif komplikasyon ve mortaliteyle ilgili olduğu belirtilmiştir¹⁶².

Antropometrik ölçümlerle, hem boy kısalığının hem de zayıflığın bu çocuklarda çok sık görüldüğü saptanmaktadır. Ağırılık; asit, ödem ve organomegalilere bağlı olarak her zaman gerçek durumu yansıtmayabilir. Bu durumda triseps deri kalınlığı veya kol çevresi beslenme durumu hakkında daha gerçek bilgi verir^{154,155}.

Malnütrisyon birçok sebebe bağlı olarak görülebilir. Sirozlu hastaların çoğu anoreksi, bulantı, kusma, halsizlik hatta hastaneye yatışlara bağlı ortaya çıkan depresyon nedeniyle yeterli kalori alamazlar. Gergin asiti veya hepatosplenomegalisi olan hastalar çabuk doyunluk hissederler¹⁶³. Chin ve arkadaşları ortotopik karaciğer transplantasyonu için bekleyen 27 çocuğun aldığı ortalama protein ve enerji miktarının ancak önerilenin %70’i olduğunu saptamışlardır¹⁵⁵.

Sirozlu hastalarda kalori alımındaki azlık yanında önerilen günlük ihtiyacı karşılayacak miktarda tiamin, folik asit, vitamin D, vitamin E gibi vitaminlerin, magnezyum, çinko gibi eser elementlerin ve poliansatüre yağ asitlerinin alımında da azlık söz konusudur¹⁶⁴. Özellikle kolestazisi olan hastalarda belirgin yağ malabsorpsiyonu görülür. Bu hastalarda kilo kaybı, kilo alamama veya yağda eriyen vitamin eksikliğine bağlı koagülopati,

hipokalsemi, osteopeni, raşitizm, periferik nöropati ve gece körlüğü görülebilir^{158,165}. Artmış intestinal protein kayıplarının, protein sentezinde azalma, substrat kullanımında değişiklikler ve hipermetabolizmanın da malnütrisyonunda rolü vardır¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

Yağ oksidasyonunda artma ve artmış enerji harcanmasıyla beraber negatif enerji dengesi gibi metabolik bozukluklar en önemli patojenik faktörlerdendir ve malnütrisyon gelişmeden önce de sirotik hastalarda mevcuttur^{164,167}.

Glikojen sentezi, glukoneogenezis ve kan glukozunu düzenleyen hormonların yıkılımı azalmıştır. Glikojen depoları ve glikojenoliz azalmış olduğundan, karaciğerden glukoz salınımı da azalmıştır. İnsülinin karaciğerde yıkımının azalması veya pankreastan salınımında artmaya bağlı hiperinsülinizm olmasına rağmen glukoz intoleransı ve insülin direnci sık görülür. Açlıkta ise hipoglisemiye artmış eğilim vardır. Plazma insülin/glukagon oranı azalmış, dolaşımdaki insülin düzeyi ve insülin direnci artmıştır^{163,164,167}.

Hastalardaki malnütrisyon nedenleri Tablo 2.5' de gösterilmektedir¹⁶³.

TABLO 2.5. Kronik karaciğer hastalarında malnütrisyon sebepleri¹⁶³

| SORUN | SONUÇLARI |
|----------------------------|--|
| Karın distansiyonu | Erken doyma |
| Gastroösofageal reflü | Kalori kaybı |
| | Ösofajit-kanama |
| | Disfaji-yemek istememe |
| Aşırı protein kısıtlaması | Endojen protein katabolizması |
| Su kısıtlaması | Kalori alımında azalma |
| Barsakta safra asit azlığı | Yağ malabsorbsiyonu |
| Çinko eksikliği | İshal |
| Kalsiyum malabsorbsiyonu | Kemik demineralizasyonu |
| Siroz | Artmış enerji kullanımı |
| Portal hipertansiyon | Ülserler, konjestif gastropati |
| | Varis kanaması, gizli kanama |
| Asit | Protein kaybı |
| | Enfeksiyon |
| Karaciğer yetersizliği | Azalmış protein sentezi |
| | Detoksifikasyonda azalma |
| | Glisemik kontrolün bozulması |
| Sepsis | Katabolizma artması |
| Cerrahi girişimler | Açlık |
| Transplantasyon | Katabolizma artması |
| Ursodeoksikolik asit | Kalsiyum şelasyonu |
| Kolestiramin | Yağda çözünen vitamin ve yağ malabsorbsiyonu |

Büyümenin izlenmesi için hastalarda ağırlık ve boy takibi dikkatlice yapılmalı ve gerektiğinde beslenme durumları gözden geçirilmelidir. Erişkin hastalarda sıvı dengesizliği olduğunda tuz kısıtlaması veya hepatik ensefalopati bulguları ortaya çıkmadan protein kısıtlaması söz konusuysen çocuk hastalarda diyet her zaman büyümeyi destekleyici şekilde ve damak

tadına uygun olmalıdır. Katı bir tuz kısıtlayıcı diyet çocuklar için uygun değildir ve bu nedenle erişkinlere oranla daha fazla diüretik kullanımı gerekebilir¹.

Hastalarda kalori ihtiyacı artmış olmasına rağmen günlük kalori alımı genellikle önerilen miktardan daha azdır. Bu hastalar endojen protein katabolizmasını önleyecek miktarda kalori almalıdırlar. Basitçe, hastalar boylarına göre 50 persentile karşılık gelen ağırlık için önerilen günlük kalorinin %125'ini almalıdır. Oral alımla bu karşılanamazsa enteral yolla istenen miktara ulaşılmalıdır^{163,168-170}. Günlük kalori alımının %60'ı karbonhidrat kaynaklı olmalıdır ve karbonhidrat kaynağı olarak kompleks karbonhidratlar verilmeli ve basit şekerlerden kaçınılmalıdır¹⁶³.

Kronik karaciğer hastalığında aromatik aminoasitlerin düzeyi artarken, dallı zincirli aminoasit (DZAA) düzeyi azalır. Diyetle alınan esansiyel aminoasitlerin %50'si DZAA olmalıdır. DZAA'lar protein sentezinde önemli rol oynarlar ve bunlar olmaksızın büyüme ve pozitif nitrojen dengesi sağlamak mümkün değildir^{158,163,168-170}.

Hastalarda protein malabsorbsiyonu yoktur ve önerilen minimum miktarlar göz önünde bulundurularak, çocuk protein alımında serbest bırakılmalı; dekompanse siroz ve ensefalopati olmadıkça protein kısıtlanmamalıdır¹⁶⁵. Günlük 3-4 g/kg protein alımı önerilmektedir¹⁵⁸.

Kronik karaciğer hastalığında lipid metabolizması da bozulmuştur ve katabolizmadaki artışa bağlı olarak alternatif enerji gereksinimi arttığında disfonksiyon daha da belirginleşir. Orta zincirli trigliseritler (MCT) mide ve barsak mukozasından safra asitlerine gereksinim göstermeden emilir ve portal venle karaciğere taşınır¹⁶³. MCT'nin esansiyel yağ asitlerini içermediği unutulmamalı ve diyetle mutlaka esansiyel yağ asitleri verilmelidir. Yağ kompozisyonunun %50-60'ının MCT, %40-50'sinin uzun zincirli trigliserit olarak alınması önerilmektedir^{163,169}.

Özellikle kolestazisi olan hastalarda yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K) mutlaka verilmelidir. Suda eriyen vitaminlerin de eksikliği saptandığında verilmesi faydalıdır^{163,165,169}.

Sirozlu hastalarda eser elementlerde de eksiklikler görülür:

Magnezyum: Emilim bozukluğu, hiperaldosteronizme bağlı renal atılımın artması, hepatik fibrozis, azalmış albumin/globulin oranı ve kronik malnütrisyon sebebiyle magnezyum (Mg) eksikliği olabilir. Azlığında hipokalsemi ve hiperparatiroidi görülebilir. Bu durumda 1-2 mEq/kg/gün oral Mg desteği verilmelidir.

Çinko: Çinkodan (Zn) zengin yiyeceklerin alımının azalması, malabsorbsiyon, hipoalbuminemi nedeniyle Zn bağlanması ve transportunun yetersizliği, idrar atılımında artma nedeniyle Zn eksikliği olabilir. Plazma konsantrasyonları ile total vücut Zn düzeyi arasında iyi bir korelasyon olmadığı için kan düzeylerine bakılmaksızın Zn desteği verilmelidir^{158,165,169}.

Demir: Alım azlığına ve artmış kayba bağlı olarak görülen demir eksikliğinde 5-6 mg/kg/gün elemental demir veya devam eden kayıpları karşılamak için 1-2 mg/kg/gün demir destek amacıyla verilebilir¹⁶³.

Selenyum (Se): Bir esansiyel eser elementtir, çok önemli biyolojik ve enzimatik fonksiyonları olan selenoproteinlerin yapısına girer. Hidrojen peroksid ve lipid hidroperoksidlerin indirgenmesinde ve böylece hücrelerin serbest radikallere ve reaktif moleküllere karşı korunmasında rol oynayan glutatyon peroksidazın (GSH-Px) bir parçası olarak antioksidan görevi görür^{171,172,173}.

Karaciğer hastalıkları ve özellikle sirozda serum Se düzeylerinin düşük bulunduğunu bildiren birçok çalışma vardır^{3-6,174-176}. Se düzeylerinin azalmasının mekanizması tam anlaşılmamakla beraber diyetle yetersiz alım ve hasarlı karaciğerde selenyum içeren bileşiklerin yapımında azalma sebepleri arasında düşünülmüştür^{3,6}. Burk ve arkadaşlarının³ yaptığı bir çalışmada karaciğerde sentezlenen selenoproteinlerin plazma seviyelerinde azalma gözlenirken böbreklerden kaynaklanan GSH-Px'in plazma seviyelerinde artma saptanmıştır. Bu da sirozda plazmadaki Se düşüklüğünün Se eksikliğinden çok hepatik disfonksiyona bağlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca hastalık ilerledikçe plazma Se düzeylerinde orantısız olarak düşüklük olduğunu gösteren yayınlar da vardır^{174,175}. Bazı araştırmacılar sirozlu hastalarda Se desteğinin sağlanmasının fayda

sağlayabileceğini belirtse de Se fazlalığının da toksik etkileri olacağından bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır^{173,176,177}.

Karnitin: Uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu için mitokondriyal matrikse taşınmasında ve açıl koenzim A içeren birleşiklerin peroksizomlardan mitokondriye taşınmasında ve böylece mitokondriyal enerji üretiminde, çizgili kasın ve kalp kasının fonksiyonunda rol alan önemli bir biyofaktördür ve lizin ile metioninden sentezlenir⁷⁻¹⁰. Karnitin sentezi için gereken son enzim olan gama-bütirobetain hidroksilaz karaciğerde, böbrekte ve beyinde bulunur^{9,10}. Memelilerde karnitin homeostazı diyetsel kaynaklardan absorpsiyon, endojen sentez ve böbreklerden etkili tübüler reabsorpsiyon ile sağlanmaktadır. Karaciğer karnitin metabolizması ve karnitinin tüm vücuda yayılmasında önemli rol alır.

Rudman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada¹⁷⁸ alkolik sirozlarda karaciğerdeki biyosentezde azalma ve malnütrisyona bağlı düşük plazma ve doku karnitin seviyelerinin saptandığı belirtilmiştir. Bununla beraber siroz hastalarında serum karnitin seviyelerinde yükselme olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁰⁻¹³.

Kronik karaciğer hastalarında intrasellüler moleküllerin kaybı bilinmekte ve prognozu belirlemek için yardımcı olmaktadır. Karnitin de bir intrasellüler moleküldür. Karnitin yükselmesi saptanan bir çalışmada sebebin intrasellüler karnitin plazmaya geçmesi olabileceği ve bunun da hastalarda lipid metabolizmasında değişikliklere kolesterol ve yağ asiti sentezinde azalmaya yol açabileceği bildirilmiştir⁸.

Artmış iskelet kası yıkımına bağlı karnitin biyosentezinde artmanın da sirozlu hastalarda yüksek serum karnitin seviyelerine yol açtığı düşünülmüştür^{9,10}. Karnitin primer olarak böbreklerden atılımı olduğu için sirozlu hastalarda sıklıkla görülen böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun da bu hastalardaki yüksek karnitin seviyesini açıklayabileceği düşünüldüyse de kanıtlanamamıştır¹².

Bazı yazarlar karaciğer hastalığının ağırlığıyla karnitin seviyeleri arasında bir ilişki kurabilmişken¹² diğerleri bu ilişkiyi saptayamamışlardır .

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastalar: Kasım 2002-Ekim 2003 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesi'ne başvuran; siroz tanısı ile izlenen toplam 48 hasta (26 erkek) çalışmaya alınarak; kemik metabolizmasına yönelik parametreler ve kemik mineral dansitesi, selenyum, karnitin, hyaluronik asit düzeyi, *H. pylori* ve hepatit belirleyicileri ile hastaların izlemdeki bulguları ve komplikasyonları değerlendirildi.

Öykü ve Fizik İnceleme: Başvuru anındaki ve son kontroldeki yaşı, yakınmaları (özellikle karın şişliği, sarılık, kanama, kaşıntı olup olmadığı), izlem süreleri, anne-baba akrabalığı, varsa daha önceden saptanan hastalığı, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastaların ilk tanı anındaki ve son kontroldeki antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boy) yapılarak boya göre vücut ağırlığı (BGVA) hesaplandı. Boya göre vücut ağırlığı standardın %80-89'unda ise hafif, %70-79'unda ise orta, %70'in altında ise ağır malnütrisyon olarak değerlendirildi. Diğer fizik muayene bulguları yanında özellikle sarılık, hepatomegali, splenomegali, abdominal distansiyon, asit, palmar eritem, çomak parmak varlığı kaydedildi.

Tam kan sayımı ve biyokimyasal çalışmalar: Tüm hastalarda tam kan sayımı yapıldı. Hastaların ilk tanı anındaki ve son kontroldeki AST, ALT (normal: 8-33 U/L, 5-40 U/L), AST/ALT oranı, total ve konjüge bilirubin (normal: 0.1-1.2/0-0.3 mg/dl), GGT (normal: 5-40 U/L), ALP (normal: 250-1000 U/L), total protein (normal: 6-8.5 g/dl), albumin (normal: 3.2-4.8 g/dl), kalsiyum (Ca) (normal: 8.5-10.5 mg/dl), fosfor (P) (normal: 2.3-4.7 mg/dl), kolesterol (normal: <200 mg/dl), trigliserid (normal: <200 mg/dl) düzeyleri rutin laboratuvar yöntemleri ile protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı Quick ve Rodman yöntemiyle çalışıldı.

Hepatit Virüsleri İçin Serolojik Testler: Tüm hastaların Hepatit A virüsü IgG antikoruna (Anti-HAV IgG), Hepatit B virüsü yüzey antijenine (HBsAg), Anti-

Hepatit B virüsü yüzey antijeni antikoruna (Anti-HBs) ve Hepatit C virus antikoruna (Anti-HCV) ELISA yöntemi ile "AxSYM" ticari preparatı (Abbott, Wiesbaden-Delkenheim, Germany) kullanılarak bakıldı.

Otoimmün Antikorlar: Yirmibeş hastanın otoimmün antikorları değerlendirildi. Antinükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikoru (ASMA) ve karaciğer ve böbrek mikrozomal antikoru (LKM Ab) "Euroimmune kit" ile indirek immünfloresan yöntemi kullanılarak tespit edildi. Çift zincirli DNA (anti-dsDNA) antikoru "Euroimmun kit" ile mikro ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Kemik Metabolizması Tetkikleri:

Serum 25-hidroksikolekalsiferol (25-(OH) D₃) Düzeyi, Paratiroidhormon (PTH) ve Osteokalsin Düzeyleri: Serum 25-(OH) D₃ düzeyi 26 hastada, PTH düzeyi 42 hastada, osteokalsin düzeyi 46 hastada "fully automated Chemiluminescence metodu" ile LIASON cihazında (Nichols Adv, CA, USA) ölçüldü. Normal değerler 25-(OH) D₃ için 10-68 ng/ml, PTH düzeyi için 10-65 pmol/L ve osteokalsin için ise 3.1-13.7 ng/ml arasında idi.

Serum kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi (KsALP): KsALP düzeyi 45 hastada ELISA yöntemi kullanılarak, "Metra™ EIA kit" (Quidel, USA) ile ölçüldü ve 15-40 U/L arasındaki değerler normal olarak alındı.

Kemik mineral dansitometrisi (KMD): KMD ölçülen 45 hasta ile yaş ve cinsiyeti uyumlu, 42 sağlıklı çocuğun Z skorları karşılaştırıldı. KMD ölçümü dual enerji X-ışını absorpsiyometresi (Hologic QDR 4500) ile lomber 1-4. vertebralardan yapıldı. Ölçümlerin değerlendirilmesinde, hastaların kemik mineral yoğunluklarını, yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermeyen, referans populasyonun medyan kemik mineral yoğunluğundan standart sapma olarak verilen Z skoru kullanıldı. Değerlendirmede -2'den daha düşük olan değerler osteoporotik, -2 ile -1 arasında olan değerler osteopenik olarak kabul edildi.

***Helicobacter pylori* Enfeksiyonuna Yönelik Tetkikler:**

Serum Helicobacter pylori IgG Antikoru: Kırkbeş hastanın serum *Helicobacter pylori* Ig G antikor düzeyi mikro ELISA yöntemiyle (Captia™ *H.pylori* IgG, Trinity Biotech, USA) çalışıldı. Normal düzey 0-1.1 U/ml olarak kabul edildi.

Üre solunum testi (UBT): Kırkbeş hastaya bir gece açlığı takiben bazal solunum değeri için özel bir torbaya üfletilip, daha sonra 200 cc portakal suyu içinde ¹³C işaretlenmiş üre (6 yaş altında 50 mg, 6 yaş üstünde 75 mg) içirildi. Yarım saat sonra tekrar torbaya üfletilerek solunum örneği alındı. Alınan örnekler "isotop ratio mass spectrometry" ile analiz edildi. Bazal ile 30. dakika değerleri arasındaki fark 3.5-4 delta üzerinde ise test pozitif kabul edildi.

Özefagogostroduodenoskopi (ÖGD): Dispeptik şikayetleri olan, UBT pozitif bulunan ve kanama parametreleri uygun olan dört hastada bir gece açlığı takiben hastaların yaş durumuna göre lidokain ile lokal faringeal hipoestezi sonrası veya intravenöz midazolam (0.1-0.3 mg/kg, maksimum 5 mg) ve pethidine (1-3 mg/kg, maksimum 100 mg) ile sedasyon sonrası, Olympus® (GIF P30) marka endoskop ile işleme başlandı. Sedasyon ve işlem sırasında ilaçların antidotları (flumazenil ve naloksan), oksijen,ambu ve laringoskop seti hazır bulunduruldu. Hastaların kalp hızı ve oksijen saturasyonu "pulse oksimetre" ile izlendi. Endoskopi sırasında ösefagus, mide korpus ve antrumu, pilor ve duodenum değerlendirilerek makroskopik bulgular kaydedildi. Her hastadan pilora 2-3 cm uzaklıktan, hızlı üreaz testi, kültür ve histolojik değerlendirme için örnekler alındı.

Hızlı üreaz testi: CLOtest® (Ballard, Utah, USA) kullanılarak biyopsi örneğindeki üreaz aktivitesinin, üre ve fenol kırmızısı içeren ortamda, 24 saat içerisinde oluşturduğu sarıdan kırmızıya renk değişikliği pozitif olarak değerlendirildi.

Kültür: Taşıyıcı besiyerinde ulaştırılan biyopsi örnekleri ezilerek %7 at kanlı, *Helicobacter pylori* antibiyotik katkısı içeren (Oxoid-SR147E) BHI agara öze ile yayılarak ekildi. Plaklar, 37°C'de mikroaerofilik ortamda 7 gün inkübe edildi. Üçüncü, 5. ve 7. günlerde üremeleri açısından kontrol edildi.

Plaklardaki şüpheli kolonilerden gram boyama ile negatif; üreaz, katalaz ve oksidaz testleri ile pozitif reaksiyon verenler *H. pylori*'yi gösterdi.

Biyopsi: Nötral formalin (%10) ile fikse edilen biyopsi örnekleri parafin içine yerleştirildi ve kesitler alınarak, Hematoksilen-eozin ve Giemsa ile boyanarak, *H. pylori* varlığı ve inflamatuvar değişiklikler değerlendirildi.

Kanama parametrelerindeki bozukluk nedeniyle ÖGD yapılamayan, ancak dispeptik semptomları olan ve UBT'si pozitif olan hastalar *H. pylori* ile enfekte kabul edildi. ÖGD yapılan hastalarda ise üreaz pozitifliği ve/veya histopatolojik olarak *H. pylori* varlığı ile enfeksiyon kabul edildi. *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 9 hastaya omeprazol 20 mg/gün (günde tek doz, sabah aç karnına, 1 ay süreyle), klaritromisin 15 mg/kg/gün (2 dozda, 14 gün süreyle), amoksisilin 30 mg/kg/gün (3 dozda, 14 gün süreyle) verildi. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra eradikasyonu değerlendirmek için UBT tekrarlandı.

Serum Karnitin Düzeyi: Hastaların 43'ünde serum karnitin düzeyi ölçülerek, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, 29 sağlıklı çocuğun değerleriyle karşılaştırıldı.

Serbest karnitin düzeyleri, Guthrie kağıdına alınan iki damla kandan "tandem kütle spektrometresi" ile ölçüldü. Kanın üzerine, 20 µmol/L serbest karnitin içeren 200 µL metanol eklenerek, 20 dakika çalkalayıcıda bekletildi. Üst faz alınarak vakumlu santrifüjde buharlaştırıldı. 60 µL butonolik hidroklorür eklenerek 60°C'de 15 dakika bekletilip, butonolik hidroklorürde buharlaştırılarak, 100 µL %80 asetonitril eklendi. Karışımdan, Gilson 215 "otostampleri" kullanılarak, 1 µL'lik örnek alınıp "tandem kütle spektrometresine" enjekte edilerek, sonuçlar otomatik olarak Neolynx™ programında değerlendirildi. Serum karnitin konsantrasyonunun normal değerleri 10-60 µmol/mL olarak alındı.

Serum Selenyum Düzeyi: Serum selenyum düzeyi ölçülen 38 hastanın değerleri, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, 41 sağlıklı çocuğun selenyum değerleri ile karşılaştırıldı.

Serum selenyum düzeyi, -20°C'de saklanmış serumlardan spektrofotometrik olarak çalışıldı. Standart olarak hazırlanan selenyum çözeltisi ve hasta serumlarından 0.4 cc alınarak, ağzı kapalı tüplere konuldu ve 1:1 oranında karıştırılan HNO₃ ve HClO₄ karışımından 1 ml eklendi. Karışım, ısı yavaş yavaş artırılarak, 210°C sıcaklığa kadar çıkarılan kum banyosunda tutuldu. Kum banyosunun ısı 140°C'ye düşürülerek tüplere 0.2 ml 6 M HCl eklenip 15 dakika bekletildi. Daha sonra bir kere daha 0.2 ml 6 M HCl eklenerek 40 dakika bekletildi. Tüpler oda ısısında soğutulup 2 ml maskeleyici ajan (EDTA; brom kresol moru ve NH₄OH içeren) eklenerek, 140°C sıcaklıkta, mor renk sarıya dönene kadar bekletildi. Daha sonra soğutulan tüplere 5 ml 0.1 mol/L HCl eklendi. Bir gece bekletilen tüplere 0.5 ml DAN çözeltisi eklenerek, oda ısısında soğutuldu. Tüplere 5 ml siklohegzegan eklendi. Organik fazın floresan şiddeti 523 emisyon ve 377 eksitasyonda okundu. Normal selenyum düzeyi 50 µg/L'nin üstündeki değerler olarak kabul edildi.

Serum Hyaluronik Asit Düzeyi: Serum hyaluronik asit düzeyi 18 hastada en az 4 saatlik açlığı takiben alınıp santrifüj edilerek -20 C'de saklanmış olan serumlardan mikro ELISA (Corgenix Inc, Colorado, USA) yöntemiyle ölçüldü. Düzey 0-100 ng/ml arasında normal olarak kabul edildi.

Abdominal Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi: Tüm hastalarda abdominal ultrasonografi ve 43 hastada Doppler ultrasonografi ile karaciğer ve dalak boyutu, ekojenitesi, safra taşı, lenfadenopati varlığı ve portal hipertansiyon bulguları değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem: İstatistiksel analizler bilgisayar yardımı ile "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 10.0" kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç "ortalama ± standart sapma" ve medyan olarak verilirken nominal değerler için "%" olarak ifade edildi. Ölçümle belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında Student's t testi, parametrik varsayımlar yerine getirilmediğinde ise Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Sayımla belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında ise X^2 testi veya Fisher'in kesin X^2 testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık "p" değeri <0.05 olarak kabul edildi. Korelasyon belirlenmek istendiğinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Aynı gruptaki sayı ile belirtilen değişkenlerin başlangıç ve son kontroldeki değerlerini karşılaştırmak için McNemar testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 48 hastanın 26'sı (%54.2) erkek 22'si (%45.8) kız olup, erkek/kız oranı 1.2 idi. Hastaların tanı aldıkları anda yaşları 1 ay-15.8 yıl (ortalama 5.4 ± 4.3 yıl, medyan 5.0 yıl) arasında değişiyordu. Hastalar 2 ay-170 aydır (ortalama 58.5 ± 35.3 ay, medyan 60.0) izlenmekteydi. Hastaların son kontroldeki yaşları ise 3 ay ile 17 yaş (ortalama 10.6 ± 4.3 yıl, medyan 10.8) arasında değişmekteydi.

Hastaların 35'inde (%72.9) anne-baba arasında akrabalık mevcut olup; 21'inde (%43.8) 1. dereceden, 10'unda (%20.8) 2. dereceden ve 4'ünde (%8.3) 3. dereceden akrabalık olduğu öğrenildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların anne-baba akrabalığı açısından değerlendirilmesi

| Akrabalık Derecesi | n (%) |
|--------------------|-----------|
| 1° | 21 (43.8) |
| 2° | 10 (20.8) |
| 3° | 4 (8.3) |
| Akrabalık olmayan | 13 (27.1) |
| Toplam | 48 (100) |

Hastaların geldikleri bölgelere göre ayrımı yapıldığı zaman, büyük çoğunluğun Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesi'nden başvurduğu görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımı

| Bölgeler | n (%) |
|---------------------------|-----------------|
| Güneydoğu Anadolu Bölgesi | 18 (37.5) |
| İç Anadolu Bölgesi | 17 (35.4) |
| Karadeniz Bölgesi | 5 (10.4) |
| Doğu Anadolu Bölgesi | 3 (6.3) |
| Akdeniz Bölgesi | 3 (6.3) |
| Marmara Bölgesi | 2 (4.1) |
| Toplam | 48 (100) |

Çalışmamızda yer alan hastaların siroz nedenleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Onbir (%22.9) hastada saptanan Wilson hastalığı ilk sırayı alırken, 20 (%41.7) hastada herhangi bir etken saptanamadı (kriptojenik).

Tablo 4.3. Hastaların etiyojik açıdan sınıflandırılması

| Etiyoloji | n (%) |
|---|-----------------|
| Kriptojenik | 20 (41.7) |
| Wilson hastalığı | 11 (22.9) |
| Ekstrahepatik biliyer atrezi | 6 (12.5) |
| Otoimmün hepatit | 3 (6.2) |
| Progressif familial intrahepatik kolestazis | 3 (6.2) |
| Kistik fibrozis | 2 (4.2) |
| Galaktozemi | 1 (2.1) |
| Tirozinemi | 1 (2.1) |
| Budd-Chiari sendromu | 1 (2.1) |
| Toplam | 48 (100) |

Hastalarda sirozla birlikte bulunan hastalıklar Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Siroz ile birlikte bulunan diğer hastalıklar

| Hastalık | Hasta sayısı |
|---------------------------------------|--------------|
| Kolelitiiazis | 4 |
| Mezenjioproliferatif glomerülonefrit | 2 |
| Gluten sensitif enteropati | 2 |
| Kronik Hepatit B taşıyıcılığı | 1 |
| Membranöz glomerülonefrit | 1 |
| Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot) | 1 |
| Hidrocefali | 1 |
| Aort koarktasyonu | 1 |
| Mitral ve triküspit yetmezliği | 1 |
| "Common variable immune deficiency" | 1 |

Hastaların en sık başvuru yakınmaları; karın şişliği (%56.3) ve sarılık (%31.2) idi. Bir hastada ise hem karın şişliği hem de hematemez mevcuttu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların başvuru yakınmaları

| Yakınma | n (%) |
|----------------|-----------|
| Karın şişliği | 27 (56.3) |
| Sarılık | 15 (31.2) |
| Hematemez | 3 (6.2) |
| Burun kanaması | 2 (4.1) |
| Kaşıntı | 1 |
| Hematokezya | 1 |

Hastaların ilk başvuru anındaki fizik inceleme bulguları değerlendirildiğinde 37 (%77.1) hastada 2-8 cm (ortalama 4.3 ± 1.9 cm)

arasında değişen hepatomegali, 32 (%66.7) hastada 1-11 cm (ortalama 4.8 ± 2.6 cm) arasında değişen splenomegali ve 25 (%52.1) hastada hepatosplenomegali en sık bulgulardı. Ayrıca 4 (%8.3) hastada telenjiektazi ve 3 (%6.3) hastada omak parmak mevcuttu. Hastaların son kontroldeki fizik muayene bulgularında ise 40 (%83.3) hastada 2-16 cm arasında değişen splenomegali, 29 (%60.4) hastada 2-12 cm arasında değişen hepatomegali, 25 (%52.1) hastada hepatosplenomegali tespit edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların ilk başvuru anındaki ve son kontroldeki fizik inceleme bulguları

| Bulgular | İlk başvuru anındaki n (%) | Son kontroldeki n (%) |
|--------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Hepatomegali | 37 (77.1) | 29 (60.4) |
| Splenomegali | 32 (66.7) | 40 (83.3) |
| Hepatosplenomegali | 25 (52.1) | 25 (52.1) |
| Sarılık | 14 (29.2) | 14 (29.2) |
| Asit | 16 (33.3) | 7 (14.8) |

İlk başvuruda hastalardan 7'sinin (%14.6) vücut ağırlığı, 13'ünün (%27.1) ise boyu 3 persentilin altındaydı. Son kontrolde hastalardan 11'inin (%22.9) vücut ağırlığı, 16'sının (%33.3) ise boyu 3 persentilin altında olarak saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların ilk başvuru sırasında ve son kontroldeki ağırlık ve boy persentilleri

| Persentiller | Vücut ağırlığı | | Boy | |
|--------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | Başvuru n (%) | Son kontrol n (%) | Başvuru n (%) | Son kontrol n (%) |
| <3 p | 7 (14.6) | 11 (22.9) | 13 (27.1) | 16 (33.3) |
| 3-50 p | 30 (62.5) | 26 (54.2) | 22 (45.8) | 23 (47.9) |
| 50-75 p | 3 (6.2) | 6 (12.5) | 3 (6.3) | 3 (6.3) |
| >75 p | 8 (16.7) | 5 (10.4) | 10 (20.8) | 6 (12.5) |

Başvuru anında hastaların 15'inde (%31.2) malnütrisyon tespit edildi. Onüç hastada (%27.1) hafif, 2 hastada (%4.1) orta derecede idi. Altı hastanın BGVA standardın %90'ının üzerinde olmasına rağmen, boy ve vücut ağırlığı 3 persentilin altındaydı. Son kontrolde ise hastaların 17'sinde (%35.6) malnütrisyon tespit edildi. Onaltı hastada (%33.3) hafif, 1 hastada (%2.1) orta derecede idi. Hastalardan 8'inin BGVA standardın %90'ının üzerinde olmasına rağmen boy ve vücut ağırlıklarının 3 persentilin altında olduğu görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların ilk başvuru sırasında ve son kontroldeki BGVA'na göre dağılımı

| BGVA | İlk başvuru sırasındaki n (%) | Son kontroldeki n (%) |
|------------|----------------------------------|--------------------------|
| ≥St. %90 | 33 (68.8) | 31 (64.6) |
| St. %80-89 | 13 (27.1) | 16 (33.3) |
| St. %70-79 | 2 (4.1) | 1 (2.1) |
| St. %60-69 | - | - |

Hastaların ilk başvuru ve son kontrollerindeki ortalama laboratuvar değerleri Tablo 4.9'da gösterilmektedir. İzlem süresinde hastaların GGT (p=0.009) ve trigliserit düzeylerinde (p=0.012) anlamlı düşmeler gözlemlendi.

Başvuru ve son kontroldeki anormal laboratuvar bulgularının oranı ise Tablo 4.10'da gösterilmektedir.

Tablo 4.9. Hastaların ilk başvuru anında ve son kontroldeki laboratuvar değerleri (n=48)

| Laboratuvar testi (normal değerler) | İlk başvuru anında Ortalama \pm SD, (dağılım) | Son kontrolde Ortalama \pm SD, (dağılım) |
|--|---|--|
| Hemoglobin (12-18 g/dl) | 10.6 \pm 1.8 (6.7-14.7) | 11.0 \pm 1.6 (7.6-14.2) |
| AST (8-33 U/L) | 171.8 \pm 248.5 (24-1404) | 285.2 \pm 943.2 (24-5605) |
| ALT (5-40 U/L) | 135.3 \pm 147.4 (16-726) | 113.1 \pm 247.3 (17-1699) |
| Total bilirubin (0.1-1.2 mg/dl) | 3.5 \pm 5.7 (0.1-24) | 4.6 \pm 9.7 (0.3-54) |
| Konjüge bilirubin (0-0.3 mg/dl) | 2.1 \pm 3.9 (0.1-17.9) | 2.2 \pm 4.7 (0.1-21.1) |
| GGT (5-40 U/L)* | 211.7 \pm 321.6 (13-1609) | 86.6 \pm 89.4 (5-400) |
| Total protein (6-8.5 mg/dl) | 6.9 \pm 1.0 (5-8.9) | 6.8 \pm 0.9 (4.1-8.5) |
| Albumin (3.2-4.8 mg/dl) | 3.7 \pm 0.8 (2.3-5) | 3.6 \pm 0.6 (1.4-4.7) |
| Kolesterol (<200 mg/dl) | 141.3 \pm 73.4 (44-503) | 130.2 \pm 30.4 (77-211) |
| Trigliserid (<200 mg/dl)** | 113.0 \pm 59.8 (40-336) | 87.9 \pm 36.6 (33-185) |
| Protrombin zamanı (11-15 sn) | 16.3 \pm 4.2 (11-26.1) | 17.4 \pm 6.1 (11-45.6) |
| aPTT (29-47 sn) | 42.2 \pm 13.6 (26-105) | 40.7 \pm 18.1 (28-140) |

*p=0.009, **p=0.012

Tablo 4.10. Hastaların ilk başvuru anında ve son kontroldeki anormal laboratuvar bulgularının oranı

| | İlk başvuru anında | Son kontrolde |
|-------------------|---------------------------|----------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Anemi | 26 (54.2) | 21 (43.8) |
| Trombositopeni | 23 (47.9) | 29 (60.4) |
| Nötropeni | 3 (6.3) | 12 (25) |
| AST yüksekliği | 46 (95.8) | 37 (77.1) |
| ALT yüksekliği | 40 (83.3) | 26 (54.2) |
| GGT yüksekliği | 42 (87.5) | 28 (58.3) |
| Hipoproteinemi | 11 (22.9) | 6 (12.5) |
| Hipoalbuminemi | 11 (22.9) | 9 (18.7) |
| PTZ'de uzama | 20 (41.7) | 29 (60.4) |
| Hiperbilirubinemi | 24 (50) | 23 (47.9) |

Başvuru anında hastaların AST/ALT oranı 0.23-4.06 arasında (1.4 ± 0.7 , medyan 1.3) değişmekteydi. Son kontroldeki AST/ALT oranı ise 0.01-63 arasında (2.9 ± 9.1 , medyan 1.5) idi. İlk başvuru sırasında 33 (%68.8) hastada AST/ALT oranı 1'den büyük saptanırken; son kontrolde 41 (%85.4) hastada AST/ALT oranı 1'den büyüktü ($p=0.07$). Son kontrolde ilk başvuru sırasındaki oranlara göre 12 hastada daha oran 1'in üzerine çıkmışken, 4 hastada oranın 1'in altına düştüğü saptandı. Son kontrolde oranın 19 hastada ilk orana göre daha düşük, 29 hastada ise artmış olduğu görüldü. AST/ALT oranının asit varlığıyla ilişkisi ise saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların ilk başvuru sırasında Child-Pugh sınıflamasına¹⁰⁸ göre puanları 5-12 arasında (6.5 ± 1.8 , medyan 6.0), son kontroldeyse 5-15 arasında (6.7 ± 2.3 , medyan 6.0) değişmekteydi ($p>0.05$). Hastaların ilk başvurularındaki ve son kontroldeki Child-Pugh sınıflamaları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların başvuru anında ve son kontrolde Child-Pugh sınıflamasına¹⁰⁸ göre değerlendirilmesi

| Child-Pugh Sınıfı | İlk başvuruda n (%) | Son kontrolde n (%) |
|-------------------|------------------------|------------------------|
| A | 30 (62.5) | 30 (62.5) |
| B | 14 (29.2) | 14 (29.2) |
| C | 4 (8.3) | 4 (8.3) |

Child-Pugh sınıflamasına¹⁰⁸ göre sınıf A iyi prognoz (n=30), B ve C sınıflındakiler ise kötü prognoz grubunda idi (n=18).

Hastaların ilk başvuru sırasındaki Child-Pugh sınıflamasına¹⁰⁸ göre A ve B-C gruplarındaki hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında AST/ALT oranı, GGT, kalsiyum ve ALP değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Başvuru anında Child-Pugh sınıflamasına¹⁰⁸ göre A ve B-C grubu sirozlu hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| Child-Pugh Sınıfı | Ortalama ± SD |
|-------------------|-------------------------|
| AST/ALT oranı* | A (n=30) 1.1 ± 0.5 |
| | B-C (n=18) 1.8 ± 0.9 |
| GGT** | A 133.0 ± 150.3 |
| | B-C 342.9 ± 467.2 |
| Kalsiyum # | A 9.1 ± 0.8 |
| | B-C 8.6 ± 1.0 |
| ALP§ | A 676.7 ± 386.5 |
| | B-C 1258.4 ± 1211.5 |

*p=0.002, **p=0.027, #p=0.039, §p=0.018

Hastaların hepsinde aşı gereksinimi ve/veya hastalığı artırıcı virüs araştırması bağlamında Hepatit A, B ve C virüs taraması yapıldı. Hastalardan

birinde (%2.1) HBs antijeni pozitif saptanıp karaciğer dokusunda HBsAg boyanması negatif olduğundan hasta HBs taşıyıcısı olarak kabul edildi. Yirmikisi aşıya bağlı olmak üzere 28 (%58.3) hastada anti-HBs pozitif saptandı. Hastaların 33'ünde (%68.8) anti-HAV IgG pozitifliği görüldü, Anti HCV pozitifliği ise saptanmadı (Tablo 4.13). Anti-HAV IgG ve anti-HBs antikorları negatif olan hastalara aşı önerildi.

Tablo 4.13. Sirozlu hastaların Hepatit A, B ve C virüs taraması sonuçları

| | Pozitif n (%) | Negatif n (%) |
|--------------|----------------------|----------------------|
| Anti-HAV IgG | 33 (68.8) | 15 (31.2) |
| HBs Ag | 1 (2.1) | 47 (97.9) |
| Anti-HBs | 28 (58.3) | 20 (41.7) |
| Anti-HCV | - | 48 (100) |

Hastaların 25'inde (%52.1) otoimmün antikorlar değerlendirildi. ANA, Anti ds DNA, ASMA ve LKM antikorları 22 hastada negatif bulundu. Antikor pozitifliği saptanan 3 hastadan birinde tanı anında ASMA antikorunu 1/20 pozitif, bir diğer hastada ise ANA 1/40 benekli paternde pozitif ve ASMA 1/160 pozitif, diğer hastada ise ANA 1/40 benekli paternde pozitif saptandı. Hastalar otoimmün hepatit tanısıyla takibe alındılar.

Hastalarda kemik metabolizması ile ilgili olarak albümine göre düzenlenmiş olan Ca değerleri hastaların %10.4'ünde (5/48) düşük saptanırken KsALP hastaların %91.1'inde (41/45), osteokalsin %56.5'inde (26/46), ALP %39.6'sında (19/48), fosfor %27.1'inde (13/48) ve PTH düzeyi %21.4'ünde (9/42) yüksekti. Serum 25-(OH) D₃ düzeyi 24 (%92.3) hastada normal sınırlarda iken, 1 hastada düşük; 2 hastada ise yüksek saptandı. Osteokalsin ise 1 hastada düşük bulundu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Sirozlu hastalarda kemik metabolizmasını gösteren parametreler

| Parametreler (normal değerler) | | n | Ortalama ± SD (dağılım) |
|-----------------------------------|------------------|----|----------------------------|
| Ca | (8.5-10.5 mg/dl) | 48 | 8.9 ± 0.6 (7.4-10.0) |
| P | (2.3-4.7 mg/dl) | 48 | 4.3 ± 0.8 (2-5.7) |
| ALP | (250-1000 U/L) | 48 | 943.9 ± 449.5 (231-2271) |
| KsALP | (15-40 U/L) | 45 | 114.0 ± 39.0 (32-190) |
| PTH | (10-65 pg/ml) | 42 | 46.0 ± 46.6 (10.8-263.8) |
| Osteokalsin | (3.1-13.7 ng/ml) | 46 | 20.2 ± 19.2 (2-100) |
| 25-(OH) D ₃ | (10-68 ng/ml) | 26 | 34.4 ± 19.5 (7.4-77.9) |

Hasta grubunda ortalama Z skoru -2.42 ± 1.02 iken (-4.53 ile 0.47 arasında) kontrol grubunda ortalama değer -1.28 ± 0.73 (-2.75 ile 0.70 arasında) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaların 35'inde (%77.8) osteoporoz, 7'sinde (%15.5) osteopeni bulundu. Kontrol grubundaysa %11.9 oranında osteoporoz, %54.8 oranında osteopeni saptandı (Tablo 4.15, Tablo 4.16). Hasta ve kontrol grubunun kemik mineralizasyonu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Tablo 4.15. Kemik mineral dansitesi ölçülen sirozlu hastaların ve kontrol grubunun ve ortalama Z skorları

| Gruplar | n | Kız/Erkek | Z-skor* (ortalama ± SD) |
|---------|----|-----------|----------------------------|
| Hasta | 45 | 21/24 | -2.42 ± 1.02 |
| kontrol | 42 | 20/22 | -1.28 ± 0.73 |

* $p < 0.005$

Tablo 4.16. Hastaların kemik mineralizasyonu değerlendirilmesi

| Gruplar | Normal* | Osteopeni* | Osteoporoz* | Toplam |
|---------------|-----------|------------|-------------|----------|
| Hasta n (%) | 3 (6.7) | 7 (15.5) | 35 (77.8) | 45 (100) |
| Kontrol n (%) | 14 (33.3) | 23 (54.8) | 5 (11.9) | 42 (100) |

* $p < 0.05$

Selenyum düzeyi ölçülen 38 hastanın ortalama değeri 42.4 ± 8.2 (26.7-58.9) $\mu\text{g/L}$ olup 31 (%81.6) hastada normalin altındaydı. Kontrol grubundaki 41 çocuğun ortalama serum selenyum düzeyi ise 64.4 ± 16.9 (39.0-125.1) $\mu\text{g/L}$ olarak saptanıp, 5'inde (%12.2) düzey normalin altında bulundu. Hastaların ortalama serum selenyum düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 4.17). Hastaların serum selenyum düzeyleri ile laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında AST değerleriyle selenyum değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (Pearson katsayısı = -0.34). Hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirildiğinde A grubundaki 22 hastanın ortalama selenyum değerleri 42.6 ± 7.2 $\mu\text{g/L}$, B-C grubundaki 16 hastanın ise 42.1 ± 9.7 $\mu\text{g/L}$ saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.17. Siroz hastaları ve kontrol grubunun serum selenyum düzeyleri

| Gruplar | n | Selenyum Düzeyi ($\mu\text{g/L}$)* Ortalama \pm SD |
|---------|----|---|
| Hasta | 38 | 42.4 ± 8.2 |
| Kontrol | 41 | 64.4 ± 16.9 |

* $p < 0.05$

Serum karnitin düzeyi bakılan 43 hastanın ortalama değeri 28.6 ± 12.9 (12.4-65.2) $\mu\text{mol/ml}$ olarak bulundu. Sadece 2 hastada serum karnitin değerleri normal sınırların üstündeydi. Kontrol grubunda ise ortalama karnitin

düzeyi 28.5 ± 9.3 (16.7-54.2) $\mu\text{mol/ml}$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun karnitin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.18). Hasta grubundaki karnitin değerleri Child-Pugh sınıflamasına göre A ve B-C grupları arasında karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). A grubundaki 27 hastanın ortalama değerleri 27.6 ± 12.7 $\mu\text{mol/ml}$, B-C grubundaki 16 hastanın ortalaması ise 29.0 ± 13.1 $\mu\text{mol/ml}$ olarak bulundu.

Tablo 4.18. Siroz hastaları ve kontrol grubunun serum karnitin düzeyleri

| Gruplar | n | Karnitin düzeyi ($\mu\text{mol/ml}$)* |
|---------|----|---|
| | | Ortalama \pm SD |
| Hasta | 43 | 28.6 ± 12.9 |
| Kontrol | 29 | 28.5 ± 9.3 |

* $p>0.05$

Kırkbeş hastada *H. pylori* enfeksiyonunu değerlendirmek amacıyla *H. pylori* Ig G serolojisine bakıldı ve 14 hastada (%31.1) pozitif saptandı. Üre solunum testi yapılan 45 hastanın ise 13'ünde (%28.9) pozitif sonuç bulundu. Dispeptik yakınmaları olan, üre solunum testi pozitif bulunan ve kanama parametreleri uygun olan 4 hastada yapılan ÖGD'de 3 hastada antral nodülariteyle birlikte, bir hastada duodenal ülser, 2 hastada ise ösefagus distalinde varis saptandı. Bir hastada ise endoskopik bulgular normaldi. Hızlı üreaz testi 4 hastada da pozitif saptandı. Alınan biyopsi örneklerinde 4 hastada da histolojik olarak pangastriti destekleyen kronik inflamatuvar değişiklikler gözlemlendi. *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 9 hastaya omeprazol, klaritromisin ve amoksisilinden oluşan üçlü tedavi verildi. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra tekrarlanan UBT sonuçları negatif idi.

Karaciğer fibrozis derecesini değerlendirmek amacıyla 18 hastada bakılan serum hyaluronik asitin ortalama düzeyi 91.8 ± 77 (2-246) ng/ml olarak saptandı. Hastaların 7'sinde (%38.9) hyaluronik asit düzeyi normal değerlerin üstündeydi. Child-Pugh sınıflamasına göre A grubundaki 8

hastada serum hyaluronik asit değerleri 81.0 ± 82.2 ng/ml bulunurken, B-C grubundaki 10 hastada 100.4 ± 75.9 ng/ml olarak saptandı. Hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar karşılaştırılmadı.

Abdominal ultrasonografide hastaların 20'sinde (%41.7) splenomegali, 8'inde (%16.7) hepatomegali, 18'inde (%37.5) hepatosplenomegali saptandı. Abdominal ultrasonografide karaciğer parankimi değerlendirme sonuçları Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19. Hastaların abdominal ultrasonografide karaciğer parankim bulguları

| Karaciğer parankimi | n (%) |
|-----------------------|-----------|
| Heterojenite | 37 (77.1) |
| Ekojenitede artma | 13 (27.1) |
| Kontür düzensizliği | 10 (20.8) |
| Nodüler görünüm | 6 (12.5) |
| Kaba granüler görünüm | 2 (4.2) |
| İnce granüler görünüm | 1 (2.1) |

Abdominal ultrasonografide 7 hastada boyutları 5-30 mm arasında (14.8 ± 8.7) değişen lenfadenopati bulundu. Beş hastada lenfadenopati portal hilusta, bir hastada dalak hilusunda ve bir hastada da hepatoduodenal ligamentte lokalizeydi.

Toplam 43 hasta portal hipertansiyon varlığını araştırmak amacıyla Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Bu hastaların 21'inde (%48.8) portal hipertansiyon bulguları mevcuttu. Onbirinde portal ven çapında genişleme, 7'sinde venöz kollateral oluşumu, 4'ünde splenorenal şant varlığı, 2'sinde umbilikal vende açıklık, 2'sinde hepatik trifazik akımda bozulma, birinde hepatik vende monofazik akım ve birinde de Budd-Chiari sendromu ile uyumlu bulgular saptandı. Doppler ultrasonografide portal hipertansiyonu tespit edilen 21 hasta yanında 7 hastada ösefageal varislerin varlığı, 4 hastada da splenomegali, karın yüzeysel damarlarda genişleme gibi klinik

bulgularla portal hipertansiyon tanısı konuldu. Böylece hastaların %66.7'si (32/48) portal hipertansiyon tanısı aldı.

Takipte dispne semptomu gelişen ve fizik muayenede siyanozu ile çomak parmağı saptanan bir hastada ekokardiyografi ile değerlendirme sonrası pulmoner arteriyovenöz fistül bulundu.

Hastaların 25'i (%52.1) propranolol 1 mg/kg/gün tedavisi alırken, 7 (%14.6) hasta tek başına ursodeoksikolik asit, 10 (%20.8) hasta ise ursodeoksikolik asit ve propranolol tedavisi aldı. Otoimmün hepatit tanısıyla takip edilen 2 hasta steroid, bir hasta ursodeoksikolik asit kullandı. Bu hastalardan birinde otoimmün antikor sonuçlarının negatifleşmesiyle birbuçuk yılın sonunda tedavi kesildi ve hasta 3 yıl tedavisiz izlendi. Son kontrolde 2 hastada tüm antikorlar negatif ve steroid tedavisi almakta olan bir hastada ise ASMA 1/160 pozitif olarak saptanmıştır. Wilson tanısıyla takip edilen 12 hastaya bakırdan fakir diyet, D-penisilamin, çinko sülfat ve B₆ vitamini tedavisi verilirken, gluten sensitif enteropati tanısıyla izlenen 2 hastaya da glutensiz diyet uygulandı. Kronik kolestazisli hastalar orta zincirli yağdan zengin diyet ve intramüsküler A,D,E,K vitamin desteği aldılar. Galaktozemi ve tirozinemi tanısıyla izlenen hastalar da özel diyetleriyle takip edilmekteydi. Ayrıca tirozinemili hasta izlemi boyunca NTBC [2 (2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-sikloheksanadione] almakta idi. Pulmoner arteriyovenöz fistül tanısı almış olan hasta ek olarak enalapril ve digoksin, membranoproliferatif glomerülonefriti saptanan hasta da enalapril kullandı. İzlem sırasında tüm hastalara polivitamin, gerektiğinde K vitamini ve demir tedavisi verildi.

İzlem süreleri boyunca 17 hastada (%35.4) gastrointestinal sistem kanaması görüldü. On hasta (%18.8) tekrarlayan ösefageal varis kanaması nedeniyle skleroterapi programına alındı. İki hastada splenomegali, 2 hastada da splenomegali ve hipersplenizm nedeniyle toplam 4 hastada splenektomi yapıldı. Wilson tanısıyla takip edilen iki hastaya dış merkezde canlı donörden karaciğer nakli gerçekleştirildi.

Kriptojenik siroz tanısıyla takip edilen biri kız 2 hasta izlem sırasında 13 ve 16 yaşlarında gastrointestinal kanama sonrası gelişen hepatik ensefalopati nedeniyle kaybedildi.



5. TARTIŞMA

Siroz, çocukluk döneminde nadir olmayan bir hastalıktır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde kötü beslenme ve hijyen koşulları, enfeksiyon hastalıkları, akraba evlilikleri ve herediter metabolik hastalıkların sık görülmesi bu hastalığın önemini daha da artırmaktadır.

Geldikleri bölgelere göre gruplandırıldıklarında ise en çok hastanın %37.5 oranında Güneydoğu Anadolu ve %35.4 oranında İç Anadolu Bölgesi'nden gelmiş olmasının hastanemizin bölgesel konumu ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda saptanan siroz nedenleri arasında Wilson hastalığı (%22.9), ekstrahepatik biliyer atrezi (%12.5), otoimmün hepatit (%6.2) ve progressif familial intrahepatik kolestazis (%6.2) ilk sıraları almaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda da çocukluk çağında Wilson hastalığının siroz nedeni olduğu bildirilmiştir¹⁷⁹.

Hastaların %72.9'unda anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Bu oranın Türkiye'deki akraba evlilikleri oranından (%25.1)¹⁸⁰ daha yüksek oluşu siroz etiyolojisinde kalıtsal geçen hastalıkların önemini göstermektedir. Çalışma grubundaki tüm hastaların %31.3'ünde kalıtsal metabolik hastalık olduğu saptanması da bunu desteklemektedir. Bu hastalıkların erken dönemde tanı ve tedavisi siroz gelişimini ve komplikasyonlarını önleyebileceği gibi, genetik danışma ve prenatal tanı açısından da önemlidir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında en sık transplantasyon nedeni olan biliyer malformasyonlar çalışmamızda da siroz nedeni olarak ikinci sırada yer almaktadır. Tüm araştırmalara karşı siroz nedeni hastalarımızın %41.7'sinde bulunamamış ve kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir. Kriptojenik siroz oranı daha önce yapılmış çalışmalarda %44¹⁸¹ ve %62¹⁸² olarak saptanmıştır. Tanı yöntemlerinin gelişmesiyle bu gruptaki hastaların zaman içerisinde azalması beklenmektedir.

Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları incelendiğinde sıklık sırasına göre karın şişliği, sarılık ve gastrointestinal sistem kanama yakınmalarının ön planda olduğu görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da sarılık ve karın şişliği en sık gözlenen başvuru yakınmaları

olarak bulunmuştur^{51,181,182}. Bu bulgular hastaların geç dönemde doktora başvurduklarını göstermektedir.

İlk başvuru sırasında hastaların %77.1'inde hepatomegali, %66.7'sinde splenomegali, %52.1'inde hepatosplenomegali ve %29.2'sinde sarılık görülürken; son kontrolde bu oranlarda belirgin farklılık saptanmamıştır. Hepatosplenomegali sirozların büyük bir kısmında beklenen bir bulgudur^{181,182}. Özellikle palpasyonda karaciğer kıvamının sert ve nodüler olması siroz tanısını düşündürmelidir¹⁴. Başvuru sırasında 16 (%33.3) hastada dekompenzasyon bulgusu olarak asit görülürken son kontrolde asitli hasta sayısı 7'ye (%14.8) düşmüştür.

Başvuru anında hastalarımızın 15'inde (%31.2) malnütrisyon saptanıp bunların 13'ü hafif, 2'si orta derecedeydi. Son kontrolde ise hastaların 17'sinde (%35.6) malnütrisyon tespit edilirken bunlardan 16'sı hafif, 1'i orta derecedeydi. Bu hastalarda ağırlık ölçümü; asit, ödem ve organomegalilere bağlı olarak her zaman gerçek durumu yansıtmayabilir^{154,155}. Sokol ve arkadaşları¹⁵⁴ kronik karaciğer hastalığı olan çocukların %20'sinde kronik malnütrisyon tespit etmiş ve triseps cilt kalınlığı ile kol çevresi ölçümlerinin bu çocuklardaki beslenme durumunu daha iyi gösterdiğini bulmuşlardır. Bizim hastalarımızda da BGVA normal olmasına rağmen hastalarda boy ve ağırlık persentillerinin düşük olması bunu desteklemektedir. Bu hastaların beslenme durumunu daha iyi değerlendirmek için triseps cilt kalınlığı ve kol çevresi ölçümünün kullanılması tercih edilmelidir.

Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda protein-enerji malnütrisyonu sık görülmesi yanında¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ vitamin A, vitamin E, esansiyel yağ asitleri, demir ve çinko gibi eser elementlerin eksikliği de görülür¹⁵⁵. Malnütrisyonun hastalarda mortalite ve morbiditeyi de artırdığı ve hastalarda prognozu belirleyen faktörlerden biri olduğu unutulmamalıdır¹⁵⁷⁻¹⁶¹.

Hastalarımızın %54.2'sinde demir eksikliği anemisi saptanmış, %25'inde ise hipersplenizm bulunmuştur. Sirozlu hastalarda anemi siktir ve etiyojisi multifaktöryeldir. Gastrointestinal sistemden peptik ülser veya ösefageal varislere bağlı olan kan kaybı, hipersplenizme bağlı hemoliz, malabsorbsiyona bağlı demir ve folik asit eksikliği, malabsorbsiyon ve

anoreksiye bağlı malnutrisyon, sodyum ve su retansiyonuna bağlı dilüsyon anemiye yol açan etkenler arasında sayılabilir⁶⁹. Hastaların anemi yönünden yakın takibi ve gerektiğinde destek tedavisinin verilmesi önemlidir.

Serum transaminazları; hepatosellüler hasarın sensitif göstergeleridir^{89,90}. Hastalarımızda ilk başvuru anında %95.8 oranında AST yüksekliği, %83.3 oranında ALT yüksekliği saptanmıştır. Son kontrolde ise bu oranlarda azalma izlenmiştir. Kompanze sirozlu hastalarda serum transaminaz düzeylerinin bazı hastalarımızda olduğu gibi normal olması da beklenen bir bulgudur⁹⁰. Hastaların ilk başvurudaki ve son kontroldeki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise serum GGT (p=0.009) ve trigliserid düzeylerinde (p=0.012) anlamlı düşme saptanırken diğer laboratuvar bulgularında farklılık bulunmamıştır. Serum transaminazları ve GGT düzeylerinde saptanan düşmeler hastalarımızda hastalık aktivitesinin azaldığını düşündürmektedir.

Hastalarımızın ilk başvurudaki AST/ALT oranı ortalama 1.4 ± 0.7 iken, son kontrolde bu oran 2.9 ± 9.1 'e yükselmişti. İlk başvuru sırasında hastaların %68.8'inin AST/ALT oranı 1'den büyük saptanırken; son kontrolde %85.4'ünde oran 1'den büyük olarak bulundu. AST/ALT oranı akut viral hepatit⁹², karaciğerin yağlı infiltrasyonu⁹³ ve kronik hepatitte⁹⁴ karaciğer fibrozisini ve siroz gelişimini belirlemek için kullanılmıştır. Sheth ve arkadaşları⁹⁵ tek başına AST/ALT oranının 1 ve üzerinde olmasının kronik hepatit C'li hastalarda siroz tanısındaki pozitif prediktif değerini %100 olarak bulmuştur. AST/ALT oranının 1 ve üzerinde olmasının fibrozis ve siroz gelişimiyle ilişkisini gösteren benzer çalışmaların yanında⁹⁶⁻⁹⁹ bu oranın siroz gelişimini tahmin etmek için faydalı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır^{93,101}. AST/ALT oranının hastalarımızın büyük çoğunluğunda 1'in üzerinde olması ve hastalığın süresi ilerledikçe AST/ALT oranı 1'in üzerinde olan hasta sayısının artmış olması bu oranın fibrozisin göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda çocukluk çağındaki hastalarda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

K vitaminine cevap vermeyen protrombin zamanındaki uzamanın karaciğerin sentez kapasitesindeki azalmayı ve dekompanse hepatosellüler

hastalığı gösterdiği düşünülür⁴⁷. Hastalarımızın %41.7'sinde protrombin zamanında uzama, %22.9'unda hipoproteinemi ve hipoalbuminemi ilk başvuruda saptanmışken son kontrolde bu oranlar sırasıyla %60.4, %12.5 ve %18.7 olarak bulunmuştur. Oberti ve arkadaşları¹⁴ tarafından yapılmış olan bir çalışmada da sirotik hastalarda biyokimyasal testlerden bilirubin, albumin ve protrombin zamanının %70 ve üzerinde tanısal doğruluk gösterdiği belirtilmiştir. Hipoalbuminemi ve pıhtılaşma faktörlerindeki bozukluk karaciğer yetmezliği ile ilgilidir ve hasarlanmış hepatositler tarafından bu proteinlerin yapımındaki azalmanın bunların eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir¹⁰⁵.

Hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde izlemleri sırasında klinik bulgularında kötüleşme olmadığı görüldü. Bu da sirozun çocuklarda nispeten yavaş ilerlediğini düşündürdü. Hastaların ilk başvuru sırasındaki Child-Pugh sınıflamasına göre iyi prognozlu (A) ve kötü prognozlu (B-C) gruplardaki hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında AST/ALT oranı, GGT, kalsiyum ve ALP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. AST/ALT oranının B-C grubunda yüksekliği beklenirken diğerlerinin prognostik değerleriyle ilgili ileri çalışmalar planlanabilir.

Kronik karaciğer hastalıklarında osteopeni ve osteoporoz sıklıkla rastlanmaktadır ancak sirozlu hastalarda osteopeninin prevalansı ve etiyolojisi kesin bilinmemektedir. Çocuklarda yapılmış bir çalışmada² hastaların %75'inde osteopeni saptanmış ve osteopeninin iki yaşın altındaki çocuklarda, yüksek bilirubin düzeyi olanlarda, biliyer atrezi, progressif familyal intrahepatik kolestazis gibi kolestatik hastalıklarda ağır seyrettiği bildirilmiştir. Hastalarımızın KMD ölçüm sonuçlarına göre %77.8'inde osteoporoz, %15.5'inde osteopeni saptanmıştır. Hastaların KMD ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun KMD ölçümlerinde de %54.8 oranında osteopeni saptanmasına ülkemizdeki beslenme alışkanlıklarının ve güneşten yeterince yararlanamamanın neden olabileceği düşünülebilir. Kontrol grubunda bulunan osteopeninin gerçek bir osteopeniyi mi yansıttığı yoksa referans popülasyonu ile Türk popülasyonu arasındaki etnik farklardan mı

kaynaklandığı sorusu Türk toplumunun normal KMD değerleri bilinmediğinden şimdilik cevaplanamamaktadır.

Hastalarımızın kemik metabolizması ile ilgili parametrelerinden albümine göre düzeltilmiş olan Ca değerleri hastaların %10.4'ünde düşük saptanırken, KsALP %91.1, osteokalsin %56.5, ALP %39.6, fosfor %27.1, ve PTH %21.4 oranında yüksek bulunmuştur. 25-(OH) D₃ düzeyi 24 hastada normal sınırlarda iken, 1 hastada düşük; 2 hastada ise yüksektir. Osteokalsin ise 1 hastada düşük bulunmuştur. Guichelaar ve arkadaşlarının¹⁸³ yaptığı bir çalışmada da ortalama serum kalsiyum, osteokalsin, vitamin D seviyeleri normal, KsALP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Hastalarımızdaki KsALP ve PTH düzeylerindeki yükselme artmış kemik yapım ve yıkımını göstermekte olup, hastaların büyük bir kısmında görülen normal kalsiyum düzeyleri de PTH düzeyindeki dengeleyici artışa bağlanabilir. Osteopeni ve osteoporozun düzelmesi uzun zaman aldığından erken tanı ve tedavi çocuklarda yakın ve uzak dönemde ortaya çıkacak morbidite riskini azaltmada önemlidir.

Karaciğer hastalıkları ve özellikle sirozda serum Se düzeylerinin düşük bulunduğunu bildiren birçok çalışma vardır^{3-6,174-176,184}. Çalışmamızda da hastaların selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ve hastaların %81.6'sında normal sınırların altında saptanmıştır. Düşük Se düzeyinin mekanizması tam anlaşılacakla beraber diyetle yetersiz alım ve hasarlı karaciğerde selenyum içeren bileşiklerin yapımında azalma suçlanmaktadır^{3,6}. Burk ve arkadaşları³ siroz hastalarının serum selenyum düzeyinde azalma saptamışlar ve bunun nedenini Se eksikliğinden çok hepatik disfonksiyona bağlamışlardır. Ayrıca hastalık ilerledikçe plazma Se düzeylerinde orantısız olarak düşüklük olduğunu gösteren yayınlar da vardır^{174,175,184}.

Ülkemiz topraklarındaki Se miktarı hakkında yapılmış çok çalışma olmamakla beraber Aras ve arkadaşlarının¹⁸⁵ yaptığı çalışmada diğer ülkelere göre Türkiye topraklarındaki Se düzeyi ve günlük alınan Se miktarı düşük bulunmuştur. Hastalarımızın serum Se düzeylerinde düşüklük saptanmış olmasına rağmen, Se eksikliğinin klinik belirti ve bulgularına rastlanmamıştır. Bazı araştırmacılar sirozlu hastalarda Se desteği

verilmesinin faydalı olabileceğini belirtse de sentetik Se tedavisinde toksik doz ile törepatik doz arasındaki sınır dar olduğundan bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır^{170,176,177}.

Literatürde siroz hastalarındaki karnitin seviyeleri hakkında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hastalarımızdan serum karnitin düzeyi bakılan 43'ünün ortalama değeri (28.6 ± 12.9 $\mu\text{mol/ml}$) normal sınırlar içinde olup, sadece 2 hastada serum karnitin değerleri normal sınırların üstünde saptanmıştır. Selimoğlu ve arkadaşlarının¹⁸⁶ yaptığı bir çalışmada ise sirozlu çocuklarda ve özellikle Wilson hastalığında düşük karnitin seviyeleri saptanmıştır. Bununla beraber siroz hastalarında serum karnitin seviyelerinde yükselme olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur^{10,11-13}. Amadio ve arkadaşları¹² karaciğer hastalığının ağırlığıyla karnitin seviyeleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Hastalarımızın iyi prognozlu (A grubu) ve kötü prognozlu (B-C grubu) olanlarının karnitin düzeyleri arasında farklılık gösterilememiştir. Karnitinin sirotik çocukların metabolizmasındaki etkileri ve klinik önemi ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Hastalarımızın 18'inde karaciğer fibrozis derecesini değerlendirmek amacıyla serum hyaluronik asit düzeyi ölçülmüş ve serum hyaluronik asit düzeyleri ortalama 91.8 ± 77 (2-246) ng/ml olarak saptanmıştır. Hastalarının %38.9'unda hyaluronik asit düzeyi normal değerlerin üzerinde bulunmuştur. Birçok çalışmada karaciğer hastalıklarında yüksek serum hyaluronik asit seviyeleri saptanmıştır^{16,18,19}. Sirozlu hastalarda artmış olmasının hepatik endotelial hücre fonksiyonlarını saptamada¹⁷, primer biliyer sirozda ise ilerleyici karaciğer hasarının gösterilmesinde⁴⁰, kronik hepatit C hastalarında fibrozisin saptanmasında ve interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde²⁰ yararlı olabileceği belirtilmiştir. Fulminan karaciğer yetmezliğinde de artmış hyaluronik asit seviyeleri bulunmuştur⁴¹. Oberti ve arkadaşlarının¹⁴ yapmış olduğu çalışmada da 63 klinik, biyokimyasal, Doppler ultrasonografik ve endoskopik değişken içinden serum hyaluronik asit konsantrasyonunun siroz tanısını koymak için en sensitif değişken olduğu bulunmuştur. Bu konuda çocuklarla ilgili yapılmış çalışmalar çok azdır. Hasegawa ve arkadaşları¹⁸⁷ biliyer atrezili çocuklarda serum hyaluronik

asit seviyelerinin ölçümünün karaciğer fibrozisini göstermede hassas bir belirleyici olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Bizim hastalarımızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kötü prognozlu (B-C grubu) hastalarda serum hyaluronik asit düzeyi iyi prognozlu (A grubu) hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmaların ışığında serum hyaluronik asit düzeylerinin non-invazif bir yöntem olarak sirozlu hastalarda özellikle karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda fibrozisin ve hastalık evresinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda *H. pylori* Ig G serolojisi %31.1 oranında pozitif bulunmuş, üre nefes testi ise 45 hastanın ise 13'ünde (%28.9) pozitif saptanmıştır. Çocukluk çağında siroz hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı ve etkileri konusunda yapılmış çalışmalar nadirdir. Yağcı ve arkadaşlarının²⁶ 142 kronik karaciğer hastalığı olan çocukla yaptıkları çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu serolojik olarak sirotik çocukların %68.2'sinde pozitif bulunmuş ve kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ünitimizde 31 sirotik çocukta yapılan bir çalışmada ise UBT ile *H. pylori* enfeksiyonu %29 oranında saptanmış ve kontrol grubundan farklı bulunmamıştır²⁵. Aynı zamanda *H. pylori* enfeksiyonu ile siroz etiyolojisi ve hastalığın ciddiyeti arasında da bir ilişki saptanmamıştır²⁵. *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 9 hastamıza omeprazol, klaritromisin ve amoksisilinden oluşan üçlü tedavi verilmiş ve tümünde *H. pylori* eradikasyonunu sağlanmıştır.

Üreaz pozitif bir bakteri olarak amonyak üreten *H. pylori* enfeksiyonu ve hepatik ensefalopati ilişkisini araştıran çalışmalarda hiperamonemi patogenezinde *H. pylori* enfeksiyonu ile ilgili farklı görüşler mevcuttur⁵⁹⁻⁶². Bizim çalışmamızda *H. pylori* ile enfekte olan hastalarda hepatik ensefalopati gözlenmemiştir. *H. pylori* enfeksiyonunun sirotik çocuklarda prevalansı ve bu hastalarda gastrointestinal ve hepatik etkileriyle ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

Hastalarımızın hepsinde aşı gereksinimi ve/veya hastalığı ağırlaştırıcı virüs araştırması bağlamında yapılan Hepatit A, B ve C virüs taraması sonucunda 1 hastada (%2.1) HBs antijen pozitifliği saptanmış, karaciğer

dokusunda HbsAg boyanması neaktif olduğundan HBs taşıyıcısı olarak kabul edilmiştir. Büyük çoğunluğu aşıya bağlı olmak üzere hastaların yarısından fazlasında (%58.3) anti-HBs pozitifliği saptanmıştır. Hepatit C virüsü hiçbir hastamızda tespit edilmemiştir. Hastalarımızın yarısından fazlası ise hepatit A enfeksiyonu geçirmiştir. Kronik karaciğer hastası olan çocuklarda tanı anında hepatit belirleyicilerinin taranarak, gereken aşıların yapılması hastalığın morbidite ve mortalitesi için büyük önem taşımaktadır. Anti-HAV IgG ve anti-HBs antikoları negatif olan hastalara aşılama önerilerinde bulunulmuştur.

Sirozlu hastalarda safra kesesi taşlarının görülme prevalansı 2-3 kat artmıştır^{66,67}. Bizim hastalarımızın 4'ünde de kolelitiazis saptanmıştır. Kolesistektomi yapılan bir hastada pigment taşı bulunmuştur. Diğer hastalar ise asemptomatik olarak takip edilmektedirler.

Sirozlu hastalarda hepatik klirensteki bozulmaya bağlı olarak böbreklerde immün komplekslerin birikmesiyle hepatik immünglobulin A nefropatisi, hepatik glomerulosklerozis, membranoproliferatif glomerülonefrit ve membranöz nefropati görülebilir⁸¹. Hastalarımızdan 2'sinde mezenjioproliferatif glomerülonefrit, birinde ise membranöz glomerülonefrit tanısı böbrek biyopsiyle konulmuştur. Hematüri, proteinüri gibi glomerüler hasar bulguları olduğunda sirozlu hastalarda glomerülopatiler akıldan çıkarılmamalıdır.

Abdominal ultrasonografi ile değerlendirilen hastaların %41.7'sinde splenomegali, %16.7'sinde hepatomegali, %37.5'inde hepatosplenomegali saptandı. Karaciğer parankimi değerlendirilmesinde hastaların %77.1'inde saptanan heterojenitenin sık ve önemli bir bulgu olduğu düşünüldü.

Abdominal ultrasonografide hastaların %14.5'inde boyutları 5-30 mm arasında değişen lenfadenopati bulunmuş; bunların büyük çoğunluğunun portal hilusta yerleştiği görülmüştür. Soresi ve arkadaşlarının¹⁸⁸ 1003 kronik karaciğer hastasında yaptıkları çalışmada abdominal ultrasonografide %39.3 oranında lenfadenopati saptanmış ve özellikle hepatoduodenal ligamentte yerleşen lenfadenopatilerin HCV enfeksiyonu veya otoimmün etiyojoloji ve

histolojik olarak daha ciddi hastalığı işaret ettiği bulunmuştur. Hastalarımızdaki lenfadenopatiler ise hepatit C enfeksiyonu ile ilişkili değildir.

Toplam 43 hastamız Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve bunların yaklaşık yarısında portal hipertansiyon bulguları saptanmıştır. Doppler ultrasonografi portal hipertansiyonun tanımlanmasında en yararlı girişimsel olmayan yöntem olarak görülmektedir.

Kompanze siroz tanısı alan hastaların %40'ında, dekompanze siroz tanısı alan hastaların ise %60'ında varis görüldüğü ve kompanze siroz tanısı alan hastaların %25'inde 10 yıl içinde varis kanamaları ortaya çıktığı bildirilmiştir¹¹¹. İzlem süreleri boyunca hastalarımızın %35.4'ünde gastrointestinal sistem kanaması görülmüş; bunların %18.8'i tekrarlayan ösefageal varis kanaması nedeniyle skleroterapi programına alınmıştır. Son kontrolde ise endoskopik olarak 11 hastada ösefageal varis saptanmıştır.

İzlemlerinde kriptojenik siroz tanısıyla takip edilen biri kız 2 hasta; 13 ve 16 yaşlarında gastrointestinal kanama sonrası gelişen hepatik ensefalopati nedeniyle kaybedilmiştir. Hastanemizde yapılan bir çalışmada¹⁸¹ sirozlu hastalarda kaybedilme nedenleri sırasıyla hepatik koma, ileri asit, akciğer enfeksiyonu, şanttan sonra hepatik koma ve splenektomiden sonra koma şeklinde bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada¹⁸² hepatik koma, portoenterostomi sonrası postoperatif komplikasyonlar, gastrointestinal sistem kanaması, karaciğer transplantasyon komplikasyonları ve spontan bakteriyel peritonit olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ülkemizde Wilson hastalığının siroz nedenleri içinde ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Ayrıca gelişen teknoloji ile oldukça fazla bulunan nedeni bilinmeyen siroz vakalarının sayısının azalacağı umut edilmektedir. Aynı zamanda akraba evliliklerinin önlenmesi de çok büyük bir grubu oluşturan metabolik nedenli sirozların görülme sıklığını azaltacaktır. Çalışmamızda çocukluk çağı siroz hastalarında AST/ALT oranı, hyaluronik asit gibi belirleyicilerin fibrozisi belirlemede yardımcı olabileceği, osteoporozun önemli bir problem olduğu, hastalarda selenyum eksikliğinin sık görüldüğü, *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı komplikasyonların önlenmesi için *H. pylori*

enfeksiyonunun araştırılıp tedavi edilmesinin ve hastaların beslenme durumlarının yakından takip edilmesinin önemli olduğu görülmüştür.



6. SONUÇLAR

Kasım 2002-Ekim 2003 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesinde siroz tanısı ile takip edilen 48 hastanın kemik metabolizmasına yönelik parametreler ve kemik mineral dansitesi, selenyum, karnitin, hyaluronik asit, *Helicobacter pylori* ve hepatit belirleyicileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların 26'sı (%54.2) erkek olup, erkek/kız oranı 1.2 idi. Tanı yaşları 1 ay-15.8 yıl arasında değişiyordu. Hastaların izlem süreleri 2 ay-170 ay (ortalama 58.5 ± 35.3) arasındaydı.

2. Hastaların %72.9'unda anne-baba arasında akrabalık mevcuttu.

3. Hastaların büyük çoğunluğunun Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesinden başvurduğu görüldü.

4. Hastaların en çok karın şişliği, sarılık ve gastrointestinal sistem kanaması yakınmaları ile başvurduğu görüldü.

5. Tanı sırasında hastalarda %77.1 hepatomegali, %66.7 splenomegali, %52.1 hepatosplenomegali, %33.3 asit ve %29.2 sarılık saptanırken; son kontrolde hepatomegali %60.4, splenomegali %83.3, hepatosplenomegali %52.1, sarılık %29.2 ve asit %14.8 hastada mevcuttu. Hastalarımızdaki asit oranındaki düşme dikkat çekiciydi.

6. Başvuru anında hastaların 15'inde (%31.2) saptanan malnütrisyon %27.1'inde hafif, %4.1'inde orta derecede idi. Son kontrolde ise hastaların %35.6'sında saptanmış olan malnütrisyon 16 hastada (%33.3) hafif, 1 hastada (%2.1) orta derecede bulundu.

7. Etiyolojide metabolik nedenler (%31.3), ekstrahepatik biliyer atrezi (%12.5), otoimmün hepatit (%6.2) ve progressif familyal intrahepatik kolestazis (%6.2) saptandı. Metabolik nedenlerin en büyük kısmını Wilson hastalığı (%22.9) oluşturmaktaydı. Hastaların %41.7'sinde ise neden bulunamarak kriptojenik siroz olarak değerlendirildi. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile kriptojenik gruptaki hastaların nedenlerinin aydınlatılabileceği düşünüldü.

8. Siroz ile birlikte 4 hastada kolelitiazis, 2 hastada mezenjioproliferatif glomerülonefrit, 2 hastada gluten sensitif enteropati, birer hastada ise HBs Ag taşıyıcılığı, membranöz glomerülonefrit, faktör V Leiden mutasyonu (homozigot), hidrosefali, aort koarktasyonu, mitral valv ile birlikte triküspit yetmezliği ve bir hastada immün yetmezlik (common variable immune deficiency) mevcuttu.

9. Hastaların ilk başvuru sırasında %95.8'inde AST yüksekliği, %83.3'ünde ALT ve %87.5'inde GGT yüksekliği, %50'sinde hiperbilirubinemi ve %41.7'sinde protrombin zamanında uzama saptandı. Son kontrolde de AST yüksekliği %77.1, ALT yüksekliği %54.2, GGT yüksekliği %58.3, protrombin zamanında uzama %60.4 ve hiperbilirubinemi %47.9 oranında saptandı. Hastaların izlemlerinde GGT düzeylerinde ($p=0.009$) ve trigliserit düzeylerinde ($p=0.012$) anlamlı düşmeler gözlemlendi.

10. Hastaların %43.8'inde anemi ve %25'inde hipersplenizm saptandı. Hastalara gerektiğinde demir tedavisi verildi. İzlem sırasında 2 hastada splenomegali, 2 hastada ise splenomegali ve hipersplenizm nedeniyle toplam 4 hastaya splenektomi yapıldı.

11. Başvuru anında hastaların %68.8'inde AST/ALT oranı 1'in üzerindeyken, son kontrolde %85.4 hastada bu oran 1'in üzerinde seyretti. İlk başvuru ve son kontroldeki oranlar karşılaştırıldığında son kontrolde 19 hastada ilk orana göre daha düşük; 29 hastada ise oranın artmış olduğu saptandı. İlerleyen zamanla AST/ALT oranının artmış olmasının fibrozisin artışıyla ilgili olabileceği ve bu oranın hastalığın evresini göstermede kullanılabileceği düşünüldü.

12. Hastalar Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirildiklerinde tanı anında 30 hastanın (%62.5) A, 14 hastanın (%29.2) B, 4 hastanın (%8.3) C sınıfında olduğu görüldü. Son kontrolde gruptaki hasta sayısında değişiklik saptanmadı. İzlemleri sırasında hastalarımızın klinik bulgularında kötüleşme yoktu ve çocuklarda sirozun nispeten yavaş ilerlediğini düşündürdü.

13. Otuzüç (%66.8) hastada anti-HAV IgG, 28 hastada (%58.3) anti-HBs ve bir hastada HBs taşıyıcılığı saptandı. Anti-HAV IgG ve anti-HBs negatif saptanan hastalara aşılama önerildi.

14. Yirmibeş (%52.1) hastada otoimmün antikorlar değerlendirildi. Bakılan ANA, Anti ds DNA, ASMA ve LKM antikorları 22 hastada negatif bulunurken 3 hastada pozitif saptandı. Bu hastalardan 1'inde tanı anında ASMA antikorları 1/20 pozitif, bir diğer hastada ise ANA 1/40 benekli paternde pozitif ve ASMA 1/160 pozitif, diğer hastada ise ANA 1/40 benekli paternde pozitif bulundu. Hastalar otoimmün hepatit tanısıyla takibe alındı. Son kontrolde bunların 2'sinde tüm antikorlar negatif ve steroid tedavisi almakta olan bir hastada ise ASMA 1/160 pozitif olarak saptandı.

15. Hastaların %10.4'ünde Ca düzeyleri düşük bulunurken, %27.1 hastada fosfor, %39.6 hastada ALP düzeyleri yüksek bulundu. Kemik spesifik alkalen fosfataz %91.1 hastada, osteokalsin %56.5 hastada, PTH %21.4 hastada yüksek bulundu. 25-(OH) Vit D₃ 1 hastada düşük, 2 hastada yüksek, 24 (%92.3) hastada normal değerlerdeydi. Bu bulgular literatürdeki sonuçları desteklemekteydi.

16. Hastaların ortalama KMD Z skoru -2.42 ± 1.02 olup, kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$). Hastaların %77.8'inde osteoporoz ve %15.5'inde osteopeni mevcuttu. Osteopeni ve osteoporozun düzelmesi uzun zaman aldığından erken tanı ve tedavinin çocuklarda yakın ve uzak dönemde ortaya çıkacak morbidite riskini azaltmada önemli olduğu düşünüldü.

17. Hastaların ortalama serum selenyum düzeyi 42.4 ± 8.2 µg/L idi. Kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. Hastaların %81.6'sında serum selenyum düzeyi normalin altında idi. AST değerleriyle serum selenyum düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Sirotik hastalarda selenyum desteğinin faydalı olabileceği düşünüldü.

18. Hastaların ortalama serum karnitin düzeyi 28.6 ± 12.9 µmol/ml olup normal sınırlarda idi. Sadece 2 hastada serum karnitin düzeyleri yüksek bulundu. Kontrol grubu ile aralarında fark saptanmadı.

19. Karaciğer fibrozisini değerlendirmek amacıyla bakılan serum hyaluronik asit düzeyleri ortalama 91.8 ± 77.0 ng/ml olarak bulundu. Hastaların %38.9'unda hyaluronik asit düzeyleri normal değerlerin üzerindeydi. Child-Pugh B-C sınıfındaki hastaların serum hyaluronik asit düzeyleri A sınıfındakilere göre daha yüksek bulundu. Serum hyaluronik asit düzeyinin özellikle karaciğer biyopsisi yapılamayan sirotik hastalarda fibrozisi değerlendirmek için faydalı olabileceği düşünüldü.

20. On dört hastada (%31.1) *H. pylori* IgG pozitifliği, 13 hastada (%28.9) UBT pozitifliği saptandı. Dört hastaya yapılan ÖGD sonucunda 3 hastada antral nodülerite ile birlikte 1 hastada duodenal ülser ve 2 hastada ösefagus distalinde varis bulundu. Bir hastada normal endoskopik bulgular tespit edildi. Alınan biyopsi örneklerinde 4 hastada da pangastri destekleyen kronik inflamatuvar değişiklikler gözlemlendi. *H. pylori* enfeksiyonu saptanan 9 hastaya omeprazol, klaritromisin ve amoksisilinden oluşan üçlü tedavi verildi. Tedavi sonunda tekrarlanan UBT sonuçları negatif idi. Endoskopi yapılamayan siroz hastalarında *H. pylori* tanısında UBT'nin non-invazif bir test olarak kullanılabilmesine karar verildi. Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonunun araştırılıp tedavi edilmesinin sirozun komplikasyonlarını önlemek açısından önemli olduğu görüldü.

21. Abdominal ultrasonografide %41.7 hastada splenomegali, %16.7 hastada hepatomegali ve %37.5 hastada hepatosplenomegali bulundu. Abdominal ultrasonografide %77.1 hastada görülen karaciğer parankim heterojenitesinin siroz hastalarında önemli ve sık görülen bir bulgu olduğu saptandı.

22. Doppler ultrasonografi ile %48.8 hastada portal hipertansiyon bulguları saptandı. Bu hastaların 11'inde portal ven çapında genişleme, 2'sinde venöz kollateral oluşumu, 4'ünde splenorenal şant varlığı, 2'sinde umbilikal vende açıklık, 2'sinde hepatik trifazik akımda bozulma, 2'sinde hepatik vende monofazik akım ve 1'sinde de Budd-Chiari sendromu ile uyumlu bulgular mevcuttu. Doppler ultrasonografinin portal hipertansiyon tanısında faydalı olduğu düşünüldü.

23. Takipte dispne semptomu gelişen ve fizik muavenede siyanozu ve çomak parmağı saptanan bir hastada ekokardiyografi ile değerlendirme sonrası pulmoner arteriyovenöz fistül bulundu. Tedavisine enalapril ve digoksin eklendi.

24. Hastalardan 25'i (%52.1) propranolol 1 mg/kg/gün tedavisi alırken, 7 (%14.6) hasta tek başına ursodeoksikolik asit, 10 (%20.8) hasta ise ursodeoksikolik asit ve propranolol tedavisi aldı. Wilson tanısıyla takip edilen 12 hastaya bakırdan fakir diyet, D-penisilamin, çinko sülfat ve B₆ vitamini tedavisi verilirken, gluten sensitif enteropati tanısıyla izlenen 2 hastaya da glutensiz diyet uygulandı. Galaktozemi ve tirozinemi tanısıyla izlenen hastalar da özel diyetleriyle takip edilmekteydi. Ayrıca tirozinemili hasta tedavisi sırasında NTBC [2 (2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-sikloheksanadione] ve membranoproliferatif glomerülonefriti saptanan hasta enalapril kullanmakta idi. Kronik kolestazisli hastalar orta zincirli yağdan zengin diyet ve intarmüsküler A,D,E,K vitamin desteği aldılar.

25. Wilson tanısıyla takip edilen iki hastaya dış merkezde canlı donörden karaciğer nakli gerçekleştirildi.

26. Takip süresince 17 hastada (%35.4) gastrointestinal sistem kanaması görüldü. On hasta (%18.8) tekrarlayan ösefageal varis kanaması nedeniyle skleroterapi programına alındı. Sirotik hastalarda varis kanamalarının önlenmesinin (primer veya sekonder profilaksi) hastalığın mortalitesini de düşüreceği düşünüldü.

27. İzlemlerinde kriptojenik siroz tanısıyla takip edilen biri kız 2 hasta 13 ve 16 yaşlarında gastrointestinal kanama sonrası gelişen hepatik ensefalopati nedeniyle kaybedildi.

7. KAYNAKLAR

1. Hardy S, Kleinman RE. Cirrhosis and Chronic Liver Failure. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds). *Liver Disease in Children*; 2nd Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 89-127.
2. Goncalves IM, Rodrigues FMP, Pereira L ve ark. Osteodystrophy in children with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001; 34 (suppl 1):73.
3. Burk RF, Early DS, Hill KE ve ark. Plasma selenium in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 794-798.
4. Al-Bader A, Abul H, Hussain T ve ark. Selenium and liver cirrhosis. *Mol Cell Biochem* 1998; 185: 1-6.
5. Guarini P, Stanzial AM, Olivieri O ve ark. Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post viral and alcoholic cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1998; 270: 139-150.
6. Valimali M, Alfthan G, Vuoristo M ve ark. Effects of selenium supplementation on blood and urine selenium levels and liver function in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 1991; 196: 7-16.
7. Kendler BS. Carnitine: An overview of its role in preventive medicine. *Prevent Med* 1986; 15: 373-390.
8. Eskandari GH, Kandemir Ö, Polat G ve ark. Serum L-carnitine levels and lipoprotein compositions in chronic viral hepatitis patients. *Clin Biochem* 2001; 34: 431-433.
9. Krahenbühl S, Brass EP, Hoppel CL. Decreased carnitine biosynthesis in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1217-1223.
10. Krahenbühl S, Reichen J. Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1996; 25: 148-153.
11. Palambo JD, Borum PR, Jenkins JR, Trey C, Bistrain BR. Blood carnitine status after orthotopic liver transplantation in patients with end-stage liver disease. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 504-507.

12. Amodio P, Angeli P, Merkel C ve ark. Plasma carnitine levels in liver cirrhosis: Relationship with nutritional status and liver damage. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 619,626.
13. D'ariento A, Mattera D, Ambrogio G ve ark. Hypercarnitinemia in cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 343-345.
14. Oberti F, Valsesia E, Pilette C ve ark. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1609-1616.
15. Chichibu K, Matsuura T, Schichijo S, Yokoyama MM. Assay of serum hyaluronic acid in clinical application. *Clin Chim Acta* 1989; 111:317-323
16. Plevris JN, Haydon GH, Simpson KJ ve ark. Serum hyaluronan-a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1121-1127.
17. Engström-Leurent A, Löf L, Nyberg A, Schröder T. Increased serum levels of hyaluronate in liver disease. *Hepatology* 1985; 5: 638- 642.
18. Frebourg T, Delpech B, Bercoff E ve ark. Serum hyaluronate in liver disease: study by enzymeimmunological assay. *Hepatology* 1986; 6: 392- 395.
19. Ueno T, Inuzuka S, Torimura T ve ark. Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. *Gastroenterology* 1993; 105: 475-481.
20. Guechot J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of α - interferon therapy. *J Hepatol* 1995; 22: 22-26.
21. Mercedes V, Xavier C, Marta R. *Helicobacter pylori* is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 717-722.
22. Zullo A, Hassan C, Morini S. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 197-205.
23. Calvet X, Navarro M, Gil M ve ark. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2501-2507.

24. Sanchez-Mete L, Zullo A, Hassan C. *Helicobacter pylori* diagnosis in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 566-570.
25. Özen H, Saltık-Temizel İN, Demir H, Yüce A, Gürakan F, Koçak N. *Helicobacter pylori* infection in children with cirrhosis. *Helicobacter* 2003; 8: 461
26. Yağcı RV, Arıkan C, Akman S, Özgene F, Nart D, Aydoğdu S. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 574.
27. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HN, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. *J Clin Pathol* 1978; 39: 414.
28. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am J Pathol* 1977; 87: 228-258.
29. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787-797.
30. Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: 38-53.
31. Friedman SL. Cellular networks in hepatic fibrosis. *Digestion* 1998; 59: 368-371.
32. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250.
33. Benyon RC, Arthur MJP. Mechanisms of hepatic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 75-85.
34. Martin GR, Kleinman HK. The extracellular matrix in development and in disease. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 147-156.
35. Ramadori G, Knittel T, Saile B. Fibrosis and altered matrix synthesis. *Digestion* 1998; 59: 372-375.
36. Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963; 44: 239-243.
37. Plebani M, Burlina A. Biochemical markers of hepatic fibrosis. *Clin Biochem* 1991; 24: 219-239.

38. Murawaki Y, Kusakabe Y, Hirayama C. Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolyl hydroxylase and laminin. *Hepatology* 1991; 14: 1167-1173.
39. Körner T, Kropf J, Gressner AM. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J Hepatol* 1996; 25: 684-688.
40. Nyberg A, Engstrom-Laurent A, Loof L. Serum hyaluronate in primary biliary cirrhosis-a biochemical marker for progressive liver damage. *Hepatology* 1988; 8: 142-146.
41. Bramley PN, Rathbone BJ, Forbes MA, Cooper EH, Losowsky MS. Serum hyaluronate as a marker of hepatic dearrangement in acute liver damage. *J Hepatol* 1991; 13: 8-13.
42. Tanrıöver N, Koçak N, Özsoylu Ş, Göğüş S, Kale G, Çağlar M, Yüce A. Çocukluk çağı siroz ve karaciğer fibrozisinde kolşisin tedavisi: Yirmi hastanın klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları. *Çocukluk Çağı ve Hastalıkları Dergisi* 1992; 35: 93-99.
43. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E ve ark. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 928- 931.
44. Crawford JM. The liver and biliary tract. In: Kumar V, Cotran SM, Robbins SL. (Eds). *Pathologic Basis of Disease*; 6th edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1999: 845-902.
45. Maddrey WL, Boitnott JK. Drug induced chronic liver disease. *Gastroenterology* 1977; 72: 1348.
46. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513- 1520.
47. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Cirrhosis. In: Craven L. *Pediatric Clinical Gastroenterology*; 4th Ed, Mosby, 1995: 761-778.
48. Özsoylu Ş, Koçak N, Mihci C. Cirrhosis and color blindness in children . *Turk J Pediatr* 1974; 16: 70-71.

49. Balistreri WF. Manifestations of liver disease. In: Behrman RE; Kleigman RM, Jenson HB (Eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Ed, WB Saunders, Philadelphia, 2000: 1203-1207.
50. Raiford DS. Pruritus of chronic cholestasis. QJM 1995; 88: 603-607.
51. Chang SH, Lee HT, Yoon TY. Skin manifestations of patients with liver cirrhosis. J Europ Academy Dermatol Venerology 1997; 9: S131.
52. Yüce A, Koçak N, Özsoylu Ş. Sirozda pulmoner arterio-venöz fistüller (Üç vakanın takdimi). Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Dergisi 1992; 35: 23-27.
53. Kieren G, Boichis H, Swas TS, Frand M. Pulmonary arterio-venous fistulae in hepatic cirrhosis. Arch Dis Child 1983; 58: 302- 304.
54. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. Hepatology 2000; 32: 859- 865.
55. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C ve ark. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. Gut 2002; 51: 853- 859.
56. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P ve ark. *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic cirrhotic patients. Hepato- Gastroenterology 1999; 46: 395-400.
57. Tsai CJ. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. Dig Dis Sci 1998; 43: 1219-1225
58. Calvet X, Navarro M, Gil M, Rivero E, Sanfeliu I, Brullet E ve ark. Seroprevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in patients with cirrhosis. J Hepatol 1997; 26: 1249-1254.
59. Chakrabarti P, Zullo A, Hassan C ve ark. *Helicobacter pylori*, gastric juice and arterial ammonia levels in patients with cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 578-581.
60. Scotiniotis IA, Lucey MR, Metz DC. *Helicobacter pylori* infection is not associated with subclinical hepatic encephalopathy in stable cirrhotic patients. Dig Dis Sci 2001; 46: 2744-2751.

61. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, Winn S, Attili AF. *Helicobacter pylori* infection, plasma ammonia levels and psychometric testing in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2214-2218.
62. Zullo A, Hassan C, Morini S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*: a critical reappraisal. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 164-168.
63. Hyams JS, Treem WR. Portal hypertensive gastropathy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 13- 18.
64. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49: 866-877.
65. Merkel C, Schipilliti M, Bighin R ve ark. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 269- 274.
66. Acalovschi M, Blendea D, Feier C ve ark. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: A case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1856-1860.
67. Conte D, Fraquelli M, Fornari F ve ark. Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Medicine* 1999; 159: 49-53.
68. Peck-Radosavljevic, M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 317-323.
69. Kimber C, Deller DJ, Ibbotson RN, Lander H. The mechanism of anemia in chronic liver disease. *OJM* 1964; 34: 33-64.
70. Intragumtornchai T, Rojnukkarin P, Swasdikul D, Israsena S. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *J Intern Med* 1998; 243: 233-241.
71. Bell BA. Bleeding associated with hepatocellular disease. *Inter J Pediatr Hematol Oncology* 1994; 1: 53-61.
72. Bernstein D. Effectiveness of the recombinant factor VIIa in patients with the coagulopathy of advanced Child's B and C cirrhosis. *Semin Thromb Hemos* 2000; 26: 437- 438.

73. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252- 262.
74. Wyke RJ, Rajkovic IA, Williams R. Impaired opsonization by serum from patients with chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 91- 98.
75. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 363-371.
76. Youssif-Kadaru AGM, Rajkovic IA, Wyker RJ ve ark. Defects in serum attractant activity in different types of chronic liver disease. *Gut* 1984; 25: 79- 84.
77. Potter BJ, Trueman AM, Jones EA. Serum complement in chronic liver disease. *Gut* 1973; 14: 451-456.
78. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 2: 193-200.
79. Bannayan GA, Hajou S. Gynecomastia: Clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 1972; 57:431-437.
80. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
81. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 302-308.
82. Donaghy A. Advances in liver disease: alcoholic hepatitis, non-cirrhotic portal fibrosis and complications of cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 462-466.
83. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K ve ark. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273- 280.
84. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 856-865.

85. Özsoylu Ş, Atalay N, Koçak N. Serum Calcium and phosphorus levels in childhood liver cirrhosis. *Turk J Pediatr* 1981; 23: 243-249.
86. Shiomi S, Nishiguchi S, Kubo S, Tamori A, Habu D, Takeda T ve ark. Vitamin K₂ (Menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 978-981.
87. Corazza GR, Trevisani F, Stefano M ve ark. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1392-1399.
88. Karan MA, Erten N, Taşçioğlu C ve ark. Osteodystrophy in posthepatitic cirrhosis. *Yonsei Med J* 2001; 42: 547-552.
89. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1601-1614.
90. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2223-2230.
91. Himmelstein DU, Woolhandler SJ, Adler RD. Elevated SGOT/SGPT ratio in alcoholic patients with acetaminophen hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 718-720.
92. Gitlin N. The serum glutamic oxaloacetic transaminase/serum glutamic pyruvic transaminase ratio as a prognostic index in severe acute viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 2-4.
93. Angulo P, Keach JC, Batts KP ve ark. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356- 1362.
94. Williams ALB, Hoofnagle JL. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734-739.
95. Shett SG, Flamm SL, Gordon FL, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44-48
96. Giannini E, Risso D, Botta F ve ark. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C

- virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 218-224.
97. Luo JC, Hwang SJ, Chang FY ve ark. Simple blood test can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 478-481.
98. Pohl A, Behling C, Oliver D ve ark. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3142-3146.
99. Anderson FH, Zeng L, Rock NR. An assesment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000; 18: 63-71.
100. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW ve ark. Need for validation of clinical decision aids: Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 95: 2328-2332.
101. Giannini E, Botta F, Fasoli A ve ark. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1249-1253.
102. Giannini E, Botta F, Testa E ve ark. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2855-2860.
103. Paltiel HJ. Pediatric abdominal applications of color doppler ultrasonography. *Ultrasound Q* 2002; 18: 161-185.
104. Helmreich-Becker I, Schirmacher P, Denzer U, Hensel A, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Minilaparoscopy in the diagnosis of cirrhosis: superiority in patients with Child-Pugh A and macronodular disease. *Endoscopy* 2003; 35: 55-60.
105. Paolo T. Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2003; 6: 79-85.

106. Dymock IW, Tucker JS, Woolf IL, Poller L, Thomson JM: Coagulation studies as a prognostic index in acute liver failure. *Brit J Haematol* 1975; 29: 385-395.
107. Biland L, Duckert F, Prisender S, Nyman D. Quantitative estimation of coagulation factors in liver disease. The diagnostic and prognostic value of Factor XIII, Factor V and plasminogen. *Thrombos Haemost* 1978; 39: 646- 656.
108. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60: 646-649.
109. Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH ve ark. Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1987; 111: 479-489.
110. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 250-258.
111. Bosch J, Abraldes JG, Grossman R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38: S54-S68.
112. Shams V, Erkan T, Gümüştaş MK ve ark. The role of nitric oxide in pediatric patients with portal hypertension. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 33-37.
113. Özsoylu Ş, Koçak N, Yüce A. Propranolol therapy for portal hypertension in children. *J Pediatr* 1985; 106: 317-321.
114. Kleber G, Steudel N, Fleig WE. Endoscopic treatment of portal hypertension. *Digestion* 1998; 59: 50-53.
115. Celiska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M ve ark. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescent with portal hypertension: Preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1008-1011.
116. Burroughs AK. Pharmacological treatment of acute variceal bleeding. *Digestion* 1998; 59 (suppl 2): 28-36.

117. Özsoylu Ş, Koçak N, Demir H, Yüce A, Gürakan F, Özen H. Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 31-33.
118. Brensing KA. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for acute variceal bleeding: an option? *Digestion* 1998; 59 (suppl 2): 37-40.
119. Sauer P, Theilmann L. Prevention of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt thrombosis. *Digestion* 1998; 59: 45-47.
120. Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, Benz C, Richter GM, Stiehl A. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1623-1631.
121. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; 38: 69-89.
122. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-748.
123. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, La Villa G. Ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 313-316.
124. Zervos EE, Rosemurgy AS. Management of medically refractory ascites. *Am J Surg* 2001; 181: 256-264.
125. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-272.
126. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17: 203-217.
127. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M ve ark. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153.

128. Llach J, Rimola A, Navasa M ve ark. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitis fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724-727.
129. Larcher VF, Manolaki N, Vegnente A, Vergani D, Mowat AP. Spontaneous bacterial peritonitis in children with chronic liver disease: clinical features and etiologic factors. *J Pediatr* 1985; 106; 907-912.
130. Rabinovitz M, Gavaler JS, Kumar S, Kajani M, Van Thiel DH. Role of serum complement, immunoglobulins and cell-mediated immune system in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1989 ;34: 1547-1552.
131. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 257-275.
132. Leggiadro R, Lazar LF. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup Z in an infant with failure. *Clin Pediatr* 1991; 30:350-352.
133. Özsoylu Ş, Koçak N. Spontaneous peritonitis in cirrhosis of the liver in a child. *Turk J Pediatr*; 12: 38-40.
134. Castellote J, Lopez C, Gornals J ve ark. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003; 37:893- 896.
135. Such J, Hillebrand DJ, Guarner C ve ark. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and nitric oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2360-2365.
136. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM ve ark. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. *Gastroenterology* 1982 ;82: 97-105.
137. Ricart E, Soriano G, Novella MT ve ark. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596-602.
138. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998; 59: 22- 24.

139. Zaki AEO, Wardle EN, Canalese J ve ark. Potential toxins of acute liver failure and their effects on blood-brain barrier permeability. *Experientia* 1983; 39: 988-991.
140. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 1997; 350: 1309-1315.
141. Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Drugs* 2000; 60: 1353-1370.
142. Haussinger D. Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Digestion* 1998; 59: 25-27.
143. Ong JP, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 325-334.
144. Eriksson LS, Persson A, Wahren J. Branched chain amino acids in the therapy of chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1982; 23: 801-806.
145. Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278-1284.
146. Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J ve ark. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Hepatology* 1994; 19: 32-37.
147. Panukollu RC, Gopalswamy N. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 1990; 74: 933-943.
148. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types and prognosis. *Gut* 1981; 22: 585-591.
149. Arroyo V, Guevara M, Gines P: Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1658-1676.
150. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;49: 729-737.
151. Moreau R. Heptorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 739-747.

152. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243.
153. Alarabi AA, Danielson BG, Wikstrom B ve ark. Artificial renal and liver support in a severe hepatorenal syndrome of childhood. *Acta Paediatr* 1992; 81: 75-78.
154. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 203-208.
155. Chin SE, Shepherd RW, Brian JT ve ark. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 164-168.
156. Herbert L, Mathias P. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support-European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 345-349.
157. Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 361-367.
158. Protheroe SM. Feeding the child with chronic liver disease. *Nutrition* 1998; 14: 796-800.
159. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease *J Hepatol.* 1997; 27: 239-247.
160. Alberino F, Gatta A, Amadio P ve ark. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-450.
161. Tajika M, Kato M, Mohri H ve ark. Prognostic value of energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229-234.
162. Plauth M, Merli M, Kondrup J, ve ark. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997; 16: 43-55.
163. Özen H. Kronik karaciğer hastalıkları ve kolestaziste uzun süreli izlem. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 157-171.
164. Cabre E, Gassull MA. Nutritional issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 373-380.

165. Novy MAN, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of the child with liver disease. *Nutrition (The International Journal of Applied and Basic Nutritional Sciences)* 1997; 13: 177-184.
166. Müller JM, Böttcher J, Selberg O, ve ark. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1194-1201.
167. Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Body composition and components of energy expenditure in children with end stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 358-363.
168. Greca AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;24:346-350.
169. Nurko S. Growth in chronic disease. *Int Semin Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 6: 1-15.
170. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, ve ark. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: A double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792-1801.
171. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 2002;5:75-79.
172. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed and Pharmacother* 2003; 57: 134-144.
173. Linde MC. Other trace elements and the liver. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 264-276
174. Casaril M, Stanzial AM, Gabrielli GB ve ark. Serum selenium in liver cirrhosis: correlation with markers of fibrosis. *Clin Chim Acta* 1989; 182: 221-228.
175. Sharda B, Bhandhari B, Sharma KD. Study of selenium in Indian childhood cirrhosis (ICC). *Indian Pediatr* 1984; 21: 377-380.

176. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol* 1992; 14: 176-182.
177. Zhang M, Song G, Minuk GY. Effects of hepatic stimular substance, herbal medicine, selenium/vitamin E, and ciprofloxacin on cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1996; 110: 1150-1155.
178. Rudman D, Sewell CW, Ansley JD: Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1977; 60: 716-723.
179. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, Özen H. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Indian Pediatr* 2000; 37: 31-36.
180. Tunçbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277-279.
181. Koçak N. Çocukluk çağı sirozları. (Etyoloji, klinik ve laboratuvar bulguları, prognoz) *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1979; 22: 20-29.
182. Yurt B, Koçak N, Özen H, Yüce A, Gürakan F, Kale G. Non-Wilsonian cirrhosis in Turkish children. *Indian Pediatr* 2001; 17:1035-1038.
183. Guichelaar MJ, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BI, Hay JE. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: Analysis by bone histomorphometry. *Hepatology* 2002; 36: 895-903.
184. Navarro-Alarcon M, Serrana HL, Perez-Valero V, Lopez-Martinez MC. Selenium concentrations in serum of individuals with liver disease (cirrhosis or hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers. *Sci Total Environ* 2002; 291: 135-141.
185. Aras NK, Nazlı A, Zhang W, Chatt A. Dietary intake of zinc and selenium in Turkey. *J Radioanaly Nucl Chem.* 2001; 248: 33-37.
186. Selimoğlu MA, Aydogdu S, Yağcı RV, Huseyinov A. Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatr Int* 2001; 43: 391-395.
187. Hasegawa T, Sasaki T, Kimura T ve ark. Measurement of serum hyaluronic acid as a sensitive marker of liver fibrosis in biliary atresia. *J Pediatr Sur* 2000; 35:1643-1646

188. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C ve ark. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. Clin Radiol 2003; 58: 372-377



BOOKMANTASYON MERKEZİ