

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA
KOAGÜLAN VE ANTİKOAGÜLAN FAKTÖR DÜZEYLERİ İLE
sEPCR'NİN HASTALIK EVRESİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ayşe SAYILI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİSİ BİLİM DALI
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zümrüt UYSAL**

**ANKARA
2009**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA
KOAGÜLAN VE ANTİKOAGÜLAN FAKTÖR DÜZEYLERİ İLE
sEPCR'NİN HASTALIK EVRESİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ayşe SAYILI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİSİ BİLİM DALI
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zümrüt UYSAL

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Komisyonu tarafından
08B3330005 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

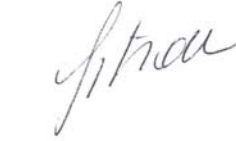
2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Yandal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Çocukluk Çağı Kronik Karaciğer Hastalarında Koagülan ve Antikoagülan Faktör Düzeyleri İle sEPCR'nin Hastalık Evresi İle İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı Uzm. Dr. Ayşe Sayılı'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

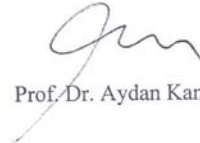
Tez Savunma Tarihi: 27 / 07 / 2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı
Prof. Dr. Zümrüt Uysal



Prof. Dr. Gülsan Yavuz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı
Üye



Prof. Dr. Aydan Kansu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Ankara Üniversitesi Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 08B3330005 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Bu çalışmanın her aşamasında değerli önerileri ile bana danışmanlık yapan ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Zümrüt UYSAL'a,

Fikirleri ile her zaman yol gösterici olan, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım hocam Sayın Prof. Dr. Nejat AKAR'a

Yan dal eğitimim boyunca bana destek olan, eğitimime büyük katkı sağlayan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nın tüm saygıdeğer hocalarına,

Tez çalışmam sırasında her türlü konuda bana yardımcı olan hocam Sayın Doç. Dr. Zarife KULOĞLU'na

Titiz ve özverili çalışmaları ile tez araştırmamın yürütülmesine katkıda bulunan Bio.Yonca EĞİN'e, Bio. Emel USLU'ya ve Uzm. Bio. Ceyda GÜRMAN'a,

Beni asistanlık hayatım boyunca destekleyen, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan ve çalışmalarım sırasında bana sabır gösteren aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ayşe SAYILI

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Amaçlar	3
1.2. Çalışmanın Sonuçlarından Elde Edilen Bilgilerle Ulaşılması	
Planlanan Hedef	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Karaciğer Hastalarında Koagülopati	7
2.2. Karaciğer Hastalıklarında Kanama Bulguları	8
2.3. Karaciğer Hastalıklarında Tromboz	9
2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanımı	9
2.5. Karaciğer Hastalarında Kullanılan Skorum Sistemleri	11
2.5.1. Child-Turcotte-Pugh Skoru	12
2.5.2. Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoru	13
2.5.3. Pediatrik End Stage Liver Disease (PELD) Skoru	13
2.6. Karaciğer Hastalarında Görülen Kolagülasyon Sorunları	14
2.6.1. Karaciğer Hastalıklarında Trombositopeni	14
2.7. Karaciğer Hastalarında Koagülasyon Faktörlerinin Sentezinde Azalma	15
2.7.1. K Vitaminine Bağlı Faktörler Faktör II, VII, IX, X	15
2.7.2. Faktör V	18
2.7.3. Fibrinojen	18
2.7.4. Faktör VIII	19
2.7.5. Koagülasyonda Protein İnhibitörleri	20
2.7.6. Antitrombin III Eksikliği	21
2.7.7. Protein C Eksikliği	21
2.7.8. Protein S Eksikliği	22
2.7.9. Aktive Protein C Resistansı (APCR)	23

2.8. Endotelial Protein C Reseptörü ile Solubl Formunun Protein C Aktivasyonu Üzerine Etkisi	24
2.9. Fibrinolitik Sistemde Bozukluklar	25
2.9.1. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)	26
2.10. Hiperhomosisteinemi	27
2.11. Lipoprotein (a)	30
2.12. FV1691GA, Protrombin, 20210GA Mutasyonları	30
3. OLGULAR VE YÖNTEM	32
3.1. Olgular	32
3.1.1. Karaciğer Biyopsisi ve Patoloji Bulgularının Değerlendirilmesi	34
3.2. Yöntem	36
3.2.1. Tanımlar	37
3.2.1.1. Demografik Bilgiler	37
3.2.1.2. Karaciğer Hastalık Skoruması	37
3.2.1.3. Antropometrik Değerlendirme	39
3.2.1.4. Fizik İnceleme Bulguları	39
3.2.1.5. Laboratuvar Bulguları	39
3.2.1.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi	40
3.2.1.7. Hepatobilier Sistem Ultrasonografisi (USG) ve Portal Venöz Sistem Doppler	40
3.3.1. Laboratuvar İncelemeleri için Örneklerin Toplanması	40
3.3.2. Hematolojik Yöntemler	41
3.4. Etik Kurul Onayı	44
3.5. Mali Destek	45
3.6. İstatistik Değerlendirme	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	68
ÖZET	70
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	74
EKLER	
Ek.1. Karaciğer Hastalıklarında Hemostaz Parametrelerinin İncelenmesi	
Ek.2. Hastaların Genel Özellikleri	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APCR	: Aktive protein C rezistansı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
Arg	: Arginin
ATIII	: Antitrombin III
BCS	: Budd-Chiari Sendromu
Bil	: Bilirubin
BSDS	: Boy standart deviasyon skoru
CPT	: Child Turcotte-Pugh
Cr	: Kreatinin
DVT	: Derin ven trombozu
FV Leiden	: Faktör V Leiden
FVIII:C	: Faktör VIII koagülan
GP	: Glikoprotein
GP	: Glikoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
INR	: International normalization ration
KKH	: Kronik karaciğer hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp (a)	: Lipoprotein a
MELD	: Model End Stage Liver Disease
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAP	: Plazminojen α_2 antiplazmin
PELD	: Pediatric End Stage Liver Disease
PT	: Protrombin zamanı
PT20210	: Protrombin 20210GA
PVT	: Portal ven trombozu
sEPCR	: Soluble Endotelial protein C reseptör
TAFI	: Trombin aktive fibrinolizis inhibitör
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü plazminojen inhibitörü

t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
TPO	: Trombomodulin
UNOS	: Standart birleşmiş organ paylaşım ağı
USG	: Ultrasonorafi
u-PA	: Urokinaz plazminojen aktivatör
VKİ	: Vücut kitle indeksi
vWF	: Von Willebrand Faktör
WSDS	: Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru
YDP	: Yaygın damarıçi pıhtılaşması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Trombositlerin Damar Duvarına Yapışarak Pıhtı Oluşturmaları	5
Şekil 2.2. Normal Hemostaz Basamakları	6
Şekil 2.3. Koagülasyonda Protein C ve S'in Rollerini	23
Şekil 2.4. sEPCR'nin Endotel Yüzeyindeki Oluşumu	25
Şekil 2.5. Homosistein Metabolik Yolu	29

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Koagölan, Antikoagölan, Fibrinolitik ve Antifibrinolitik Proteinlerin Sentez Yeri ve Fonksiyonu	7
Tablo 2.2. Kronik Karaciğer Hastalıklarında Etiyolojik Sınıflandırma	10
Tablo 2.3. Düzeltilmiş Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması	12
Tablo 2.4. Pedatrik Hastalarda Post-transplant 1. Yılda Beklenen Sağkalım Oranları	14
Tablo 2.5. Karaciğer Hastalarında Kullanılabilecek Temel Koagölasyon Testleri	17
Tablo 2.6. Karaciğer Hastalarında Kanamayı Kolaylaştıran veya Zorlaştıran Etkenler	27
Tablo 3.1. Grup I'deki Hastaların Tanıları	33
Tablo 3.2. Grup II'deki Hastaların Tanıları	34
Tablo 3.3. Knodell Sınıflamasına Göre Fibrozis Evrelemesi	35
Tablo 3.4. Knodell Sınıflamasına Göre Nekroinflamasyon Evrelemesi	35
Tablo 3.5. Laboratuvar Normal Referansları	42
Tablo 4.1. Grupların Yaş Dağılımları	46
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımları	47
Tablo 4.3. Hastaların Ortalama İzlem Süreleri	47
Tablo 4.4. Grupların CPT, PELD ve MELD Puanları	48
Tablo 4.5. Grup I ve Grup II'nin Antropometrik Değerlendirmeleri	49
Tablo 4.6. Grup I ve Grup II'nin Kanama Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi	49
Tablo 4.7. Grup I ve II'nin Fizik İnceleme ve Endoskopi Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi	50
Tablo 4.8. Grup I ve II'nin Organomegali, Hipersplenizm ve Ultrasonografi ile Karaciğer Parankim Değerlendirmesi	51
Tablo 4.9.1. Grup I ve II'nin Biyokimyasal Değerlendirmeleri	52
Tablo 4.9.2. Grup I ve II'nin Biyokimyasal Değerlendirmeleri	52
Tablo 4.10. Grup I ve II'nin HAI İndeksleri	53
Tablo 4.11. Grup I ve Grup II'nin Fibrozis Yönünden Değerlendirmeleri	53

Tablo 4.12. Grup I ve Grup II'nin Nekroinflamasyon Yönünden Değerlendirmeleri	54
Tablo 4.13. Grupların Koagülasyon İncelemeleri	55
Tablo 4.14. Grupların Faktör Düzeylerinin İncelenmesi	56
Tablo 4.15. Grupların Antikoagülan Faktör ve sEPCR Düzeylerinin İncelenmesi	57
Tablo 4.16. Grupların Homosistein ve Lipoprotein a Sonuçlarının İncelenmesi	57
Tablo 4.17. Grupların Tomboz Genetiği İncelemeleri	58
Tablo 4.18. PELD Skoru ile Koagülasyon Parametrelerinin İlişkisi	59
Tablo 4.19. PELD Skoru ile Koagülan Risk Faktörlerinin İlişkisi	59
Tablo 4.20. PELD Skoru ile Antikoagülan Risk Faktörleri ve sEPCR İlişkisi	60
Tablo 4.21. PELD Skoru ile Homosistein ve Lipoprotein a İlişkisi	60
Tablo 4.22. MELD Skoru ile Koagülasyon Parametrelerinin İlişkisi	61
Tablo 4.23. MELD Skoru ile Koagülan Risk Faktörlerinin İlişkisi	61
Tablo 4.24. MELD Skoru ile Antikoagülan Risk Faktörleri ve sEPCR İlişkisi	61
Tablo 4.25. MELD Skoru ile Homosistein ve Lipoprotein a İlişkisi	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin sentez yeri olması nedeniyle hemostazda anahtar rol oynamaktadır (1). Akut ve kronik süreçte gelişen birçok karaciğer hastalığının hemostazın farklı aşamalarında bozulmalara yol açtığı bilinmekte olup kronik karaciğer hastalığı (KKH) olanlarda %75 oranında koagülopati geliştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2). Kronik karaciğer hastalarında koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalması, inhibitörlerin varlığı, aktive olmuş faktörlerin klirenslerinin azalması, fibrinoliziste artış ve intravasküler koagülasyona eğilimin artması gibi pek çok neden sonucunda temel olarak kanama veya pıhtılaşma eğilimi ortaya çıkmaktadır (1).

Karaciğer hastalarında kanama en sık karşılaşılan sorun olmasına karşın bazı hastalarda tromboembolik olaylar da görülebilmektedir (3). Plazmada bulunan antikoagülan, prokoagülan maddeler ve endotelial hücre hasarı, hem kanama hem de tromboembolik olayların gelişmesinde etken olarak düşünülmektedir (3).

Karaciğer koagülasyon faktörlerinin sentezlendiği temel organdır. Bu faktörlerden von Willebrand Faktör (vWF) dışındakilerin karaciğerde sentezlendiği gösterilmiştir. Proteaz inhibitörlerinden antitrombin III (AT III), Protein C ve heparan kofaktör II başlıca karaciğerde sentezlenmektedir. Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışmada kronik karaciğer hastalıklarında, karaciğerde sentezlenen koagülasyon faktörlerinden faktör I, II, III, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII ile antikoagülan faktörlerden protein C, S düzeylerinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (1). Faktör VIII düzeyinin ise azalmış klirens nedeniyle arttığı bilinmektedir.

Koagülasyon sistemi ile ilgili yakın ilişkili kalıtsal gen defektleri Faktör V 1691 G-A ve Protrombin 20210 G-A mutasyonlarıdır (4). Karaciğer sirozunda metionin ve derivelerinin metabolizmasındaki defekte bağlı olarak hiperhomosisteinemi ortaya çıkmaktadır. Metilen tetrahidrofolat redüktaz 677 CT gen mutasyonunun ve karaciğer hastalığının evresinin hiperhomosisteinemide belirleyici olduğu bildirilmiştir. Homosistein düzeyi,

karaciğer hastalıklarından en spesifik olarak sirozda artış göstermekte olup, hastalığın evresinden bağımsız olarak, fibrojenesis ve vasküler komplikasyonları hakkında da belirleyici değeri taşımaktadır (5). Homosistein seviyesi düşük olanlarda koroner kalp hastalığının daha az sıklıkta geliştiği ortaya konmuştur (6).

KKH'de lipoprotein a seviyesinin sentezindeki azalmaya bağılı olarak düşük bulunduğu, bu durumun tek bir karaciğer hastalığına spesifik olmadığı bildirilmiştir (6).

Bu döneme kadar yapılan çalışmalarda daha çok kaogölasyon faktörlerinin karaciğer hastalarındaki durumu araştırılmakla birlikte, özellikle son yıllarda daha fazla önem kazanan prokoagöl risk faktörlerinden soluble endotelial protein C reseptörü (sEPCR) hakkında bugüne kadar çocukluk çağı kronik karaciğer hastalıklarında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte sEPCR'nin tromboz gelişimi üzerindeki etkisi çocukluk çağı kronik karaciğer hastalığında tam olarak bilinmemektedir.

Endotelial protein C reseptörü, protein C yolağında yer alan bir transmembran endotelial reseptördür (7). Trombomodülin ile birleşen trombin, protein C'nin aktive olmasına yol açmaktadır. EPCR 'nin etkisiyle bu aktivasyon 20 kat daha güçlenir. Aktive protein C (APC) ile bağılanan EPCR, pıhtılaşmanın ileri basamaklarında trombin oluşumunu engellemektedir (8,9). EPCR'nin çözünür formu olan soluble EPCR (sEPCR) aktive protein C'nin fosfolipidlerle etkileşimini bloke etmektedir. Bu form plazmada tespit edilebilmektedir. sEPCR'nin aktif protein C'nin aktif bölgesinin yapısını farklılaştırıp substrat spesifitesini değıştirerek tromboza eğilimi arttırdığı bilinmektedir (9).

Çocukluk çağında KKH'de sEPCR düzeyini ve bu düzeyin karaciğer hastalığının prognozu ile ilişkisini ortaya koyan günümüzde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yüksek düzeyde sEPCR'nin hepatosellüler karsinomalı olgularda hastalığın ilerlemesini gösteren prognostik bir belirleyici olduğunu destekleyen çalışmalar erişkin yaş grubunda bulunmaktadır. Ancak diğeri KKH'de etkisi, bu aşamada henüz tam olarak bilinmemektedir. Yüksek sEPCR, endotelial hasarın bir işareti olarak olumsuz prognozu göstermekte

ve portal tromboza eğilim yaratmaktadır (9,10). Bu bilgiler doğrultusunda kliniğimizde yapacağımız araştırmada, çocukluk çağı kronik karaciğer hastalarında koagülan ve antikoagülan faktör düzeyleri ile sEPCR düzeylerinin ne şekilde değiştiğinin araştırılması planlandı.

Buna yönelik olarak kronik karaciğer hastalarında pıhtılaşmayı gösteren temel testlerden bakılması planlanan;

➤ **Kanama bozukluğunu değerlendirmek amacıyla:**

- Protrombin zamanı (PT)
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)
- Fibrinojen
- D-Dimer

➤ **Prokoagülan Risk Faktörlerini belirlemek amacıyla:**

- Faktör V, VII, VIII, IX
- Von Willebrand Faktör
- Homosistein, lipoprotein a

➤ **Antikoagülan risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla:**

- Antitrombin III, Aktive Protein C Rezistansı, Protein C, Protein S
- sEPCR olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın temel amacını oluşturmamakla birlikte gen düzeyinde bakılacak protrombin 20210, FVLeiden, MTHFR mutasyonları ile kronik karaciğer hastalarında ilave trombotik risk faktörlerinin belirlenmesi planlandı.

1.1. Amaçlar

Oluşturduğumuz hipotezler sonucunda özet olarak bu çalışmamızda şunları amaçladık:

1. Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalarında, tanımlanmış olan prokoagülan ve antikoagülan faktör düzeylerinin ne şekilde değiştiğini tespit etmek ve hastalığın evresi ile ilişkisini ortaya koymak
2. Bu hastalarda daha önceden araştırılmış ve bilinen prokoagülan ve antikoagülan risk faktörleri ile, daha önceden çocukluk çağı kronik

karaciğer hastalarında çalışılmamış olan sEPCR'nin ilişkisinin olup olmadığını ve hastalığın evresine göre ne şekilde değişiklik gösterdiğini araştırmak

3. Bu faktör düzeylerinin belirlenmesi ile gelişebilecek trombotik veya hemorajik olayları azaltmaya yönelik erken dönemde alınacak önlemler olup olmayacağını saptayarak bu konuda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen pediatrik hastalarda, hastalığın evresine göre bu risk faktörlerinin, sEPCR düzeyi ile korelasyon gösterip göstermediği bilinmemektedir. Literatürde çocukluk yaş grubunda bu konuda ve amaçta daha önceden çalışma yapılmamış olması bu araştırmanın önemini arttırmaktadır. Bu araştırmayla, kronik karaciğer hastalığının prognozunu etkileyebilecek trombotik ve hemorajik olaylarda sEPCR'nin rolünün olup olmadığının aydınlatılması mümkün olabilir.

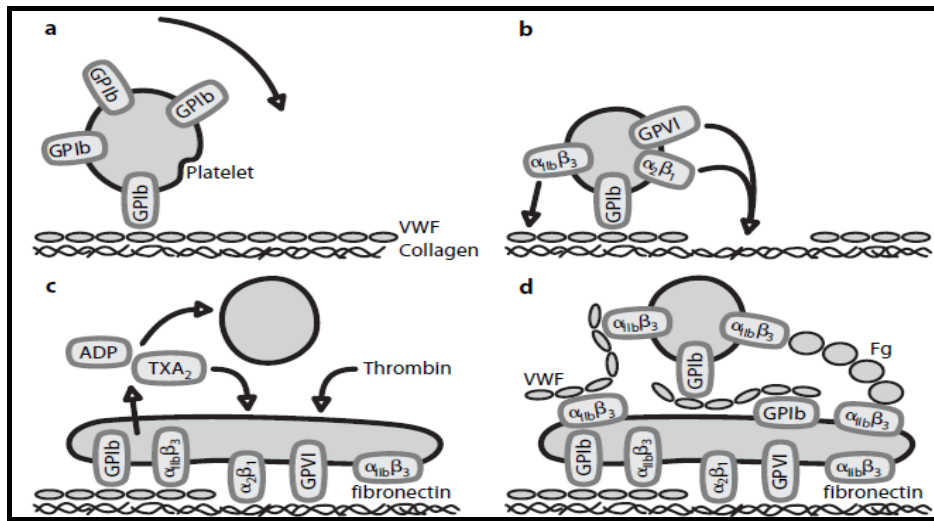
1.2. Çalışmanın Sonuçları ile Ulaşılması Planlanan Hedef

Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalarında gelişebilecek olası bir kanama ve tromboz riskini hastalığın evresine göre belirleyerek, bu hastalarda kanama ve tromboza bağlı gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla alınacak önlemlere ışık tutabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Normal hemostazın sağlanması, koagülasyon sisteminin dengeli olarak başlatılması ve inhibe edilmesi sayesinde gerçekleşmektedir. Hemostaz, damar hasarı sonucu ortaya çıkacak kan kayıplarını en aza indirmek amacıyla gerçekleşen komplike olaylar dizisi olup prohemostatik ve antihemostatik süreçlerin hassas bir dengesi sonucu sağlanabilmektedir (11,12). Karaciğer, pıhtılaşma faktörlerinin ve inhibitörlerinin sentezlendiği ana organ olması nedeniyle koagülasyonda anahtar bir rol oynamaktadır (13). Karaciğer hasarı koagülasyonun farklı aşamalarında bozulmalara yol açmakta olup, karaciğer hastalığı olanlarda %75 oranında koagülopati geliştiği bildirilmektedir (14).

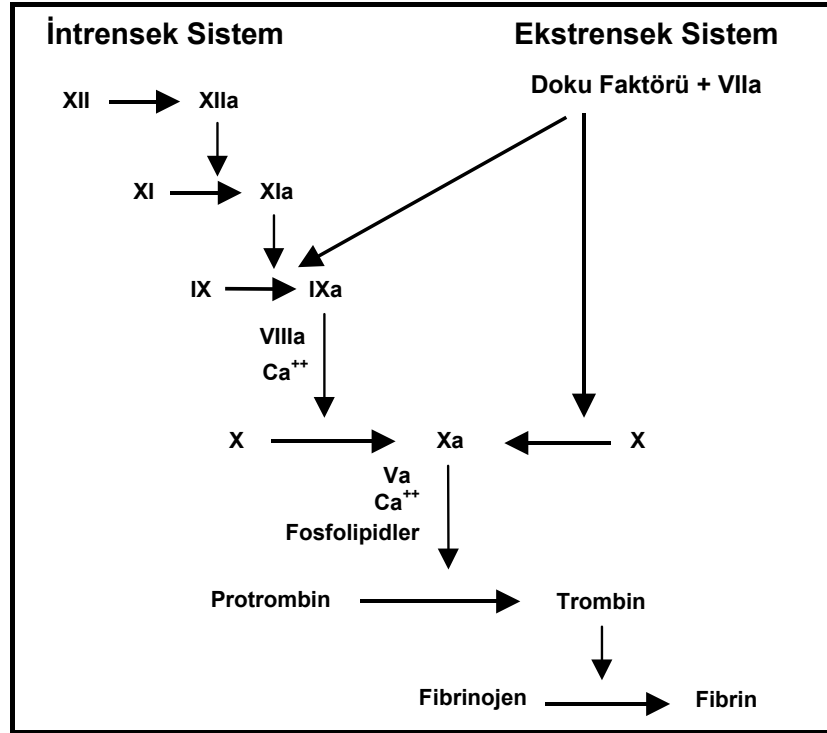
Endotel hasarı oluştuktan sonra trombositler subendotelial bölgeye, trombosit adhezyon reseptörleri; glikoproteinler (GP) Ib-IX-V ve GP VI sayesinde yapışırlar ve primer hemostatik plağı oluşturmak üzere agregelurlar (2). Trombosit reseptörleri sırasıyla subendotelial matriksten açığa çıkan vWF ve kollagene bağlanırlar. Transmembran sinyal iletimi, integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GP IIb-IIIa)'ün aktifleşmesini sağlayarak, hasar bölgesinde trombosit agregasyonu ve adhezyonunu gerçekleştirerek trombosit tıkaçı oluşturmaktadırlar (11).



Şekil 2.1. Trombositlerin Damar Duvarına Yapışarak Pıhtı Oluşturmaları

Trombositler lokal olarak plazma koagülasyon faktörlerini uyararak fibrin oluşumuna yol açmakta ve bu sayede trombosit agregatını daha da güçlendirmektedirler. Yara iyileşmesi gerçekleştikten sonra, pıhtı eritici mekanizmalar devreye girerek oluşmuş olan fibrin kompleksinin eritilmesi sağlanmaktadır (11). Kanın akışkanlığını sağlayabilmesi için bu mekanizmalar gereklidir. Koagülasyon basamaklarının aktifleşmesi, spontan olarak gerçekleşmekte olup bu sayede fibrin birikimi ve pıhtı stabilizasyonu sağlanmaktadır. Hasar bölgesinde pıhtı oluşumunu kontrol altına alabilmek amacıyla, fibrinolitik sistem de bu sırada aktive olmaktadır (15).

İlk olarak 1960'larda, iki farklı grup araştırmacı, koagülasyonda yer alan ve trombin jenerasyonuna yol açan bu basamaklar dizisini "kaskad" olarak tanımlamışlardır. Ekstrinsik ve intrinsik olarak görev alan bir dizi pıhtılaştırma faktörü, bir sonraki basamakta yer alan diğer faktörü proteolitik olarak aktif bir enzime dönüştürülebilecek bir öncü olarak bu sistem içerisinde yer almaktadır. Dikkat çekilen noktalardan birisi, ekstrinsik ve intrinsik olarak tanımlanan olaylar dizisinin birbirinden bağımsız değil, iç içe çalıştığıdır (16).



Şekil 2.2. Normal Hemostaz Basamakları

2.1. Karaciğer Hastalarında Koagülopati

Kanın pıhtılaşması karaciğer fonksiyonları ile yakın ilişki içerisindedir. Karaciğer pıhtılaşmada ve fibrinolitik sistemde görev alan pek çok faktörün sentezlendiği organdır. Karaciğer her iki sistemin de çalışmasını ve gerektiği zaman baskılanmasını kontrol altında tutan en önemli organdır (17).

Temel olarak vWF ve fibrinolitik sistemi aktive eden doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile urokinaz tip doku plazminojen aktivatörü (u-PA) dışındaki tüm faktörlerin hemen tamamı, gerek prokoagülan gerekse antikoagülan olarak görev yapan proteinler, karaciğer parankim hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalarında kanama ve tromboza eğilim birarada görülmektedir (13).

Tablo 2.1 Koagülan, Antikoagülan, Fibrinolitik ve Antifibrinolitik Proteinlerin Sentez Yeri ve Fonksiyonu (18)

	Sentez Yeri	Fonksiyonu
Prokoagülan		
Faktör I Fibrinojen	Karaciğer, ekstrahepatik bölge	Fibrin öncüsü
FII-Protrombin Faktör V	Karaciğer Karaciğer, ekstrahepatik bölge	Trombin öncüsü Protrombinaz komplekste kofaktör
Faktör VII	Karaciğer	TF'e bağlanarak FX ve IX aktivasyonu
Faktör VIII	Karaciğer, ekstrahepatik bölge	İntrinsik Xase kompleksinin kofaktörü
Faktör IX Faktör X	Karaciğer Karaciğer	FX aktivasyonu Protrombinden trombin oluşumu
Faktör XI Faktör XII Faktör XIII	Karaciğer Karaciğer Karaciğer, ekstrahepatik bölge	FIX aktivasyonu FXI aktivasyonu Fibrin polimerleri ile çapraz bağlanma
Prekallikrein (Fletcher) HMWK	Karaciğer Karaciğer	FXII aktivasyonu FXII ve FXI için aktivasyonu kofaktörü ve bradikinin uyarımı
TF (FIII)	Endotel, monosit	Ekstremsk X'a kompleksinde kofaktör

	Sentez Yeri	Fonksiyonu
Antikoagülan		
AT III	Karaciğer, ekstrahepatik bölge	Trombin, IXa, Xa, XIa, XIIa inaktivasyonu
Heparin kofaktör II Protein C	Karaciğer Karaciğer, endotel	Trombin inaktivasyonu FVa ve FVIIIa inaktivasyonu
Protein S	Karaciğer, endotel	Protein C aktivasyonunu artırma
Heparin sulfat Trombomodulin	Endotel Endotel	Aktive AT-III e bağlanır PC'ye bağlanmayı sağlayan trombin reseptörü
TFPI	Endotel, karaciğer,	TF, FVIIa ve Xa inhibisyonu
Fibrinolitik Sistem		
Plazminojen t-PA	Karaciğer Endotel	Plazmini oluşumunda öncü Plazminojen aktivasyonu
Urokinaz	Böbrek	Plazminojen aktivasyonu
Antifibrinolitik Sistem		
PAI -1	Endotel, trombosit, karaciğer	t-PA inhibisyonu
PAI-2	Lökositler	t-PA inhibisyonu
Alfa 2 antitripsin	Karaciğer	Plazmin aktivasyonu
TAFI	Karaciğer	Plazminojen aktivasyonu

2.2. Karaciğer Hastalıklarında Kanama Bulguları

Karaciğer parankim hastalarında kanama eğilimi, çabuk morarma, peteşi, purpura, burun kanaması, diş eti kanaması ve menometroraji şeklinde görülebilmektedir. Karaciğer biyopsisi gibi invaziv işlemler sırasında %0.35-0.5 arasında değişebilen sıklıkta kanama bildirilirken, major cerrahi sırasında bu oranın %60'lara çıktığı bildirilmiştir (18). Eberhard F. Mammen yaptığı çalışmalarda karaciğer hastalığı ve hemostatik bozukluk arasındaki yakın ilişkiye değinmiş ve hastalığın ağırlık derecesi ile koagulopatinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (19).

2.3. Karaciğer Hastalıklarında Tromboz

Sıklıkla kanama eğilimi olması beklenmekle birlikte, pıhtılaşma faktörleri ve inhibitör sentezi arasındaki dengenin bozulması sonucunda hiperkoagülasyon ve tromboz eğilimi de ortaya çıkmaktadır (20,21). Özellikle, hiperkoagülabilite durumunun, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit ve ileri evre sirozlu olgularda daha fazla beklenen bir durum olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (23). Portal ven trombozu (PVT) gelişme riski sirotik hastalarda Lendoire ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada %8,7 olarak bildirilmekte olup, karaciğer transplantasyonu sürecinde morbidite ve mortalite oranlarına olumsuz katkısı olmaktadır (24).

Altta yatan karaciğer patolojisine göre koagülopatinin ağırlık derecesi belirleneceğinden, bu aşamada kronik karaciğer hastalığının tanımlanması son derece önem taşımaktadır.

2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanımı

Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer parankim hücrelerinin inflamasyona verdiği cevap sonucunda ortaya çıkan hasarı tanımlayan, oldukça geniş bir hastalık grubunu içine alan bir terimdir. Karaciğer parankiminde oluşan hasarın ağırlık derecesine göre kronik karaciğer hastalıkları sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığa yol açan etiyolojiye, karaciğerin morfolojik görünümüne, histopatolojik özelliklerine ve ortaya çıkan klinik bulgulara göre yapılabilmektedir. Karaciğer parankiminde ortaya çıkabilecek değişiklikler oldukça geniş bir yelpazede yer almakta olup, burada kronik hepatit ile siroza ilerleme potansiyeli olan hastalık grupları konu edileceklerdir (25). Kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde yer alan hastalık grupları Tablo 2.2'de verilmektedir.

Tablo 2.2. Kronik Karaciğer Hastalıklarında Etiyolojik Sınıflandırma (25)

Kalıtsal metabolik nedenler	
• Hemokromatozis	• Glikojen depo hastalığı
• Wolman Hastalığı	• Tirozinemi
• Alfa 1 antitripsin eksikliği	• Histiyoitozis X
• Galaktozemi	• Kistik fibrozis
• Nieman Pick	• Wilson hastalığı
• Gaucher Hastalığı	• Hindistan çocukluk çağı sirozu
Kronik hepatitler	
• Hepatit B	• Herpes simpleks
• Hepatit C	• Rubella
İlaç ve toksinler	
• İlaçlar (metil dopa, arsenik, vinil klorür vb)	• Mantar
Bilier sirozlar	
• Primer bilier siroz	• Bilier malformasyon
• Sekonder bilier siroz	• Bilier atrezi
• Primer sklerozan Kolanjit	• İntrahepatik bilier hipoplazi
• Diğer kolestatik hastalıklar (Caroli hastalığı vb)	• Allagille Sendromu
Vasküler Lezyonlar	
• Veno-okluzif hastalık	• Konjestif Kalp Hastalığı
• Budd-Chiari sendromu	• Konjestif perikardit
• Konjenital web lezyonu	
Nutrisyonel Nedenler	
• Hipervitaminoz A	• Total parenteral beslenme
• Malnutrisyon	
Diğer nedenler	
• İdiopatik karaciğer hastalığı	• Serebrohepatorenal (Zellweger) send.
• Familial intrahepatik kolestaz	• Neonatal hepatit

Sirozun prognozu etiyoloji, hastalığın şiddeti, komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Sirozlu hastaların prognozunu tahmin eden çok sayıda klinik ve laboratuvar verilerini temel alan çalışmalar mevcuttur.

Yaklaşık 4 yıl öncesinde oluşturulmuş Baveno IV konsesyon komitesine kararlarınca komplikasyonların varlığına göre sirozun dört evreye ayrılmasına karar verilmiştir (26).

- **Evre I:** Özefagus varisi ve asit yoktur.
- **Evre II:** Asit veya kanama yokken özefagusta varislerin olduğu evredir.
- **Evre III:** Asit oluşumu ile karakterizedir. Kanamayan varis olabilir veya olmayabilir.
- **Evre IV:** Gastrointestinal kanama ile karakterizedir. Asit olabilir veya olmayabilir.

Evre I ve II kompanse, Evre III ve IV dekompanse evre olarak tanımlanır. Kompense evreden dekompanse evreye geçiş hızı yılda % 5-7 arasında olup dekompanse sirozda proznoz kotüdür ve 6 aylık sağkalım % 21 olarak bildirilmektedir (26). Bugün için kronik karaciğer hastalarında prognozu belirleyebilmek amacıyla üç temel skora sistemi kullanılmaktadır.

2.5. Karaciğer Hastalarında Kullanılan Skorlama Sistemleri

Kronik karaciğer hastalarında kullanılan üç temel sınıflandırmaların ilk modeli Child sınıflaması olup günümüzde giderek daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Ancak sirozun prognozunu tahmin eden ve transplantasyon endikasyonlarında öncelikli olan hastaları daha net olarak belirleyebilmek amacıyla yeni sınıflandırma modelleri geliştirilmiştir.

Bu amaçla 11 yaş ve altı hastalar için PELD (Pediatrik End-Stage Liver Disease) ile 12 yaş ve üzeri hastalar için MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlama sistemleri gündeme gelmiştir. UNOS skorlama sisteminde değerlendirildiğinde Status 1, yoğun bakım koşulları gerektiren ve transplant

uygulanmaması durumunda yedi gün içinde kaybedilmesi beklenen olgular olarak tanımlanmaktadır.

2.5.1. Child-Turcotte-Pugh Skoru

Child ve Turcotte 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için karaciğere spesifik prognostik bir sistem tanımlanmıştır. Bu sonradan Pugh tarafından modifiye edilmiştir. CPT skoru sirozlu hastaların risk derecelendirilmesi ve bu hastalara uygulanmış terapatik işlemlerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın şekilde uygulanmıştır (27).

CPT sınıflaması mortalite ile ilişkilidir (27). Bu sınıflandırmada, hastalarda ensefalopati ve asit varlığının yanında bilirubin, albumin ve INR düzeyine göre yapılan bir değerlendirmedir. Yapılan çalışmalarda bir yıllık sağ kalım oranı CPT A, B ve C'de yaklaşık olarak sırasıyla %100, %80 ve %45 olarak bildirilmiştir. Child-Pugh sınıflaması komplikasyon gelişimi ile de ilişkilidir (28).

Bu skora sistemi subjektif verilerin değerlendirilmesinde standart bir uygulama olmayacağı ve ekstrahepatik prognostik verilerin değerlendirilmeye dahil edilmemiş olmasından dolayı yetersiz kalmıştır (32). Tablo 2.3'te CPT sınıflandırması verilmiştir.

Tablo 2.3. Düzeltilmiş Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

	Puan		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Orta	İleri
Asit	Yok	Az	Çok
Bilirubin (mg/dl)	2<	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PTZ uzaması (saniye)	1-4 sn	4-6 sn	>6 sn

Child A (CTP-A): 5-6 puan Child B (CTP-B): 7-9 puan Child C (CTP-C): 10-15 puan

2.5.2. Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoru

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoruması, ilk olarak 1999 yılında uygulamaya konulmuş olup, kolay uygulanabilir laboratuvar incelemelerinde olan bilirubin, INR ve kreatinin değerlerine göre hesaplanmaktadır. Bu hesaplama, standart birleşmiş organ paylaşımı ağı (United Network for Organ Sharing; UNOS) internet sitesi aracılığı ile (www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp) matematiksel olarak hesaplanmaktadır. Objektif olarak hastaların aylık prognozları konusunda bilgi vermektedir (29). Klinik değerlendirmelere göre çok daha güvenilirdir. MELD skoru artıkça mortalite artmaktadır. Wiesner ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada MELD skoruna göre hastaların 3 aylık mortalite oranlarının MELD skoru=10-19 olanlarda %6, MELD skoru=20-29 olanlarda %19.6, MELD skoru= 30-39 olanlarda %52.6 ve MELD skoru>40 olanlarda ise %71,3'e kadar çıktığını göstermişlerdir. Bu çalışma sonucunda ileri evre sirotik hastalarda MELD skorumasının üç aylık sürede prognozu en iyi gösteren parametre olduğu ve transplantasyon adayı olan olguların önceliğini belirleme konusunda en objektif verileri sağladığı ortaya konmuştur (30,31).

2.5.3. Pediatric End Stage Liver Disease (PELD) Skoru

Karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastalarda transplant önceliğini belirlemeye yönelik olarak oluşturulmuş bir skorumadır. On bir ve daha küçük yaş hastalar ile akut fulminan karaciğer yetmezliği ile kronik karaciğer hastalığı olan, ayrıca transplant uygulanmaması durumunda yaşam beklentisi saatler veya birkaç gün ile sınırlı olan hastalar için kullanılan bir puanlama sistemidir. Bu sayede transplant öncesi mortalite riskini azaltmak ve transplant sonrası beklenen başarı oranlarını arttırmak hedeflenmektedir. Bu değerlendirme, yine kolay uygulanabilir tetkikler olan bilirubin, albumin ve INR değerleri ile çocuğun büyümesini gösteren vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin kullanılarak yapıldığı bir matematiksel hesaplama (www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp). Barshes ve ark. yapmış

oldukları bir çalışmada PELD skorlamasının, transplant öncesi ve transplant sonrası birinci yılında beklenen yaşam süreleri Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Pedatrik Hastalarda Post-transplant 1. Yılda Beklenen Sağkalım Oranları (33)

	1 yıllık sağ kalım (%)	Post transplant 1. yılda sağkalım (%)	Post transplant 1. yılda kazanılmış yıl (%)
PELD -11 ile 6	86.8	93.6	-1.5
PELD 7-16	76.3	90.9	-4.2
PELD 17-27	65.5	89.4	+18.1
PELD \geq 28	66.1	84.6	+20.2
Unos Status 1	64.7	83.2	+24.8

Hastaların PELD skoru >4 olması durumunda karaciğer transplanasyonu uygulanması gerekliliği açısından göz önünde bulundurulmalıdır (34).

2.6. Karaciğer Hastalarında Görülen Kolagülasyon Sorunları

2.6.1. Karaciğer Hastalıklarında Trombositopeni

Akut hepatit olgularında, karaciğer hastalığı olsun veya olmasın %16-52 sıklıkta hafif trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Kronik karaciğer parankim hasarında ve ileri evre sirozda %30-64 gibi yüksek oranda trombositopeni bildirilmekle birlikte trombosit sayısının $30.000-40.000/\text{mm}^3$ düzeyinin altına indiği ağır trombositopeni ve kanama bulgularının görülmesi beklenen bir durum değildir (1). Portal hipertansiyon sonucu gelişen splenomegali sonucunda %90 oranında trombositlerin dalakta göllenmesi söz konusudur. Bununla birlikte, trombositopeni ve gastroözofageal varis varlığı arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmaktadır.

Trombositopeniye katkıda bulunan bir diğer durum ise, megakaryositlerin olgunlaşmasında önemli görevi olan trombopoetinin (TPO) karaciğerde sentezlenmesidir. Trombositopeni gelişen sirotik olgularda trombopoetin düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (1,35). Trombositlerde immün aracılı yıkım olması da trombositopeni nedeni olabilmektedir. Akut ve kronik karaciğer hastalarında Ig G, M, C3, C4 ve trombosit aracılı immün komplekslere bağlı trombosit yıkımı gerçekleşmekte ve trombositopeni ortaya çıkabilmektedir.

Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) tablosunun karaciğer hastalığına eşlik etmesi trombositopeniyi daha da ağırlaştırırken, etanol gibi bazı ilaçlarla folik asit eksikliği de kemik iliği supresyonu sonucunda trombositopeniye katkıda bulunabilmektedirler. Diğer yandan koagülasyon faktörlerinin azalmış sentezi sonucunda trombositlerin endotele yapışmasında defekt olabileceği ve bu durumun trombosit fonksiyon testlerini bozabileceği şeklinde görüşler de bulunmaktadır (1).

2.7. Karaciğer Hastalarında Koagülasyon Faktörlerinin Sentezinde Azalma

2.7.1 K Vitaminine Bağlı Faktörler Faktör II, VII, IX, X

Karaciğer, primer olarak vWF dışındaki koagülasyon faktörlerinin sentezinin ana kaynağı olması nedeniyle, hepatoselüler hasarın olduğu ve parankim hücre fonksiyonlarının azaldığı hastalarda bu faktörlerde azalma olması beklenen bir durumdur (36).

K vitaminine bağımlı proteinlerin öncü formları, hepatositlerdeki endosplazmik retikulum içerisinde sentezlenmektedir. K vitamini, bu öncülerin N10 terminal glutamik asit rezidülerini karboksile ederek, fosfolipidlere bağlanmalarını ve koagülasyonda görev almalarını sağlamaktadır. Faktör VII, 4-6 saatlik olan kısa yarılanma ömrü nedeniyle azalması beklenen ilk faktördür ve karaciğer hasarıyla orantılı olarak azalma göstermektedir. Kronik

karaciğer hastalığı olanların %60'ında Faktör VII'de azalma olduğu ve PT zamanının da bununla beraber uzama gösterdiği bildirilmiştir (37).

K vitaminine bağımlı faktörlere (Faktör II, VII, IX, X), Vitamin K epoksi redüktaz ve gamma glutamil karboksilaz enzimleri varlığında 10 kadar gama glutamil kökü eklenerek K vitaminine bağlı faktörlerin aktif hali ortaya çıkar. K vitamini veya iki enzimin eksikliğinde K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri antijenik yöntemlerle normal olarak bulunduğu halde, pıhtılaşma işlevini ölçen testlerde uzama görülür. Bu da karboksilasyon mekanizmasındaki kazanılmış bir defekt olduğunu düşündürmektedir. Karboksilasyon sisteminin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte, Faktör VII ve vWF'ün karaciğer dışında da sentezlenmesi gibi diğer K vitaminine bağımlı faktörlerin de karaciğer dışında sentezlenebilecekleri ile ilgili görüşler bulunmaktadır (38,39).

Faktör IX hemostazda anahtar rol oynayan K vitamini bağımlı bir glikoproteindir. İntrinsik yol kadar ekstrinsik yolu da aktive eder. Faktör IX, XIa veya Faktör VIIa-doku faktörü ile aktive olduğunda, Faktör X'u aktive Faktör Xa'ya çevirir ve fibrin pıhtısı oluşumunu sağlar. Bu oluşum, non enzimatik faktörler olan Faktör VIIIa, kalsiyum iyonu ve fosfolipid membran varlığı ile hızlandırılır (40). Sağlıklı insanlarda, Faktör IX aktivitesi antijen düzeyleri normal plazmada %50 ve %150 arasında değişir. Faktör VIII ve IX'un eksiklikleri kanama eğilimi yaratır. Faktör VIII yüksekliğinin venöz tromboz eğilimi yarattığı bilinmekte olup, Faktör IX yüksekliğinin bu duruma eklenmesi ile venöz trombozlarda rekürrens sıklığının arttığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (41,42). Türk pediatrik hastalarda Kürekçi ve ark. ile Cangöz ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda yüksek plazma FVIII düzeylerinin pediatrik tromboz ve inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (43,44) .

Tablo 2.5. Karaciğer Hastalarında Kullanılabilecek Temel Koagülasyon Testleri (1)

Hemostatik Test

Tanısal Önemi

Birinci Basamak Testler

- Trombosit sayısı
- Protrombin zamanı
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

- Trombositlerin kantitatif bozuklukları
- Ekstrinsik ve ortak koagülasyon yolağı
- İntrinsik ve ortak koagülasyon yolağı

İkinci Basamak Testler

- Trombin zamanı
- Kanama zamanı
- Tek faktörün plazma düzeyi
- Tromboelastografi

- Fibrinojen aktivitesi, disfibrinojenemi
- Kalitatif ve kantitatif trombosit bozuklukları
- Spesifik klinik durumlar
- Karaciğer transpl. Sırasında pıhtılaşma monitorizasyonu

Pıhtı Aktivasyon Testleri

- Protrombin fragmanı F1+2
- Trombin-antitrombin kompleks
- Fibrinopeptidaz A ve B
- Fibrin monomer ve polimerleri

- Artmış trombin jenerasyonu
- Artmış trombin jenerasyonu
- Artmış trombin jenerasyonu
- Artmış trombin jenerasyonu

Fibrinolitik Sistem Testleri

- Öglobin lizis zamanı
- Fibrin yıkım ürünleri
- D-dimer
- Plazmin α_2 antiplazmin kompleks

- Hiperfibrinolitik aktivite
- Hiperfibrinolitik aktivite
- Hiperfibrinolitik aktivite
- Hiperfibrinolitik aktivite

Pıhtılaşma faktörleri düzeylerindeki azalma %30-40'ın altına inmedikçe yapılacak temel laboratuvar testlerinde belirgin bir bozulma olması beklenmemektedir. Akut karaciğer hasarında, İngiltere'den yapılmış

çalışmalarda, PT değerinin 100 sn üzerine çıkmasının, mortalite oranının %72 ila %100 gibi ciddi seviyelere çıkabileceğinin göstergesi olduğu ortaya konmuştur. PT uzaması, karaciğer yetmezliği skorlamasında da önemli bir parametre olup Child Pugh Turcott (CPT) ve Model for End Stage Liver Disease (MELD) gibi hastalık ağırlık derecesini belirlemede kullanılan temel sınıflandırmalarda bir parametre olarak kullanılmaktadır (45).

Kompanse sirozda ilk olarak Faktör VII düzeyinde düşüş olması ve protrombin zamanında uzama olması beklenmekle birlikte hastalığın ileri evresinde intrinsik faktörlerin de sentezinde azalma sonucunda aPTT düzeyinde de uzama ortaya çıkmaktadır (22,46).

2.7.2. Faktör V

Karaciğer hastalarında, doğrudan prognozu belirlemek amacıyla kullanılabilen bir parametre olarak kabul edilmektedir. Karaciğer yetmezliğinde Faktör V seviyesinin çocuklarda %10, erişkinlerde %20'nin altına inmesi yaşam beklentisinin ancak karaciğer transplantasyonu uygulanması durumunda mümkün olabileceğinin bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur. Fransız literatürü, 30 yaş altı olgularda, Faktör V'in %20'nin, 30 yaş üzeri olgularda ise %30'un altına inmesini ve Evre 3-4 ensefalopati gelişmesini, karaciğer transplantasyonu uygulanmasının tek yaşam beklentisi sağlayacağı durumlar olarak kabul etmektedir. Faktör V seviyesi, Faktör VII ve VIII'de olduğu gibi YDP'de azalan faktörlerden biri olup yarı ömrü 4-6 saat arasında değişmektedir (1).

2.7.3. Fibrinojen

Edinsel disfibrinojenemi, plazma trombin zamanının uzaması ve bu durumu açıklayabilecek fibrinojen düşüklüğü ile fibrin yıkım ürünlerinde artışın olmadığı durumlarda mutlaka akılda bulundurulması gereken bir durumdur. Karaciğer parankim hasarında %60-70 sıklıkta gelişebileceği bildirilmiştir (1).

Kompanse sirozda düzeyinde değişiklik beklenmemekle birlikte, fibrinojen düzeyinin 100ng/ml'nin altına indiği durumların, klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda %50-78 arasında değişen sıklıkta görülebildiği bildirilmektedir. Uzamış trombin zamanı, anormal fibrin polimerizasyonu sonucunda olmaktadır. Bu durum, fibrinojenin α ve β zincirlerindeki sialik asit içeriğinin artması sonucunda olmaktadır. Nöraminidazlar tarafından sialik asit içeriğinin azaltılması ile, fibrin polimerizasyonu gerçekleşmekte ve bu sayede trombin zamanı normale gelmektedir (4). Sialik asit içeriğinin artması, sialik asit transferaz yapımını da artırmakta, bunun sonucu olarak fetal ve hipoaktif fibrinojen sentezi gerçekleşmektedir.

Disfibrinojenemilerde kanama olabileceği gibi tromboza eğilim de görülebilir. Trombin zamanının kısa olarak ölçüldüğü hastalar daha fazla tromboza eğilimlidir. Faktör replasmanı daha çok kanama olan olgularda önerilmektedir.

2.7.4. Faktör VIII

Karaciğerde sentezlenen bir plazma glikoproteindir. Dolaşımda vWF'ye bağlı olarak bulunur. Hemostazın intrensek yolunda FX'un FIXa aracılığıyla aktive olmasında bir kofaktördür. Faktör VIII'in konjenital eksikliği kanama bozukluğu olan Hemofili A ile sonuçlanır. Faktör VIII koagülan aktivitesinin (FVIII:C) tromboz, gebelik, malignite, oral kontraseptif kullanımı ve hipoksi yaratan durumlarda arttığı bilinmektedir. Son yıllarda derin ven trombozlu hastalarda, FVIII düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Faktör VIII düzeyleri >150 IU/dl bulunan venöz trombozlu olguların, <100IU/dl bulunanlara göre 4,8 kat daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır. Bu durumun ailesel olduğu ile ilgili çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu olgularda FVIII'den başka II, IX, XI ve TAFI (trombin aktive fibrinolizis inhibitör) düzeyinin yüksek olmasının tromboz riskini artırdığı bildirilmektedir (3).Türk pediatrik hastalarda Kürekçi ve ark. ile Cangöz ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda yüksek plazma FVIII düzeylerinin pediatrik tromboz ve inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (43,44).

Yüksek Faktör VIII düzeylerinden moleküler düzeyde sorumlu faktörlerin ne olduğu henüz bilinmemektedir. Yüksek plazma faktör VIII düzeyi bulunan hastalarda Faktör VIII genine ait bir varyasyon bildirilmemiştir (47,48). Ancak yapılan çalışmalar Faktör VIII düzeyleri üzerinde genetik etkinin olduğuna işaret etmektedir (49,50).

Kronik karaciğer hastalarında Faktör VIII ve vWF'ün fonksiyonel olmayan düzeylerinde artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durumu açıklayacak birkaç hipotez bulunmaktadır:

- VWF'in vasküler endotel hücrelerinden, Faktör VIII'in ise hem karaciğer hem de endotel hücrelerinden sentezlenmesi nedeniyle, akut faz reaktanı olarak artmış sentezi şeklinde yorumlanabilir.
- Karaciğerde, disfibrinojenemide olduğu gibi, hipoaktif vWF ve Faktör VIII üretimi olmaktadır (2).

Faktör VIII düzeyindeki yükseklik fulminan karaciğer yetmezliği ile YDP ayırımının yapılmasında da yardımcı olabilecek bir parametre olarak kullanılmaktadır(2,3).

2.7.5. Koagülasyonda Protein İnhibitörleri

Koagülasyon kaskadında, prokoagülan faktörlerin yapımındaki defekt, azalmış antikoagülan faktör sentezi ile dengelenmeye çalışılmaktadır. Koagülasyon fizyolojik olaylar dizisi olup, bir yandan karaciğerde aktive olmuş faktörler ortamdan uzaklaştırılırken bir diğer tarafta ise doğal inhibitörler sentezlenmektedir. Ancak karaciğer hastalarında antikoagülan sentezinde de azalma olabileceği bildirilmektedir. Bunlar protein C, protein S, protein Z, protein Z bağımlı proteaz inhibitörleri, AT III, heparin kofaktör II ve $\alpha 2$ makroglobulindir. Endotel hücrelerinden sentezlenen doku faktör yolağı inhibitörü düzeylerinin –tissue factor pathway inhibitor- (TFPI) karaciğer yetmezliğinde normal olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (21).

Doğal inhibitörlerin, karaciğer hastalarında saptanan azalmış seviyelerinin %50-70 düzeyinin altına inmedikçe, artmış trombopoetik olaylara neden olmayacağı gösterilmiştir (52).

2.7.6. Antitrombin III Eksikliği

AT, trombin ve diğer aktive koagülasyon faktörlerini (XIa, Xa, XIIa) hedef alan serin proteaz inhibitörüdür. Pıhtı oluştuğu sırada, protrombinden gelişen trombinin yaklaşık %85-90'ı şekillenen fibrin liflerine absorbe olur. Fibrin liflerine absorbe olmayan trombin de antitrombin III ile birleşir. Böylece trombinin fibrinojen üzerindeki etkisi bloke olur ve daha sonraki 12-20 dakika içinde bağlı olan trombin inaktive olur. Antitrombin III eksikliği otozomal dominant geçişlidir. Eksiklikleri kantitatif (tip 1) ve kalitatif (tip 2) defektler olarak iki grupta incelenebilir. Tip 1 AT eksikliğinde miktar olarak azalma saptanır. Tip 2 AT eksikliğinde miktar normaldir, ancak fonksiyon bozuktur. Homozigot AT III eksikliği çok nadirdir ve yaşarla bağdaşmaz (52,53). Siroz ve akut hepatit durumlarında, sentezlenmesinde veya yaygın damar içi pıhtılaşmasındaki tüketimine bağlı olarak azalma olduğu görülmektedir (1,2,3).

2.7.7. Protein C Eksikliği

Protein C, karaciğerde sentezlenen, K vitamini bağımlı bir glikoproteindir. İnaktif formu kalsiyum varlığında trombin aracılığı ile aktive protein C'ye dönüştürülür. Trombinin endotel hücre yüzeyinde kofaktör trombomodülin ile kombinasyonu protein C aktivasyonunu hızlandırırken aktif protein C ile kompleks oluşturması için uygun fosfolipid yüzeyi gereklidir. Protein C, plazminojen aktivatör inhibitör I'in inaktivasyonu yoluyla profibrinolitik özellik gösterir. Faktör VIIIa ve Faktör V'i inhibe ederek koagülasyon sisteminde doğal inhibitör olarak görev yapmaktadır (54).

Protein C eksikliği otozomal dominant kalıtılır ve inkomplet penetrans gösterir. Protein C eksikliğinin hem hem herediter, hem akkiz tipi tromboembolik hastalıkların bir nedenidir. Nedeni bilinmeyen venöz tromboz olgularının %6-8'inin protein C eksikliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Protein C eksikliği belli durumlarda, özellikle malignitelerde uyarılabilir. Protein C karaciğerde sentezlendiği için genellikle warfarin tedavisi alan

hastalarda kazanılmış protein C eksikliği görülür. Hepatoselüler hasarı olan kişilerde Protein C düzeyinin, gerek sentezinin azalması sonucu, gerekse antikor gelişimi ile ilişkili olarak düzeylerinin azaldığı ortaya konmuştur.

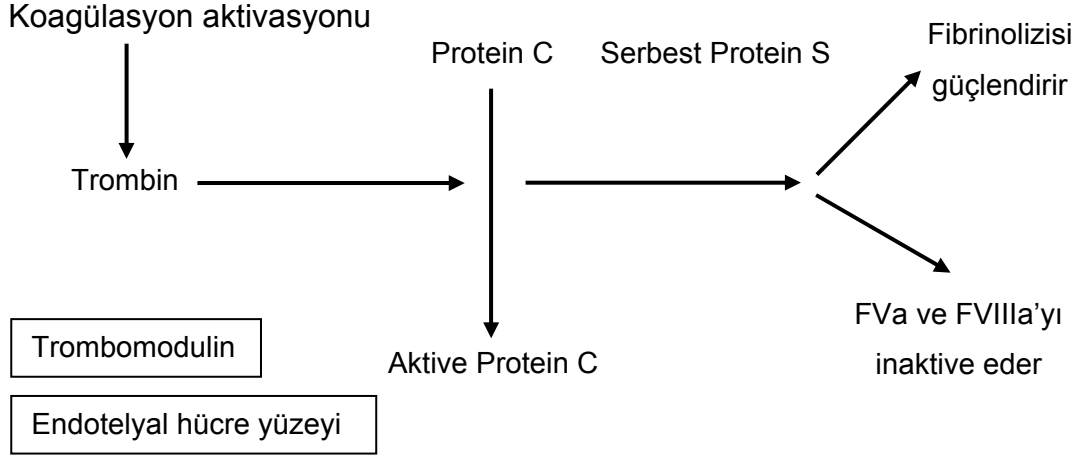
Protein C'nin normal referans aralığı %70-140 olup, heterozigot eksikliklerinde %50, homozigot eksikliğinde ise %5'in altında tespit edilmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde ciddi venöz trombozların ve purpura fulminansın görülmesi homozigot protein C eksikliğini akla getirmekte olup yaşamı tehdit eden bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut dönemde protein C replasmanı ve izleyen dönemde antikoagülan tedavi yapılmazsa ilk birkaç ay içinde ölüm meydana gelir (54).

2.7.8. Protein S Eksikliği

Protein S, karaciğer, endotel, megakaryosit ve leydig hücrelerinde sentezlenen ve K vitaminine bağımlı diğer bir glikoproteindir. Aktif protein C'nin antikoagülan etkisi için kofaktör görevi görür. Yaklaşık %60 oranında binding proteine bağlı olarak plazmada dolaşır. Yalnızca geri kalan %40'lık kısım APC'nin antikoagülan etki göstermesine yardımcı olur. Genel popülasyonda protein S eksikliği sıklığı %0,7'dir. Venöz trombozlu hastalarda %1-7 oranında değişen sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir. Protein S'in sekonder eksikliğinin en sık nedeni kompleman sisteminin aktive olduğu, protein S-C4 bağlanmasında artışa neden olmaktadır. Protein S'in homozigot eksikliği, Protein C'dekine benzer şekilde yenidoğan döneminde bulgu vermekte olup, purpura fulminans gelişen olgularda akılda bulundurulmalıdır.

Protein S eksikliğinin, ölçülen total ve serbest antijen düzeyi ile fonksiyonel aktivitesine göre üç tipi bulunmaktadır. Tip 1 protein S eksikliğinde, total ve serbest protein S miktarı azalmıştır. Tip 2 protein S eksikliğinde, total ve serbest protein S miktarı normal, ancak fonksiyon bozuktur. Tip 3 protein S eksikliğinde, total protein S miktarı normal, serbest protein S miktarı azalmıştır ve fonksiyon bozuktur. Protein S aktivitesi genellikle %70-140 arasında olup %30'un altında konjenital protein S

eksikliğinden şüphelenilir. Protein S eksikliği, otozomal dominant geçişlidir (54,56).



Şekil 2.3. Koagülasyonda Protein C ve S'in Rollerini

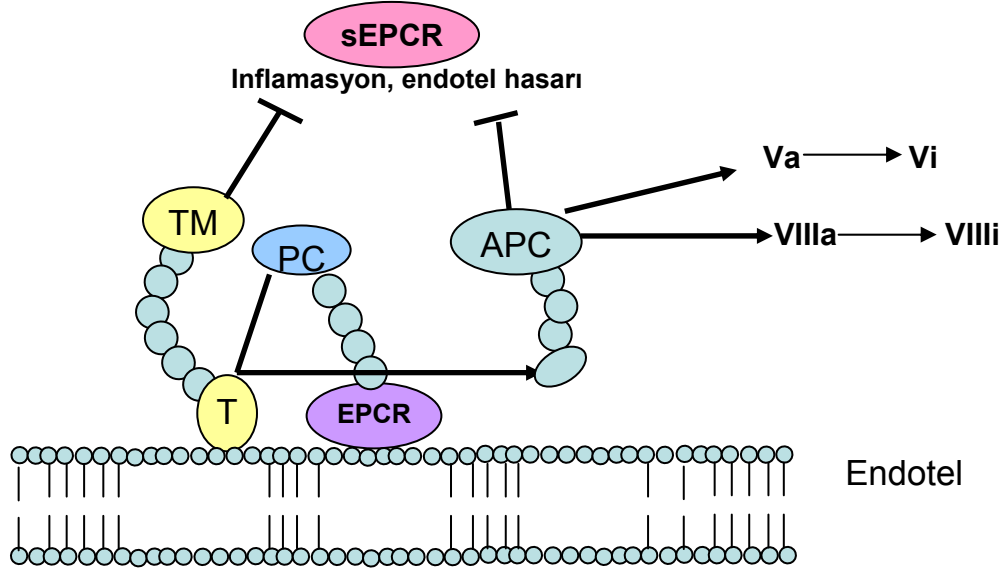
2.7.9. Aktive Protein C Resistansı (APCR)

Trombofilili nedeni olan genetik bozukluklar arasında en sık rastlanılan aktive protein C resistansıdır. APCR ile en yakından ilişkili olduğu bilinen kalıtsal durum Faktör V Leiden mutasyonudur (56). APCR gösterilmiş olguların %95'inde Faktör V'te tek nokta mutasyonu sonucunda (G1691A-Leiden) 506 nolu aminoasit arginin yerine glutamin gelmektedir (57). Ayrıca APCR ile ilişkili bulunan başka genetik polimorfizmler de tanımlanmıştır (58). Özellikle venöz tromboembolizm ile de yakından ilişkili olduğu gösterilmiş bir başka polimorfizm A4074G (FV-HR2) mutasyonudur. Bu mutasyonlar sonucunda doğal antikoagülan olan protein C, Faktör V'e bağlanarak koagülasyon inhibisyonunu gerçekleştirmez ve pıhtılaşma kontrolsüz olarak devam eder. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Heterozigotlarda 3-8, homozigotlarda ise 50-80 kat tromboza yatkınlık artmaktadır. APCR olan hastaların %30'unda orta yaş öncesinde tromboz saptanır. Çocuklarda APCR ile birlikte başka risk faktörü yoksa tromboz nadirdir.

2.8. Endotelial Protein C Reseptörü ile Solubl Formunun Protein C Aktivasyonu Üzerine Etkisi

Protein C'nin antikoagülan işlevlerinin çoğu endotelial hücre yüzeyinde gerçekleşir. Endotel üzerinde trombinin trombomoduline bağlanması ile oluşan kompleks Protein C aktivasyonunu başlatır. Endotelial protein C reseptörleri (EPCR) başlıca büyük damarların endotel hücrelerinde bulunurlar ve protein C ile karşılaştıklarında protein C'nin aktivasyon hızını 5-20 kat kadar artırır. EPCR hem protein C'ye hem de APC'ye yüksek affinite ile bağlanır. Böylece APC antikoagülan ve anti-enflamatuar etkisini gösterir. APC endotel veya diğer hücrelerin yüzeyinde protein S ile etkileşerek faktör Va ve VIIIa'yı inaktive edebilir. Bu sistemin herhangi bir yapıtaşında eksiklik trombofiliye neden olur (59,60).

EPCR'nin solubl formu (sEPCR) normalde insan plazmasında bulunur. sEPCR, EPCR'nin affinitesine benzer şekilde protein C ve APC'ye bağlanır. Sağlıklı bireylerde sEPCR dolaşımında yaklaşık 2,5nM düzeyinde bulunur. Sepsis veya sistemik lupus eritematozusda düzeyinin 5 kat artırılabileceği gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalığında sEPCR düzeyini araştıran çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (7). Hepatoselüler karsinomalı ve kronik karaciğer parankim hasarı olan olgularda erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada, her iki hasta grubunda da sEPCR düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, ancak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur (9). Aynı çalışmada ulaşılan bir başka sonuç, sEPCR düzeyinin, mortalite ve portal ven trombozu ile daha yakın ilişkide olduğudur. Büyük damarlarda bulunan ve membrana bağlı EPCR'nin aksine sEPCR protein C ve APC'nin antikoagülan aktivitesini inhibe eder. Fakat bu inhibisyonda rol alan mekanizmalar bilinmemektedir. Bu durumu açıklayacak hücre yüzeyindeki EPCR ile sEPCR arasında bir yarışma meydana geldiği düşünülmektedir.



T: Trombin
TM: Trombomodulin

Şekil 2.4. sEPCR'nin Endotel Yüzeyindeki Oluşumu

sEPCR düzeyleri yaşa göre değişiklik göstermektedir. Kliniğimizden bildirilmiş bir çalışmada, Orhon ve ark. sağlıklı Türk çocuklarında yaptıkları bir araştırmada, sEPCR'nin yaşamın ilk bir yılında daha yüksek olduğu, bu durumun antikoagülan sistemde yer alan protein C'nin regülasyonu ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur. 110 çocuk incelendiğinde, dağılım aralığının 39-456 ng/ml ile oldukça geniş olduğu saptanmıştır (61). Kliniğimizde Ulu ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada ise sEPCR yüksekliğinin yanısıra EPCR geni A3 haplotipinin varlığının da tromboembolik olarlarda belirleyici olduğu gösterilmiştir (62). Yürürer ve ark. kliniğimizde yapmış oldukları bir araştırmada inmeli Türk çocuklarında sEPCR düzeyi ile Faktör VIII arasındaki ilişkiye değinmişler ve aralarında negatif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (63).

2.9. Fibrinolitik Sistemde Bozukluklar

Fibrinolitik sistem normal hemostaz ve tromboz gelişimi arasında kilit rol oynar. Bu sistemin regülasyonunda önemli olan 'tissue-type' plazminojen

aktivator (t-PA) ve plazminojen aktivator inhibitör (PAI-1) karaciğerde ve vasküler endotelde yapılmakta olup, ayrıca aktive olmuş trombositlerden de salınmaktadır. Bu faktörler endotele veya fibrine bağlanıp, lokal fibrinolizis ile pıhtı oluşumunu sınırlandırır. Düşük derecede fibrinolizis normal endotel yüzeyinde devamlı olarak işleyen bir süreçtir ve PAI ile antiplazminler aracılığıyla regüle edilmektedir (64). Fibrinolitik aktivite, plazmadaki D-dimer, t-PA, PAI ve plazmin- α_2 -antiplazmin kompleksi (PAP) düzeyleri ile ölçülür. Bu faktörlerde alta yatan tromboembolik olayın tipine göre çeşitli değişiklikler olmaktadır. İnmeli olgularda PAI-1'de değişme olmadığı ve akut dönemde arttığı bildirilirken, t-PA düzeyinin ise normal düzeyde kaldığını gösteren çalışmalara ilave olarak akut dönemde yükselebildiği de gösterilmiştir. t-PA yüksekliğinin, erken rekürrens ile veya fibrinolitik tedaviyi takiben kanama komplikasyonu insidansı artışı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Sirotik hastalarda, plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1), t-PA ve u-PA düzeyleri, karaciğerden eliminasyonundaki yetersizlik nedeniyle artarak fibrinolitik sistemde bozulmalara neden olmaktadır. Derin ven trombozlu (DVT) hastalarda PAI-1 düzeyindeki artıştan dolayı fibrinolitik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra doğal inhibitör düzeylerinin gerek tüketime, gerekse azalmış senteze bağlı olarak düşük olduğunun görülmesi fibrinolizis basamaklarındaki bozulmaları açıklayan bir diğer mekanizmadır (3).

2.9.1. Yaygın Damariçi Pıhtılaşması (YDP)

YDP, koagülasyon kaskadının patolojik olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan, trombin jenerasyonunda doğal inhibitörlerin üzerinde aşırı artış ve damar içi fibrin birikimine yol açan, koagülasyon proteinlerinin (Faktör VIII) ve trombositlerin tüketimi ile sonuçlanan, ciddi kanamalara yol açan olaylar dizisidir. Küçük ve orta büyüklükteki damarlarda fibrin birikimi arteriyel ve venöz tromboz ile çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır. DİK kliniği, akut, kronik ve subklinik olabilir.

Karaciğer hastalarında YDP fizyopatlojisinde şunlar yer almaktadır:

- Doku tromboplastininin karaciğerden salınımı
- Aktive koagülasyon faktörlerinin klirensinde azalma
- Doğal inhibitörlerin sentezinde azalma (AT III ve Protein C)
- Dolaşımdaki endotoksinlerin varlığı, koagülasyon kaskadındaki bozulmaların temel basamaklarıdır (19,21).

Sonuç olarak kronik karaciğer parankim hastalığı olanlarda gelişebilecek hemostatik bozukluklar aşağıdaki tabloda özetlenebilir:

Tablo 2.6. Karaciğer Hastalarında Kanamayı Kolaylaştıran veya Zorlaştıran Etkenler

Hemostazı Bozan Değişiklikler	Hemostazı Uyarıcı Değişiklikler
<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopeni • Azalmış hematokrit • Trombosit fonksiyon bozukluğu • Nitrik oksit ve prostasiklin yapımının artması • Faktör II, V, VII, IX, X ve XI düşüklüğü • K vitamini eksikliği • Disfibrinojenemi • Plazmin inhibitör, Faktör XIII ve TAFI düşüklüğü • t-PA düzeyinde artma 	<ul style="list-style-type: none"> • VWF düzeyinde artış • Faktör VIII düzeyinde artış • Protein C, S ve AT III düşüklüğü • Plazminojen düşüklüğü

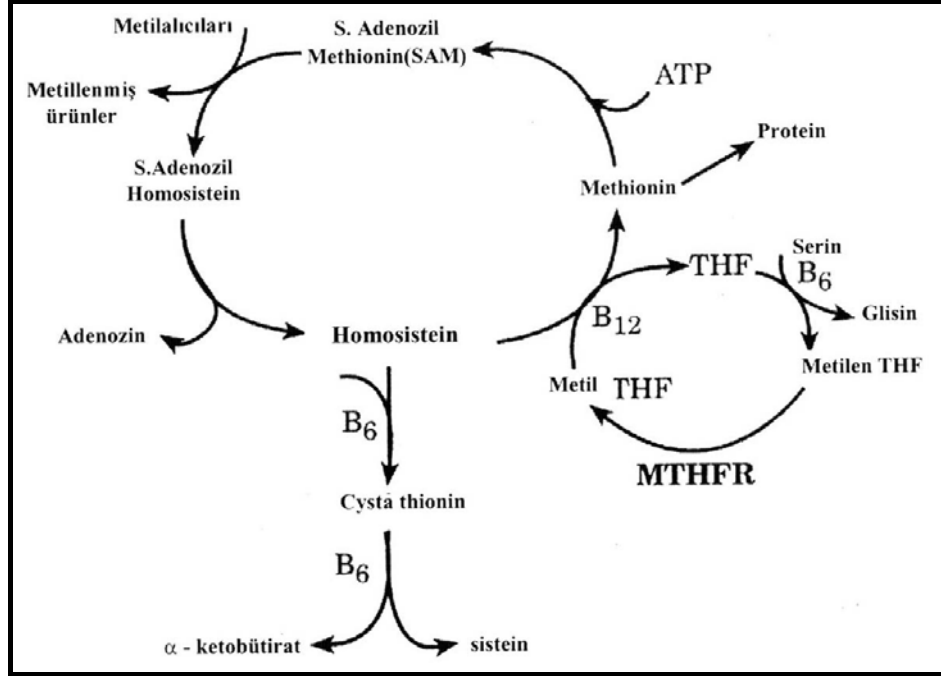
2.10. Hiperhomosisteinemi

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan, serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu

kabul edilen, protein yapısına girmeyen bir amino asittir. Remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere başlıca iki yol ile metabolize olmaktadır. Remetilasyon döngüsünde kofaktör olarak vitamin B12' yi kullanan metiyonin sentaz enzimi görev almaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein folik asitten metil grubu alarak metiyonine dönüşmektedir. Diğer yol olan transsülfürasyon döngüsünde ise kofaktör olarak vitamin B6'yı kullanan sistation- β sentaz enzimi görev almaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein, sistationa daha sonra da yine vitamin B6'nın varlığında sisteine ve α -ketobütirata dönüşerek metabolize olmaktadır (65). Enzimlerdeki konjenital eksiklik veya metabolizma sırasında reaksiyonlarda görev alan folik asit, vitamin B12 ve B6'nın yetersizliğine bağlı olarak plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir. Hiperhomosisteinemi vücutta serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturmaktadır. Bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmekte, biyolojik membranlarda oksidasyon yapmakta, ve LDL oksidasyonu yaparak aterosklerozu artırıcı etkiler ortaya çıkarmaktadır (5). Bu sayede serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kalp hastalıkları ve tromboz için bilinen bir risk faktörüdür (66) . Homosistein düzeylerinin artmasının bir sonucu da endotelde bulunan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır.

Altta yatan metabolik anormallik olmaksızın, dolaşan homosisteinde yükselme, endotelial disfonksiyon, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu, sitotoksik reaktif oksijen radikallerinin üretimi, mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilen vasküler düz kas proliferasyonu gibi çok sayıda mekanizma ile vasküler yapı ve fonksiyonlar için toksik olabilir. Homosisteinin kan düzeyi 5-10 mmol/L'dir. Çok hafif yüksekliğin bir tromboz riskini artırdığı belirtilmektedir. Toplumda hiperhomosisteinemi %5-10 oranında görülmekte olup tromboz riskini 2,5 kat arttırmaktadır. Venöz trombozlu hastaların %10-25'inde yüksek homosistein düzeyleri saptanmaktadır. Homosistein metabolizmasında bulunan enzimlerin genindeki mutasyonlar için homozigotluk veya heterozigotluk hiperhomosisteinemiye neden olarak tromboz için risk

artışına neden oldukları ileri sürülmektedir (67). Homosistein metabolik yolu şekil 2.5'de verilmiştir.



Şekil 2.5. Homosistein metabolik yolu

Sirotik olgularda metioninin karaciğerden eliminasyonunda gecikme nedeniyle homosistein düzeyinde artış olmakta, bu durum ise koroner arter hastalığı açısından artmış bir risk olarak tanımlanmaktadır. Ventura ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada homosistein düzeylerindeki artışın yalnızca sirotik olgularda görüldüğü, diğer karaciğer parankim hastalıklarında homosistein düzeylerinin fazla etkilenmediği gösterilmiştir (5). Hiperhomosisteinemide; hastalığın evresi ve MTHFR CT 677 mutasyonunun varlığı tromboz gelişim riski açısından anlamlıdır. Ancak bir başka çalışmada Akar ve ark., Türkiye’de inmeli yirmisekiz pediatrik hastanın sadece ikisinde T-MTHFR mutasyonunun homozigot olduğunu ve sıklığının da kontrol bireylerden farkı olmadığını bulmuşlar, bu çalışma ile inme patogenezinde MTHFR 677 CT mutasyonu sıklığının, FV Leiden 1691GA ve Protrombin 20210 GA mutasyonu gibi rol oynamadığını ortaya koymuşlardır (68).

2.11. Lipoprotein (a)

Yüksek lipoprotein (a)'nın (Lp (a)) erişkinlerde kardiyovasküler hastalığa neden olduğu bilindiği gibi, antifibrinolitik etkisinden dolayı venöz trombozlar için risk oluşturduğu bilinmektedir (58). Lipoprotein (a), LDL taşıır. HDL trombotik olaylarda koruyucu olup 50 m/dl üzerinde bu etkisi daha da artar. Lp (a) aterojenik ve trombojeniktir. Düşük dansiteli bir lipoprotein olan Lp (a)'nın major protein komponenti apolipoprotein (a)'dır. Apolipoprotein (a) plazminojenle yakından ilişkili proteaz benzeri birimlere sahiptir. Böylece Lp (a) plazminojen aktivasyonu veya plazminin pıhtıya bağlanmasını plazminojen benzeri birimleri sayesinde engellemekte ve fibrinolizisin gerçekleşmesini önleyerek trombozu uyarmaktadır. Lp (a) için, çocukluk çağı trombozlarında 30 mg/dl üzerindeki değerlerinin önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalarında, özellikle primer bilier sirozlu olgularda Lp (a) düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu literatürde bildirilmiştir (69).

2.12. FV1691GA, Protrombin, 20210GA Mutasyonları

Koagülasyon sistemi ile ilişkili kalıtsal gen defektleri, çocukluk çağı trombozlar için risk faktörleri olarak bildirilmektedir (4). Faktör V geninin ekson 10, nükleotid 160'da G-A transisyonu, aktive protein C resistansına yol açar. Protrombin geninin, nükleotid pozisyon 20210 (G-A) 3'untranslated bölgesinde G-A transisyonu protrombin aktivitesinde artışa neden olur. FV1691GA ve PT20210GA gen mutasyonları çocukluk çağında tromboembolik olaylarla ilişkili bulunmuştur. FV1691 GA ve PT 20210 GA mutasyonları, Türk popülasyonunda sırasıyla %10,4 ve %2,7 bulunmuştur (4,70).

FV Leiden mutasyonu, FV molekülünün fonksiyonunu etkiler ve aktive protein C tarafından normal parçalanmasına dirençli hale getirir. Protein C, trombin-trombomodülin kompleksi tarafından aktive edilir ve faktör Va ve VIIIa'yı yıkıma uğratar. FV leiden mutasyonu ve aktive protein C resistansı

artmış trombüs üretimi ve hiperkoagülabiliteye neden olur. Aktive protein C resistansı yaklaşık %95 oranında FV Leiden mutasyonu ile ilişkilidir. Janssen ve ark. Budd-Chiari Sendromunda yaptıkları bir çalışmada, Faktör V Leiden mutasyonu ve herediter protein C eksikliğinin bu tabloya yol açabilecek en ciddi risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir.

Protrombin 20210 GA mutasyonu tromboz riskini 3-5 kat arttırmaktadır. Plazma protrombin düzey ölçümü, pek çok klinik oluşumdan etkilenebileceği için tarama amacıyla önerilmez. Mutant alel tanısı için moleküler analiz şarttır. Janssen ve ark. karaciğer hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu ve herediter protein C eksikliğinin Budd Chiari ve portal venöz trombozlar için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (71).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen olgular koagülopati açısından incelenmişlerdir.

Çalışmaya Haziran 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında hastanemizde kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmiş olan toplam 30 hasta alınmıştır. Başlangıçta karaciğer hastalığının patolojisinin nedeni trombüs olan ve daha önceden kanama diyatezi olduğu bilinen olgular çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Hastalar, ailelerinden (anne ve/veya baba) bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiş olup; çalışma etik kurul izniyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışma deseni kesitsel, betimleyici ve gözlemsel olarak planlanmıştır.

Bu hastalar karaciğer biyopsilerinde tanımlanan histopatolojik özelliklerine göre gruplandırılarak incelenmişlerdir.

Grup I (Siroz Grubu)

Grup I; aşağıda açıklanacak olan ve karaciğerin histopatolojik özelliklerini tanımlamak amacıyla kullanılan Knodell sınıflandırmasına göre yapılan fibrozis evrelemesinde, siroz geliştiği gösterilmiş olan toplam 12 hastadan oluşmaktadır.

Siroz tanısı alan olgular, karaciğer biyopsisi sonucunda elde edilen histopatolojik bulgulara ilave olarak, fizik inceleme, laboratuvar bulguları, özofagus varislerinin varlığı ve ultrasonografik olarak karaciğer parankim yapısının değerlendirilmesiyle de siroz bulguları açısından belirlenmiştir.

Grup I'deki hastaların 3'ü (%25) bilier atrezi, 2'si (%16,6) progresif familial intrahepatik kolestaz, 2'si (%16,6) kriptojenik siroz, 1'i (%8,4)

otoimmün hepatit, 4'ü (%33,4) Wilson hastalığı tanıları ile izlenmekte olup Tablo 3.1'de Grup I'de yer alan hastaların tanıları verilmektedir.

Tablo 3.1. Grup I'deki Hastaların Tanıları

Tanı	Grup I	
	n	%
Bilier Atrezi	3	25
Familial İntrahepatik kolestaz	2	16,6
Kriptojenik Siroz	2	16,6
Otoimmün Hepatit	1	8,4
Wilson Hastalığı	4	33,4
TOPLAM	12	100

Grup II (Kronik Aktif Hepatit Grubu)

Grup II'ye; karaciğer biyopsisi sonucunda histopatolojik olarak siroz gelişmediği gösterilen ve aşağıda tanımlanacağı gibi, Knodell Fibrozis Sınıflandırmasına göre Evre 4 olmayan toplam 18 hasta dahil edilerek kronik aktif hepatit olarak kabul edilmişler ve bu grupta incelenmişlerdir.

Grup II'deki hastaların 3'ü (%16,6) Glikojen depo hastalığı, 8'i(%44,4) kronik Hepatit B enfeksiyonu, 2'si (%11,1) kronik hepatit C enfeksiyonu, 4'ü (%6,6) otoimmün hepatit ve 1'i (%5,5) de Wilson hastalığı tanıları ile izlenmekte olup, hastaların tanıları Tablo 3.2'de verilmektedir.

Tablo 3.2. Grup II'deki Hastaların Tanıları

Tanı	Grup I	
	n	%
Glikojen Depo Hastalığı	3	16,6
Kronik Hepatit B	8	44,4
Kronik Hepatit C	2	11,2
Otoimmün Hepatit	4	22,2
Wilson Hastalığı	1	5,6
TOPLAM	18	100

3.1.1. Karaciğer Biyopsisi ve Patoloji Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların perkütan Menghini yöntemiyle yapılmış olan karaciğer biyopsileri, Patoloji Anabil Dalı'nda değerlendirilmiş olup, hepatik aktivite indeksleri (HAI), Knodell sınıflamasına göre yapılmıştır.

Knodell sınıflandırması, kronik hepatitin siroza ilerleyişini öngörmek ve değişik tedavi yöntemlerinin etkinlik ve sonuçlarını değerlendirmek (hepatik aktivite indeksinin – HAI) amacı ile önerilen, sayısal skorlarla ifade edile bir değerlendirme yöntemidir. Knodell ve arkadaşları tarafından önerilen HAI, kronik hepatit değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan ilk skortlama sistemidir. Bu sınıflandırma ile nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yaygınlığı sayısal skorlarla ifade edilerek sınıflandırılabilir (69). Knodell sınıflandırması Tablo 3.3'de fibrozis evrelemesi yönünden, Tablo 3.4'de nekroinflamasyon evrelemesi yönünden verilmektedir.

Tablo 3.3. Knodell Sınıflamasına Göre Fibrozis Evrelemesi

Evre	Fibrozis
1	Portal fibrozis
2	Fibroz portal genişleme
3	Fibroz köprüleşme
4	Siroz

Tablo 3.4. Knodell Sınıflamasına Göre Nekroinflamasyon Evrelemesi

Evre	Nekroinflamasyon
1-3	Minimal
4-8	Hafif
9-12	Orta
13-18	Şiddetli

Kontrol Grubu

Kontrol grubu, ailesinde tromboz ve kanama diyatezi bulunmayan sağlıklı çocukların oluşturduğu iki ayrı gruptan oluşmaktadır.

Kontrol Grubu I

Bu gruba, demir eksikliği anemisi nedeniyle Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda izlendikten sonra tedavisi kesilmiş toplam 16 sağlıklı çocuk dahil edilerek PT, aPTT, Fibrinojen, D-Dimer, Faktör V, VII, VIII, IX, VWF, Homosistein, lipoprotein (a) AT III, APC, Protein C, Protein S ve sEPCR düzeyleri ölçülmüştür.

Kontrol Grubu II

Bu gruba ise, benzer şekilde ailesinde tromboz ve kanama diyatezi bulunmayan aynı yaş grubunda olan 16 sağlıklı çocuk dahil edilip FV Leiden, PT20210 ve MTHFR mutasyonlarına bakılmıştır.

3.2. Yöntem

Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine rutin kontrolleri amacıyla başvurularında, hastalardan araştırma amacıyla koagülasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen, D-Dimer), prokoagülan risk faktörleri (Faktör V, VII, VIII, IX, VWF, Homosistein, lipoprotein a) antikoagülan risk faktörleri (Antitrombin III, Aktive Protein C Rezistansı, Protein C, Protein S) sEPCR ve gen polimorfizmleri (protrombin 20210, FVLeiden, MTHFR mutasyonu) bakılmıştır.

Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi iki şekilde yapılmıştır:

1. Grup I, II ve kontrol gruplarında çalıştığımız hemostaz parametreleri gruplar arasında karşılaştırarak aralarında istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.
2. Grup I ve II'de yer alan olgularda MELD ve PELD skorları hesaplanmış ve karaciğer hastalığının ağırlık derecesine göre Grup I ve II'deki hastalarda, bu skorlarla sonuçlarımız arasında ilişki bakılmıştır. Ancak Grup I'de yer yalnızca 2 olgunun 12 yaş ve üzeri olması nedeniyle MELD skoru hesaplanacağından, bu olgularda istatistiksel olarak korelasyon bakılamamıştır.

Hastalara ait demografik özelliklerle primer karaciğer hastalıklarına ait tüm bilgiler ve hastalık evresine ait bulgular hasta dosyalarında kayıtlı olan verilerden elde edilmiştir. Bu amaçla oluşturulan hasta değerlendirme formu Ek 1'de verilmektedir.

3.2.1. Tanımlar

Hemostaz parametrelerini değerlendirmeden önce her iki grupta yer alan hastaların demografik bilgileri, CPT, MELD ve PELD skorlama sistemlerine göre hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesi, antropometrik ölçümleri, kronik karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkili olabilecek fizik inceleme bulguları, hepatosplenomegali varlığı, laboratuvar bulguları ve özofagus varisleri açısından değerlendirmeleri yapılmıştır.

3.2.1.1. Demografik Bilgiler

Hastaların demografik bilgilerine dosyalarındaki verilerin taranması ile ulaşılmıştır. Bu amaçla hasta dosyalarından her bir hasta için doğum tarihi, cinsiyet, tanı, tanı tarihi ve kliniğimize ilk başvuru tarihleri kaydedilmiştir.

3.2.1.2. Karaciğer Hastalık Skorlaması

Hastaların karaciğer hastalığı açısından hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla uluslararası kullanılmakta olan skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu amaçla CPT, PELD ve MELD puanları herbir hasta için ayrı ayrı hesaplanarak kaydedilmiş ve hemostaz parametreleri sonuçları ile aralarında korelasyon bakılmıştır. CPT puanlaması, yalnızca sirotik değişikliklerin olduğu Grup I'e uygulanmıştır.

CPT Puanlaması

	Puan		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Orta	İleri
Asit	Yok	Az	Çok
Bilirubin (mg/dl)	2<	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PTZ uzaması (saniye)	1-4 sn	4-6 sn	>6 sn

Child A (CTP-A): 5-6 puan Child B (CTP-B): 7-9 puan Child C (CTP-C): 10-15 puan

MELD (UNOS) skoru hesaplama:

www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp internet sitesi yardımı ile 12 yaş ve üzeri tüm hastaların MELD skorları hesaplanmıştır. Bu hesaplama aşağıdaki formüle dayanmaktadır:

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

PELD (UNOS) Skoru Hesaplama:

www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp internet sitesi yardımı ile 11 yaş ve altındaki tüm hastaların PELD skorları hesaplanmıştır. Bu hesaplama aşağıdaki formüle dayanmaktadır:

$$\text{PELD} = 10 \times [(0,480 \times \log(\text{Bil mg/dl})) + (1,857 \times \log(\text{INR})) - (0,687 \times \log(\text{Albg/dl})) + \text{Süt çocuğu}^* + \text{Büyüme}^{**}]$$

*Süt Çocuğu:

- ✓ <2 yaş= (0)
- ✓ <1 yaş= (0.436)
- ✓ <2 yaş ve bir yaşını doldurmadan önce transplant listesine alınmış ise= (0.436)

**Büyüme

- ✓ Normal= (0)

✓ Büyüme geriliği= (0.667)

3.2.1.3. Antropometrik Değerlendirme

Hastaların başvuru vücut ağırlığı ve ölçüm değerlendirmeleri Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğindeki rutin muayeneleri sırasında ölçülerek kaydedilmiştir.

Boy ve vücut ağırlık standart deviasyon skorları hesaplanarak kaydedilmiştir (BSDS, WSDS). Tüm hastalar için Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesaplanarak ayrıca kaydedilmiştir. Standart sapmalarda kullanılan Z skorları Türk çocukları için oluşturulmuş referanslar göz önüne alınarak hesaplanmışlardır. Buna göre şu formüller kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır:

- **BSDS** = boy (hasta) - boy (yaş ort.) / Z skor
- **WSDS** = vücut ağırlığı (hasta) - vücut ağırlığı (yaş ort.) / Z skor
- **VKİ** = vücut ağırlığı / (boy)²

3.2.1.4. Fizik İnceleme Bulguları

Fizik inceleme bulgularında sarılık, ödem, asit, ensefalopati, peritonit bulguları ile ciltte hiperpigmentasyon, palmar eritem, karın venlerinde belirginleşme, spider nevüs ve jinekomasti yönünden yapılan değerlendirme sonuçları kaydedilmiştir. Her olgu için hepatosplenomegali varlığı, karaciğer ve dalak boyutlarının, midklaviküler hatta, kosta altından ele geldiği yerden ölçülerek belirlenmiştir.

3.2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Hastaların, çalışmaya dahil edildikleri dönemdeki rutin kontrolleri sırasında çalışılan tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemeleri, , karaciğer enzim düzeyleri, bilirubin ve albumin değerleri belirlenerek kaydedilmişlerdir.

3.2.1.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Endoskopik incelemeler, varislerin varlığını araştırmak amacıyla sirotik hastalarda rutin olarak yapılmaktadır. Kliniğimiz Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı ile izlenen tüm olgulara, tanı dönemini takiben klinik durumlarının en uygun olduğu dönemde üst GİS endoskopisi rutin uygulama olarak yapılmakta ve esofagus varisleri yönünden araştırılmışlardır. Bu amaçla hastalar dosya bilgileri ile endoskopi bulguları yönünden değerlendirilmiştir.

3.2.1.7. Hepatobilier Sistem Ultrasonografisi (USG) Portal Venöz Sistem Doppler

Görüntüleme incelemeleri yıllık rutin olarak tüm kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı ile izlenmekte olan hastalara, Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan görüntüleme incelemeleri ile uygulanmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların, çalışmaya dahil edildikleri dönemde yapılan ultrasonografik incelemelerinde karaciğer parankim yapısına ait bulgular (homojen, heterojen veya kaba-nodüler yapı) ile portal sistemdeki trombüs varlığı belirlenerek kaydedilmişlerdir. Trombüs saptandığı tespit edilmiş olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu inceleme ile ayrıca hastalarda karında asit varlığı da tespit edilmiştir.

3.3.1. Laboratuvar İncelemeleri için Örneklerin Toplanması

Temel koagülasyon testleri (PT, aPTT, Fibrinojen, D-Dimer), prokoagulan risk faktörleri (Faktör V, VII, VIII, IX, VWF) antikoagulan risk faktörleri (AT III, APCR, Protein C, Protein S) ve sEPCR kan düzeylerini ölçmek amacı ile %0,1'lik sitratlı tüpe kan alındıktan sonra 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiş ve plazmaları ayrılarak -20°C'de çalışılıncaya kadar bekletilmiştir.

Hastaların gen polimorfizmlerini saptamak için %0,1 EDTA içeren steril tüplere kan örnekleri alınarak gen polimorfizmleri (protrombin 20210, FVLeiden, MTHFR mutasyonu) bakılmıştır.

Homosistein ve lipoprotein a çalışılması amacıyla düz tüpe kan alındıktan sonra 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılarak -20°C'de çalışılıncaya kadar bekletilmiştir.

3.3.2. Hematolojik Yöntemler

PT, aPTT, Fibrinojen, D-dimer, Protein C, protein S, AT III, APCR, Faktör V, VII, VIII, faktör IX düzeyleri ile vWF Pediatrik Hematoloji Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. PT, aPTT, Fibrinojen, Protein C, Protein S, APCR clotting yöntemi ile, Faktör V, VII, VIII, IX mekanik bilye yöntemi ile, vWF ile AT III ise kromojenik yöntemle çalışılmıştır. Bu incelemeler, Trinity Biotech Destiny Plus marka cihazla çalışılmıştır.

Faktör V, VII, VIII, IX, Protein S, AT III ve D-dimer için Trinity kitleri, VWF için Stago kitleri, Protein C ve APCR için Techno Clone kitleri kullanılmış olup bu kitler için belirtilmiş olan referans aralıkları göz önüne alınarak değerlendirmeler yapılmıştır (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Laboratuvar Normal Referansları

Test	Normal Değerler	Test	Normal Değerler
• PT sn	12-17sn	• Faktör IX	% 50-150
• PT INR	0,8-1,2 INR	• D-dimer	<150 ng/ml
• PT %	70-130 %	• Protein S	% 55-160
• APTT	27-40sn	• Protein C	% 70-130
• FİB	175-400mg/dl	• APC	Negatif=>2.5
• Faktör V	50-150%		Heteroziot= 1.2 - 2.4
• Faktör VII	50-150%	• vWF	% 60-150
• Faktör VIII	50-150%	• AT III	% 79-125

Trombofili gen araştırması (faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR) ve sEPCR, Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı Laboratuvarları'nda çalışılmıştır. sEPCR, Asserachrom marka kit kullanılarak ELISA (enzym linked immunosorbent assay) yöntemi ile saptanmıştır.

Homosistein ve lipoprotein-a İbn-i Sina Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmış olup lipoprotein (a) için nefelometrik yöntem, homosistein için floresan polarizasyon immünolojik teknik (FPIA) yöntemi kullanılmıştır.

sEPCR ELISA Çalışması

Bu çalışmada, ELISA tekniği kullanılarak, plazma örnekleri içerisinde Endotelial Protein C Resöptör proteinin kantitatif olarak ölçülmesi amaçlanmıştır (DIAGNOSTICA STAGO, Fransa). Antikoagülan olarak sitrat kullanılmıştır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri 2500g'de 10 dakika santrifüj edilerek toplanmış ve çalışma dönemine kadar -20 °C'de saklanmıştır.

Tüm örnekler, kontrol ve standartlar duplike olarak çalışılmıştır. Çalışma öncesi 37 C°de 15 dk inkübe edilmiş örnekler 1:51 oranında dilue edilmiştir. 96 test ELISA pleyti kullanılan çalışmada, 200µl örnek, kontrol ve standartlar kuyucuklara eklenmiştir. 1 saat oda sıcaklığında gerçekleşen inkübasyon sonunda örnekler 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. 200µl peroksidaz-konjugat sekond anti human s EPCR eklenen örnekler, oda sıcaklığında 1 saat daha inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonunda Konjugatı uzaklaştırmak için 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmış, ardından da renklenmeyi sağlamak için TMB (Tetrametilbenzidin) substrat solüsyonu eklenmiştir. 5 dakika inkübasyon sonunda stop solüsyonu(1M H₂SO₄) ile reaksiyon sonlandırılmıştır.1 saat içinde 450nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır (VERSA max Mikroplate Reader Molecular Devices, USA). Elde edilen O.D. (optik Dansite) ölçümleri, logaritmik-logaritmik grafik kağıdında, ng/ml olarak değerlendirilmiştir.

DNA Ayrıştırımı

Hasta kan örnekleri 1ml 0,5 M Etilendiamintetraasetikasil (EDTA, Sigma, ABD) tüp içerisine 9 ml kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneği falkon tüp içerisinde 25 ml RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu (155 mM Amonyum Klorid, AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya) ile çalkalanarak 20 dakika buzda bekletilmiştir. Soğutmalı santrifüjde (Hettich, Almanya) +4°C'de 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant dökülerek, pellet üzerine tekrar 25 ml RBC Lizis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 µl. RBC Lizis solüsyonu eklenerek, bu karışımın 800 µl'si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 µl'lik karışım ependorf tüpüne alınarak, üzerine 20 µg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS, Merck, Almanya), lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu (10 mM Trisklorid, Amresco, ABD) pH:

8; 100 mM Sodyum Klorid, 1 mM EDTA (pH: 8) ve 5 µl internal kontrol (Roche Diagnostics, ABD) eklenerek bir gece 56°C'de sıcak su banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform (Merck, Almanya), İzomilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dakika çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dk bekletilerek +4°C 4000 rpm'de 20 dk santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10'u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %95'lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenmiştir. Ependorf tüpü alt-üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20°C'de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4°C 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant dökülerek tüpe 500 µl %70'lik alkol eklenir ve +4°C 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda alkol dökülmüş ve tüp, kurutulmaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37°C'de bir gece bekletilerek DNA'nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

Faktör V 1691 G-A, Protrombin G20210 Gen Mutasyon Analizleri

Faktör V, Protrombin gen değişimleri Light Cycler Cihazı (Roche Applied Science, Germany) ile çalışılmıştır. Faktör V 1691 G-A gen mutasyon analizi için; 10. eksonda 1691. pozisyondaki guanin adenine dönüşümü tespit edilmiştir.

Protrombin G20210 gen mutasyonu analizi için; 11. kromozomun uzun klona lokalize genin translasyona uğramayan 3' bölgesindeki 83' UTR) 20210 pozisyonundaki guanin adenine dönüşmesi tespit edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Betimleyici, kesitsel, uzunlamasına izlem modeline dayanan bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak yapılmıştır. Etik

Kurul yönergelerine uyularak ve Araştırmada İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'unun gerekleri doğrultusunda hareket edilmiştir.

3.5. Mali Destek

Bu alışma Ankara Üniversitesi Blimsel Araştırma Projesi Fonu (BAP) tarafından desteklenmiştir.

3.6. İstatistik Değerlendirme

Fakültemiz Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 15.0 bilgisayar paket programı (Statistical Program in Social Sciences) kullanılarak yapılmıştır. Yaş ortalamaları median (range) olarak gösterilmiştir. Sıklık (%) olarak ifade edilirken, gruplar arası yüzde karşılaştırılırken Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar arası ortalama karşılaştırılırken dağılımın normal olmadığı ve grup sayısının 2 olduğu durumlarda Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası (örn. PELD ve MELD skoru) ilişki bakıldığında dağılım normal değilse, Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İlişki katsayısı şu şekilde değerlendirilmiştir; $r=0,00-0,25$ çok zayıf, $r=0,26-0,49$ zayıf, $r=0,50-0,69$ orta, $r=0,70-0,89$ yüksek, $r=0,90-1,00$ çok yüksek olarak tanımlanmıştır. Üzerinde durulan özelliklere ilişkin belirtici istatistikler için dağılım normal olmadığından median, minimum, maksimum değerleri kullanılmıştır. P'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmekte olan ve Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı tarafından hemostaz açısından değerlendirilen toplam 30 hasta incelenmiş olup PT, PTT, Fibrinojen, D-dimer, Faktör V, VII, VIII, IX, vWF, Protein C, Protein S, ATIII, APCR, sEPCR ile trombozda sık görülen genetik polimorfizmlerden Protrombin 20210, Faktör V Leiden ve MTHFR yönünden araştırılmışlardır. Histopatolojik bulgularına göre sirotik değişiklikler bulunan olgular Grup I (n: 12), siroz gelişmeyip kronik aktif hepatit bulguları taşıyanlar ise Grup II (n:18) olarak ayrılmıştır. Hastalık evresine göre antikoagülan ve prokoagülan faktörlerle sEPCR düzeyleri araştırılmış ve kontrol gruplarıyla sonuçları karşılaştırılmıştır.

Grup I'deki hastaların median yaşı 10,7 yıl (1yıl -18 yıl), Grup II'deki hastaların median yaşı 12,5 yıl (1yıl -16 yıl) olarak bulunmuştur. Birinci kontrol grubunun median yaşı 11,5 yıl (2,5-17,5 yıl), ikinci kontrol grubun median yaşı 10,6 yıl (4-16 yıl) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından farkı olmayıp p değeri 0,08 saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların Yaş Dağılımları

GRUPLAR	Sayı (n)	Median (yıl)	Minimum-Maksimum (yıl)
Grup I	12	10,7	1-18
Grup II	18	12,5	1-16
Kontrol	16	11,5	2,5-17,5
Kontrol II	16	10,6	4-16

Grup I'deki hastaların 4'ü (%33,3) erkek, 8'i (%66,7) kız, Grup II'deki hastaların 11'i (%61,1) erkek, 7'si (%38,9) kız olarak saptanmıştır. Kontrol Grubu I'in 7'si (%43,8) erkek, 9'u (%56,3) kız, Kontrol Grubu II'nin ise 6'sı (%37,5) erkek, 10'u (%62,5) kız olarak bulunmuş olup Grup I, Grup II ile

birinci ve ikinci kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı yönünden fark tespit edilmemiştir, p değerleri sırasıyla 0.4, 0.4 ve 0.22 (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımları

Cinsiyet	Gruplar							
	Grup I		Grup II		Kontrol I		Kontrol II	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Erkek	4	33,3	11	61,1	7	43,8	6	37,5
Kız	8	66,7	7	38,9	9	56,3	10	62,5

Kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenmekte olan hastaların ortalama izlem süreleri yıl olarak Grup I için median $1,7 \pm 2,17$, Grup II için ise $5,83 \pm 4,39$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların Ortalama İzlem Süreleri

GRUPLAR	Ortanca (Yıl)	Standart Deviasyon \pm
Grup I	1,75	2,17
Grup II	5,83	4,39

Grup I ve Grup II'deki hastaların karaciğer hastalığı ağırlık derecelerine göre skorları hesaplandığında, Grup I'de CPT A'da 4 (%33,3) olgu, CPT B'de 6 (%50) olgu, CPT C'de ise 2 (%16,6) olgu olduğu belirlenmiştir. CPT puan ortalamaları Grup I'de 7 (5-10) olduğu tespit edilmiştir. Grup II için CPT skorlaması uygulanmamıştır. Grup I'in PELD skoru $11(-2,+36)$, MELD skoru ise 13 (9-16) olarak bulunmuştur. Grup II'nin ise PELD ve MELD skorları sırasıyla $-2(-9,+2)$ ile $6,5(5-10)$ olup, Grup I ve Grup II arasında MELD ve PELD skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4), p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,028'dir. Bu durum Grup I'deki

hastaların taşımakta oldukları histopatolojik bulgularla da uyumlu olarak, daha ileri evre kronik karaciğer hastaları olduklarını göstermektedir.

Tablo 4.4. Grupların CPT, PELD ve MELD Puanları

Gruplar	CPT (n,%)			PELD	MELD
	A	B	C		
	4, %33,3	6, %50	2,%16,6		
	Ortanca (min-max)			Ortanca (min-max)	
Grup I	7 (5-10)			11(-2,+36)	13 (9-16)
Grup II	-	-	-	-2 (-9,+2)	6,5 (5-10)
p değeri				0,001	0,028

İzlem süresince Grup I'de izlenmekte olan 3 (%25) olguya karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Bu olguların biri Wilson, diğer ikisi bilier atrezi tanıları ile izlenmekte olan 11 yaş altı olgular olup PELD değerleri sırasıyla 32, 36 ve 15 olarak bulunmuştur.

Antropometrik olarak Grup I ve II'deki hastalar değerlendirildiğinde, Grup I'deki olguların vücut ağırlığı ortanca değeri 28,5 (9,5-79,5), Boy ortanca değeri 127(70-163), HSDS ortanca değeri -0,73 (-2,69-2,30), WSDS ortanca değeri -0,03 (-1,61-3,79) ve VKİ ortanca değeri 19,7 (14,1-30,0) olarak bulunmuştur. Grup II'ye bakıldığı zaman vücut ağırlığı ortanca değeri 44,8 (16,5-62,3), Boy ortanca değeri , 158,5 (91-170), HSDS ortanca değeri -0,41 (-3,2-1,71) WSDS ortanca değeri -0,16 (-2,49-1,66) ve VKİ ortanca değeri 18,4 (14,0-24,7) olarak bulunmuştur. Gruplar arası HSDS, WSDS ve VKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grup I ve Grup II'nin Antropometrik Değerlendirmeleri

	VA Ortanca (Min-max)	Boy Ortanca (Min-max)	HSDS Ortanca (Min-max)	WSDS Ortanca (Min-max)	VKİ Ortanca (Min-max)
Grup I	28,5 9,5-79,5	127,0 70-163	-0,73 -2,69-2,30	-0,03 -1,61-3,79	19,7 14,1-30,0
Grup II	44,8 16,5-62,3	158,5 91-170	-0,41 -3,2-1,71	-0,16 -2,49-1,66	18,4 14,0-24,7
p değeri	0,039	0,019	0,518	0,325	0,884

Grup I ve Grup II'deki olgular kanama bulguları açısından incelendiklerinde Grup I'de 5 (%41,6) olguda melena, 1'er (%8,3) olguda ise hematemez ve hematokezya görüldüğü tespit edilmiştir. Grup II'deki olguların hiçbirisinde kanama gözlenmemiştir. Grup I ve Grup II arasında melena görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, hematemez ve hematokezya yönünden fark bulunmamıştır (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Grup I ve Grup II'nin Kanama Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi

GRUPLAR	Melena		Hematemez		Hematokezya	
	n	%	n	%	n	%
Grup I	5	41,6	1	8,3	1	8,3
Grup II	0	0	0	0	0	0
p değeri	0,006		0,4		0,4	

Grup I ve II değerlendirildiklerinde, Grup I'de 4 (%33,3) olguda ödem, 10 (%83,3) olguda sarılık, 2 (%16,6) olguda asit ve 2 (%16,6) olguda ensefalopati geliştiği bulunmuştur. Grup II'de ödem, asit ve ensefalopati hiçbir olguda görülmezken, 1 (%5,5) olguda sarılık gelişmiş olduğu tespit

edilmiştir. Grup I ve II endoskopi bulguları yönünden değerlendirildiklerinde, Grup I'de 4 (%33,3) olguda özofagus varisi, 5 (%41,6) olguda portal gastropati saptanırken, Grup II'de hiçbir olguda özofagus varis veya portal gastropati gelişmediği belirlenmiştir. Her iki grup arasında ödem, asit varlığı, özofagus varisleri ve portal gastropati gelişim sıklığı açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grup I ve II'nin Fizik İnceleme ve Endoskopi Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi

	Ödem		Sarılık		Asit		Ensefalo pati		Özofagus Varisi		Portal Gastropati	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grup I	4	33,3	10	83,3	2	16,6	2	16,6	4	33,3	5	41,6
Grup II	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p değeri	0,018		0,00		0,054		0,152		0,018		0,006	

Grup I'deki hastaların, fizik incelemede karaciğer boyutları 4 (0-10) cm, dalak boyutları 2 (0-13) olarak bulunmuştur. Grup II'de karaciğer boyutları 0 (0-7) cm, dalak boyutları 0 (0-7) olarak bulunmuştur. Gruplar arası, karaciğer boyutu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p =0,008). Ultrasonografik olarak hastaların karaciğer parankim yapıları değerlendirildiğinde, Grup II'de 4 (%33,3) olguda heterojen, 8 (%66,7) olguda ise parankimin kaba veya nodüler yapıda olduğu tespit edilmiştir. Grup II'de ise 9 (%50) olguda homojen, 9 (%50) olguda da heterojen yapıda olduğu bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup I ve II'nin Organomegali ve USG ile Karaciğer Parankim Değerlendirmesi

	Karaciğer cm-Ortanca (Min-max)	Dalak cm- Ortanca (Min-max)	Karaciğer Parankimi		
			0 n,%	1 n,%	2 n,%
Grup I	4 (0-10)	2 (0-13)	0	4 33,3	8 66,7
Grup II	0 (0-7)	0 (0-7)	9 50	9 50	0
p değeri	0,008	0,087	-		

Karaciğer parankimi:

0: Homojen, 1 heterojen görünümde, 2 kaba görünüm veya nodüler yapı

Grup I ve Grup II'deki hastalar AST, ALT, Albumin, kreatinin, total bilirubin yönünden incelendiklerinde, AST değeri Grup I'de Grup II'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, Grup II'de albumin ve kreatinin düzeyleri Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ALT yönünden gruplar arası bir fark saptanmamıştır. Total bilirubin açısından Grup I'in sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4.9.1). Kolesterol, glukoz ve alfa-feto protein ortalamaları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.9.2).

Tablo 4.9.1. Grup I ve II'nin Biyokimyasal Değerlendirmeleri

GRUPLAR	AST (U/L)	ALT (U/L)	Albumin (g/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)
Grup I	87 (25-231)	76,5 (18-222)	2,9 (2,1-3,9)	0,3 (0,2-0,6)	2,6 (0,9-49,5)
Grup II	27 (8-231)	25 (11-420)	4,3 (3,5-5,1)	0,5 (0,2-0,8)	0,6 (0,2-2,2)
p değeri	0,048	0,232	0,009	0,009	0,0

Tablo 4.9.2. Grup I ve II'nin Biyokimyasal Değerlendirmeleri

GRUPLAR	Kolesterol (g/dl)	Glukoz (mg/dl)	Alfa fetö Protein
Grup I	150 (100-200)	99 (52-120)	2,56 (0,6-7,10)
Grup II	157 (107-223)	95 (74-107)	1,53 (0,5-4,6)
p değeri	0,819	0,787	0,2

Grup I ve II'deki hastalar hepatik aktivite indeksleri (HAI) yönünden değerlendirildiğinde, Grup I'de HAI indeksi 12,5 (10-15), Grup II'de 6,0 (2,0-10,0) olarak bulunmuştur. Gruplar arası istatistiksel olarak bu açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,038). Grup I'de karaciğer evresi 3,5 (3-4), Grup II'de 1 (0-3) olup gruplar arası fark bulunmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Grup I ve II'nin HAI İndeksleri

	Grup I	Grup II	P değeri
HAI İndeksi Median (min-max)	12,5 (10-15)	6,0 (2,0-10,0)	0,038
Evre	3,5 (3-4)	1 (0-3)	0,051

Karaciğerdeki histopatolojik özelliklere göre gruplar değerlendirildiğinde ve fibrozis varlığı araştırıldığında Grup I'de 12 (%100) olgunun tamamında sirotik değişikliklerle birliktelik gösteren fibrozis görülürken, Grup II'de 9 (%50) olguda karaciğerde fibrozis görülmemiş, 4 (%22,2) olguda portal, 3 (%16,6) olguda periportal ve 2 (%11,1) olguda köprüleşme fibrozisi saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Grup I ve Grup II'nin Fibrozis Yönünden Değerlendirmeleri

	FİBROZİS									
	Fibrozis Yok		Portal		Periportal		Köprüleşme		Siroz	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Grup I	0	0	2	16,6	0	0	0	0	12	100
Grup II	9	50	4	22,2	3	16,6	2	11,1	0	0

Karaciğerdeki histopatolojik özelliklere göre gruplar değerlendirildiğinde ve nekroinflamasyon varlığı araştırıldığında Grup I'de 6 (%50) olguda orta ve 6 (%50) olguda şiddetli bulgular taşıyan nekroinflamasyon görülürken, Grup II'de 2 (%11,1) olguda minimal, 16 (%88,9) olguda hafif şiddette nekroinflamasyon bulguları saptanmıştır. Grup II'de hiçbir olguda orta ve şiddetli nekroinflamasyon bulgusu görülmemiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Grup I ve Grup II'nin Nekroinflamasyon Yönünden Değerlendirmeleri

	NEKROİNFLAMASYON							
	Minimal		Hafif		Orta		Şiddetli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grup I	0	0	0	0	6	50	6	50
Grup II	2	11,1	16	88,9	0	0	0	0

Koagülasyon parametreleri açısından Grup I ve II'deki hastalarla kontrol Grubu I'in sonuçları karşılaştırdığında, PT, aPTT için Grup I'in sonuçları Grup II ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, Grup II ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun sonuçları referans değerleri arasında olmakla birlikte, Grup I'deki olgularda daha belirgin olacak şekilde PT ve aPTT değerleri her iki grupta da normal referans aralığının üzerinde bulunmuştur. Fibrinojen düzeyleri açısından Grup I ,II ve kontrol grubunun sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, D-dimer düzeyi Grup I ve II arasında farklı olup Grup I'de anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arası fark bulunmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Grupların Koagülasyon İncelemeleri

	PT (12-17 sn)	PTT (27-40sn)	INR (0,8-1,2)	Fibrinojen (175-400 mg/dl)	D-Dimer (<150ng/ml)
	Mean ± Standart deviasyon				
Grup I (1)	21,5±7,5	49,0±16,8	1,8±0,83	262,8±113,1	1083,3±1886,2
Grup II (2)	16,2 ±2,3	34,2±6,2	1,13±0,18	278,7±113,4	94,2±33,4
Kontrol I (3)	15,9±2,0	35,4±17,4	1,2±0,17	252,5±71,5	103,5±23,2
	P değeri				
1-2	0,002	0,0	0,0	0,707	0,013
2-3	0,92	0,31	0,148		0,109
1-3	0,002	0,04	0,003		0,298

Grup I ve II'nin prokoagulan faktör düzeyleri incelendiğinde, Grup I'in FV düzeyi grup II ve Kontrol Grubu I'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,004 ve 0,019). Grup II ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. FVII düzeylerine bakıldığı zaman Grup I'in II'ye ve kontrol Grubu I'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0 ve 0,012). FVIII düzeyi yönünden gruplar arası fark bulunmazken FIX düzeyinde Grup I'in II'ye ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,035 ve 0,008). vWF düzeyi en yüksek Grup I'de bulunurken, bu fark Grup II ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak bulunmuştur (p değeri sırasıyla 0,001 ve 0). Grup II'nin de kontrol grubuna göre bulunan daha yüksek ortalama değer istatistiksel olarak anlamlı değildir (p değeri 0,095) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Grupların Faktör Düzeylerinin İncelenmesi

	FV (%50-150)	FVII (%50-150)	FVIII (%50-150)	FIX (%50-150)	vWF (%60-150)
Mean ± Standart deviasyon					
Grup I (1)	56,2±61,1	74,7±40,9	95,1±47,0	66,5±39,5	189±65,2
Grup II (2)	94,2±35,6	140,6±44,3	114,9±43,9	88,6±38,1	112,5±110,5
Kontrol I (3)	88,9±39,5	112,5±31,3	92,3±23,3	97,8±46,3	85,1±23,9
P değeri					
1-2	0,004	0,0	0,16	0,035	0,001
2-3	0,551	0,048		0,464	0,095
1-3	0,019	0,012		0,008	0,0

Grup I ve II'nin antikoagülan faktör düzeyleri incelendiğinde, Grup I 'in ATIII düzeyi Grup II'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p değeri 0,002). Grup II ile kontrol Grubu I arasında fark bulunmamıştır. APCR düzeylerine bakıldığı zaman Grup I'in değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmakla birlikte normal sınırlar içerisinde bulunmuştur (p=0,013). Grup II ve kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmamıştır. Protein S düzeyi yönünden gruplar arası fark bulunmazken Protein C düzeyinde Grup I'in II'ye ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0 ve 0).

sEPCR düzeyi en yüksek Grup I'de bulunurken, bu fark Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,142), kontrol grubuna göre hem Grup I hem de Grup II'nin sonuçları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p değeri sırasıyla 0, ve 0,003) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Grupların Antikoagülan Faktör ve sEPCR Düzeylerinin İncelenmesi

	AT III (%79-125)	APCR	Protein C (%70-130)	Protein S (%55-160)	sEPCR (31-138ng/ml)
	Mean ± Standart deviasyon				
Grup I (1)	83,5±34,8	3,6±1,6	45,2±22,9	56,6±15,9	176,1±64,1
Grup II (2)	116,9±8,4	4,7±2,8	106,2±42,9	69,6±26,6	150,2±77,1
Kontrol I (3)	108,3±12,9	4,7±0,9	91,8±27,4	77,2±28,1	87,2±46,4
P değeri					
1-2	0,002	0,339	0,0	0,095	0,142
2-3	0,054	0,074	0,32		0,003
1-3	0,184	0,013	0,0		0,0

APCR için; ≥2,5: Negatif 1,2-2,4: Heterozigot ≤1 : Homozigot

Gruplar homosistein ve lipoprotein a düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında, Grup I, II ve kontrol grubu arasında her iki inceleme için de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,068, 0,909) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Grupların Homosistein ve Lipoprotein a Sonuçlarının İncelenmesi

GRUPLAR	Homosistein	Lipoprotein a
	Mean ± Standart deviasyon	
Grup I	10,6±4,3	0,10±0,47
Grup II	8,7±3,5	0,10±0,05
Kontrol I	7,3±2,8	0,14±0,20
p değeri	0,068	0,909

FV Leiden mutasyonu Grup I'de 2 (%16,6) hastada homozigot olarak bulunurken, 1 (%8,8) hastada heterozigot ve 10 (%83,4) hastada normal olarak bulunmuştur. Grup II'de 2 (% %11,1) hasta heterozigot olarak bu

mutasyonu yaşamakta olup, 16 (%88,9) hastada ise normal olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu II'de 1 (%6,25) hasta heterozigot, 15 (%88,9) hasta normal olarak bulunmuştur. Protrombin 20210 GA mutasyonu Grup I ve kontrol grubundaki tüm olgularda normal bulunurken, Grup II'de 2 (%11,1) hastada heterozigot, geriye kalanlarda ise normal olarak bulunmuştur. MTHFR 677 mutasyonu ise, Grup I'de 1(%8,3), Grup II'de 3 (%16,6) , kontrol grubunda ise 2 (%12,5) olguda homozigot olarak bulunmuştur. Heterozigot olanlar Grup I'de 5 (%41,5), Grup II'de 8 (%44,4) ve kontrol grubunda ise 5 (%31,1) olguda heterozigot olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Grupların Tomboz Genetiği İncelemeleri

	FV Leiden			Protrombin 20210			MTHFR 677		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Homozigot Heterozigot Normal	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-
Grup I	2 16,6	1 8,8	10 83,4	0	0	12 100	1 8,3	5 41,6	6 50
Grup II	0	2 11,1	16 88,9	0	2 11,1	16 88,9	3 16,6	8 44,4	7 38,8
Kontrol II	0	1 6,25	15 31,2	0	0	16 100	2 12,5	5 31,2	9 75

Grup I ve Grup II'de yer alan olguların PELD skorlamasına göre koagülan ve antikoagülan faktör düzeyleri ile sEPCR ilişkisinin olup olmadığı nonparametrik korelasyon testi ile araştırılmıştır. Grup I'de 10 olgu, Grup II'de ise 9 olgu PELD skorlaması ile değerlendirilmiştir. Buna göre koagülasyon faktörleri açısından bakıldığında PELD skoru ile PTT ($r=0,63$, $p=0,048$) ve D-dimer ($r=0,83$, $p=0,003$) arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunurken diğerleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.18). PELD skoru yüksek olan ileri evre karaciğer hastalarında, hastalığın ağırlığı ile orantılı olacak şekilde koagülasyon testlerinde daha da belirgin bozulmalar görülmektedir.

Tablo 4.18. PELD Skoru ile Koagülasyon Parametrelerinin İlişkisi

PELD	n		PT (12-17 sn)	PTT (27-40sn)	INR (0,8-1,2)	Fibrinojen (175-400 mg/dl)	D-Dimer (<150ng/ml)
Grup I	10	r	0,12	0,63	0,6	-0,58	0,83
		p	0,72	0,048**	0,06	0,074	0,003**
Grup II	9	r	0,11	-0,59	0,07	-0,17	-0,28
		p	0,77	0,88	0,84	0,96	0,45

Koagülan risk faktörleri değerlendirildiğinde, PELD skoru ile Grup I ve II'de aralarında ilişki olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.19). PELD skorunun yüksek olduğu Grup I'deki hastalarda, FV, VII, VIII ve vWF düzeylerinde düşüklükler görülmekle birlikte bu durum istatistiksel olarak farklılık yaratmamıştır.

Tablo 4.19. PELD Skoru ile Koagülan Risk Faktörlerinin İlişkisi

PELD	n		FV (%50-150)	FVII (%50-150)	FVIII (%50-150)	FIX (%50-150)	vWF (%60-150)
Grup I	10	r	-0,58	-0,6	-0,33	0,018	-0,04
		p	0,07	0,06	0,34	0,96	0,90
Grup II	9	r	-0,23	-0,33	0,42	0,034	0,25
		p	0,54	0,37	0,25	0,93	0,51

Antikoagülan risk faktörlerine bakıldığında, Grup I'de ATIII ($r=-0,78$, $p=0,008$) ve Protein C ($r=-0,73$, $p=0,016$) ile PELD skoru arasında ters bir ilişki olduğu bulunurken, sEPCR ile PELD skoru arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.20). Dikkat çekici olarak Protein C ve ATIII düzeyleri, PELD skoru arttıkça daha da düşüş göstermektedir.

Tablo 4.20. PELD Skoru ile Antikoagülan Risk Faktörleri ve sEPCR İlişkisi

PELD	n		AT III (%79-125)	APCR	Protein C (%70-130)	Protein S (%55-160)	sEPCR (31-138ng/ml)
Grup I	10	r	-0,78	-0,18	-0,73	-0,46	0,41
		p	0,008**	0,96	0,016**	0,17	0,22
Grup II	9	r	-0,12	-0,11	0,15	-0,37	0,24
		p	0,74	0,76	0,69	0,32	0,52

Homosistein ve lipoprotein a değerleri ile PELD skoru arasında herhangi bir ilişki olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. PELD Skoru ile Homosistein ve Lipoprotein a İlişkisi

PELD	n		Homosistein	Lipoprotein a
Grup I	10	r	-0,29	0,13
		p	0,43	0,72
Grup II	9	r	0,55	-0,52
		p	0,098	0,12

Grup II'de yer alan olgular, MELD skorlamasına göre koagülan ve antikoagülan faktör düzeyleri ile sEPCR ilişkisinin olup olmadığı nonparametrik korelasyon testi ile araştırılmıştır. Grup II'de 9 olgu, MELD skorlaması ile değerlendirilmiştir. Grup I'de yer alan ve MELD skoru bakılan yalnızca 2 olgu olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Buna göre koagülasyon faktörleri açısından bakıldığında MELD skoru ile PT ($r=0,74$, $p=0,014$) ve INR ($r=0,74$, $p=0,014$) arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunurken diğerleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. MELD Skoru ile Koagülasyon Parametrelerinin İlişkisi

MELD	n		PT (12-17 sn)	PTT (27-40sn)	INR (0,8-1,2)	Fibrinojen (175-400 mg/dl)	D-Dimer (<150ng/ml)
Grup II	9	r	0,74	-0,13	0,74	-0,30	-0,24
		p	0,014**	0,71	0,014**	0,39	0,50

Koagülan risk faktörleri değerlendirildiğinde, Grup II'de MELD skoru ile Faktör V'in ($r=-0,78$, $p=0,007$) ters ilişkili olduğu bulunurken diğerleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. MELD Skoru İle Koagülan Risk Faktörlerinin İlişkisi

MELD	n		FV (%50-150)	FVII (%50-150)	FVIII (%50-150)	FIX (%50-150)	vWF (%60-150)
Grup II	9	r	-0,78	0,25	0,88	0,25	-0,31
		p	0,007**	0,48	0,80	0,48	0,93

Antikoagülan risk faktörleri değerlendirildiğinde, MELD skoru ile antikoagülan risk faktörleri arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. MELD Skoru ile Antikoagülan Risk Faktörleri ve sEPCR İlişkisi

MELD	n		AT III (%79-125)	APCR	Protein C (%70-130)	Protein S (%55-160)	sEPCR (31-138ng/ml)
Grup II	9	r	-0,19	0,26	0,19	-0,52	-0,25
		p	0,95	0,46	0,58	0,11	0,94

Homosistein ve lipoprotein a sonuçları değerlendirildiğinde, MELD skoru ile aralarında ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. MELD Skoru ile Homosistein ve Lipoprotein a İlişkisi

MELD	n		Homosistein	Lipoprotein a
Grup II	9	r	-0,11	0,18
		p	0,75	0,61

5. TARTIŞMA

Karaciğer, pek çok koagülasyon faktörünün sentezlendiği ana organ olması nedeniyle koagülasyonda çok önemli bir yere sahiptir. Karaciğerin farklı hastalıklarında ve hastalığın farklı evresinde koagülasyon faktörlerinin ne şekilde değiştiği ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Bunu sonucu olarak ortaya konan tablo, bu hastalarda kanama olabileceği gibi daha nadir olmakla birlikte tromboembolik olayların da görülebileceğidir. Prokoagülan ve antikoagülan faktörlerin hassas dengesi trombin jenerasyonunu fizyolojik sınırlarda tutabilmek amacıyla son derece önem taşımaktadır. İleri evre karaciğer hastalıklarında faktörlerin ve inhibitörlerinin sentezlerinin azalması sonucunda hemostatik bozuklukların ortaya çıkması kaçınılmazdır (2,3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sirotik hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalmasına ilave olarak protein C ve ATIII gibi doğal antikoagülanların da sentezinin azalmakta olduğu bildirilmiştir. Bu durum, prokoagülan faktörlerin azalması ile beklenen kanama eğilimini azaltabilecek bir durum olarak da değerlendirilebilir. Papatheodoridis ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada trombotik risk faktörlerinin aynı zamanda fibrozis ile de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (73).

Kolaylıkla uygulanabilen en temel testlerden olan PT ve aPTT'nin uzaması genellikle karaciğerde koagülopatinin gelişmiş olduğunu düşündüren ilk basamak incelemelerdir (74). PT karaciğer yetmezliğinin en temel göstergelerinden olup tek başına ve bağımsız olarak prognozu gösterebilen bir parametredir. Gerek daha eski yıllarda kullanılan (CPT), gerekse son yıllarda şekillendirilen ve karaciğer hastalığının ağırlığını tanımlamaya yönelik oluşturulmuş skorlama sistemleri (MELD) içerisinde PT ve INR yer almaktadır (75).

Karaciğerdeki hepatosit fonksiyonların en iyi göstergelerinden birisi de hemostatik testlerdir. Bu incelemelerden prokoagülan, antikoagülan risk faktörleri ile daha önce çocukluk çağı karaciğer hastalarında çalışılmamış olan sEPCR ile homosistein ve lipoprotein a'nın birlikte değerlendirildiği, bir çalışma bildirilmemiştir. Bu çalışmamızda ayrıca MELD ve PELD skorlarını

hesaplayarak karaciğer hastalık evresini belirlediğimiz olgularımızda, elde ettiğimiz sonuçlarla hastalık evresi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Çalışmamızda sirotik grupta yer alan hastaların PT ve aPTT sonuçlarının kronik aktif hepatit grubu ile kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur. aPTT ile PELD skorlama sistemi arasındaki ilişki bakıldığı zaman çalışmamızda aralarında güçlü bir pozitif ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 4.18, p: 0,048, r: 0,63). MELD skorlama sistemine göre de ilişki araştırıldığında Grup II'de PT ile aralarında güçlü bir pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (Tablo 4.22, p:0,014, r: 0,74). Bu durum hastalığın evresi arttıkça, koagülopatiyi gösteren en temel testlerin de buna paralel olarak bozulduğunu göstermektedir. Literatürde Tripodi ve ark. İle Zocco ve ark. yapmış oldukları araştırmadakilere benzer şekilde bizim çalışmamız da sonuçlanmıştır (74,76).

Hastalığın ağırlık derecesinin artması, koagülasyon testlerinde daha belirgin bozulmalara yol açmakla birlikte literatürde de belirtildiği gibi beklenen kanama eğilimi aynı oranda artış göstermemektedir. Kendi hasta grubumuzda da kanama semptomlarının ön planda olmaması, yalnızca özofagus varisi olanlarda görülen kanama bu durumu desteklemektedir. Tripodi ve ark., sirotik olgularda bozulmuş PT ve aPTT sonuçları ile orantılı olarak kanama bulgularının görülmediğini, bu durumun artmış trombin jenerasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Pıhtılaşma faktörlerinin azalmış hepatik sentezine rağmen, doğal inhibitörlerin; özellikle de protein C ve ATIII düzeyinin düşmesi kanama eğilimini dengeleyen bir durumdur. Bu nedenle Tripodi ve ark. karaciğer hastalarında ancak portal hipertansiyon, özofagus varisleri, portal gastropati ve kolopati bulguları varlığında kanama beklenebileceğini, bunun dışında kanamanın beklenemeyeceğini belirtmişlerdir (76).

Çalışmamızda doğal inhibitörlerden protein C düzeyine baktığımız zaman, Tablo 4. 15'te de belirtildiği gibi, sirotik gruptaki hastalarda kronik aktif hepatit grubuna ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla 45,2±22,9, 106,2±42,9, 91,8±27,4), benzer şekilde ATIII düzeyinin ise sirotik grupta kronik aktif hepatit grubuna göre

daha düşük olduğu bulunmuştur ($83,5\pm34,8$ ile $116,9\pm8,4$). Bu durum, Tripodi ve ark. ile Zocco ve ark yapmış oldukları çalışmadakilere benzer şekilde düşük bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda protein S düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Grup I'deki olgularda Protein S düzeyleri en düşük bulunmakla birlikte aradaki fark anlamlılık göstermemiştir. Olgu sayısının arttırılmasının aradaki farkı anlamlı hale getireceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, PELD skoru ile antikoagölan faktör düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, ATIII ile protein C arasında PELD skorunun ters yönde bir ilişki içerisinde oldukları bulunmuştur (Tablo 4.20, p sırasıyla 0,008 ve 0,016). Bu durum ileri evre karaciğer hastalarında antikoagölan aktivitenin daha da düşeceğinin bir göstergesi olup, bu olgularda tromboembolik olaylara artmış eğilim bekleneceğinden bu açıdan daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Liaw ve ark. yapmış oldukları çalışmada sEPCR'nin, protein C ve APC'nin antikoagölan etkisini bloke edeceğinden, artmış sEPCR varlığında tromboembolik olayların da artmasının beklenebileceğini ortaya koymuşlardır (7). Çalışmamızda, sEPCR düzeyi gerek sirotik hastalarda, gerekse kronik aktif hepatit grubunda yer alan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sirotik grupta sEPCR, kronik aktif hepatit grubuna göre belirgin derecede yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Grup I: $176,1\pm64,1$, Grup II: $150,2\pm77,1$). Hasta sayısının artırılmasının bu farklılığı daha da anlamlı hale getireceği düşünülebilir. Biguzzi ve ark. erişkin yaş grubu kronik karaciğer hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada, hepatoselüler karsinomlu olgularla diğer karaciğer hastalıkları arasında sEPCR yönünden ilişkiyi araştırdıklarında, karaciğer hastalarında sEPCR düzeyinin sağlıklı kontrolere göre anlamlı derecede artış göstermesine rağmen, farklı tipte karaciğer hastalarında hastalığın prognozunu gösterecek şekilde değişiklik göstermediğini ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışmada araştırdıkları trombomodulin düzeyinin, karaciğer hastalığının evresinden daha belirgin şekilde etkilendiğini göstermiş oldular.

Çalışmamızda, araştırdığımız prokoagülan faktörlerden, FV ve FIX düzeylerinin sirotik grupta anlamlı derecede düşük olduğu ve kronik aktif hepatit grubu ile kontrol grupları arasında da anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (Tablo 4.14). Ancak kronik aktif hepatit grubundaki hastalarla kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. FVII düzeyi ise tüm gruplar arasında farklı olup en düşük düzey sirotik gruptaki hastalardadır (Tablo 4.17). Paramo ve ark. literatürde belirttiği şekilde, K Vitamini bağımlı faktörlerden VII ve IX, azalmış senteze bağlı olarak düşük bulunabileceği gibi, gama karboksilasyon eksikliği sonucunda inaktif formda da bulunabilir (17, 37). FV, karaciğer hastalığının prognozu ile en yakın ilişkili olan prokoagülan faktördür (36). Bizim çalışmamızda da en düşük bulunan grup, kronik karaciğer hastalığının en ağır seyrettiği grup olmuştur. Çalışmamızda, MELD skoru ile FV arasındaki ilişkiye baktığımız zaman, aralarında ters yönde güçlü bir ilişki olduğu, MELD skoru artarken, FV'in de azalma gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4.23, p: 0,007, r: -0,78). Bu durum FV'in hastalık ağırlık derecesi ile çok yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

FVIII, gerek ekstrahepatik senteze bağlı olarak gerekse akut faz yanıtı olması nedeniyle kronik karaciğer hastalarında artış gösterebilir. Bizim çalışmamızda gruplar arası anlamlı bir fark olmamakla birlikte, FVIII düzeyinin sirotik grupta diğer gruplara oranla belirgin yüksek olduğu görülmektedir (Grup I: 114,9±43,9 Grup II: 95,1±47,0). Benzer şekilde fibrinojen düzeyleri de çalışmamızda gruplar arası farklılık göstermemekte olup, bu durum, fibrinojenin de akut faz yanıtı olarak artarak karaciğer hastalarında normal bulunabileceği görüşünü desteklemektedir (2,3).

Zocco ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, karaciğer hastalığını MELD skora göre derecelendirip, koagülasyon sistemini değerlendirdiklerinde, D-dimer düzeylerinin sirotik grupta en yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (74). Bizim çalışmamızda, D-dimer düzeyi, hastalığın derecesine göre farklılık gösterip, sirotik grupta kronik aktif hepatit grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 4.13, p: 0,013).

Sirotik hastalarda metionin atılımındaki bozukluk sonucunda homosistein düzeyinde artış olmaktadır (66). Homosistein metabolizması ile

ilgili en yakın gen polimorfizmi MTHFR 677 mutasyonudur. Çalışmamızda, MTHFR 677 mutasyonunu homozigot olarak taşıyan 3 (%10) olgu bulunmaktadır. Fuster-Garcia ve ark. sirotik olgularda yapmış oldukları bir çalışmada, portal sistem dışı tromboembolik olay geçiren hastalarda, homosistein düzeyinin daha yüksek bulunduğunu ortaya koymuşlardır (51). Çalışmamızda gruplar arası homosistein yönünden farklılık bulunmamıştır. Vasküler komplikasyon ve fibrojenesis gelişmiş olan sirotik olgularda homosistein seviyesinde daha fazla yükselme bekleneceği bildirilmektedir.

Motta ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, hepatoselüler hasarla orantılı şekilde lipoprotein a seviyesinde değişiklikler olduğunu ortaya koymuşlardır (77). Gisse ve ark. karaciğer hastalarında lipoprotein a düzeylerinin, ferritin ve alfa fetoproteininde olduğu gibi karaciğer hasarında kullanılabilecek bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (78). Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında lipoprotein a seviyesi kontrol grubuna göre hafifçe daha düşük olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.16). Olgu sayısının artırılması ile daha çarpıcı olarak kronik karaciğer hastalarındaki düşüklüğün ortaya konabileceğini düşünmekteyiz.

Janssen ve ark. Budd-Chiari ve portal ven trombozu gelişmiş olgularda yapmış oldukları bir çalışmada, FV Leiden mutasyonu sıklığı ile protein C'deki azalmanın en fazla risk oluşturduğunu, protrombin 20210 mutasyonunun tromboz olan grupta daha fazla görülmekle birlikte bu durumun artmış bir risk taşımadığını ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda, sirotik grupta 2 (%16,6) olguda FV Leiden homozigot bulunmakla birlikte, hiçbir olgumuzda portal ven trombozu gelişmemiştir. Bu durumla ilişkili olarak baktığımızda APCR, sirotik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmakla birlikte ($3,6 \pm 1,6$) ortalamalarının $\geq 2,5$ 'in üzerinde olup normal sınırlarda olması dikkat çekicidir (Tablo 4.15). Bu hastalarda, genetik olarak tromboza yatkınlık olmakla birlikte karaciğer hastalığının ek bir risk getirmediği görülmüştür. Prokoagülan sistemde yer alan faktörlerdeki artışla birlikte antikoagülan faktörlerin azalmasının fizyolojik bir denge kurmuş

olabileceği ve ilave risk faktörlerinin ortadan kalkması sonucu olgumuzda tromboz gelişmemiş olabileceği düşünölmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarından çıkaracağımız gibi çocukluk çağı kronik karaciğer hastalarında hastalığın evresine göre koagölasyon parametreleri değişiklik göstermektedir. Daha önceden araştırılmamış olan sEPCR'nin tromboembolik olaylar üzerine olan etkisi bu hasta grubunda bilinmemekle birlikte ileri evre karaciğer hastalarında düzeylerinin artış gösterdiği çalışmamızda gösterilimiş oldu. Fizyopatolojiyi aydınlatmak ve kronik karaciğer hastalığının prognozu ile ilişkisini daha net ortaya koymak amacıyla daha geniş hasta grubu ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Kronik karaciğer hastalarının, kanama dışında, gelişebilecek tromboembolik olaylar yönünden de yakın izlenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Kronik karaciğer parankim hasarı olanlarda prokoagülan ve antikoagülan faktör düzeyleri hastalığın ağırlık derecesine göre değişmektedir. Sirotik hastalarda PT, PTT ve INR düzeylerinde, hastalığın hafif evresinde bile, sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede artış görülmektedir. INR'nin tüm karaciğer hastalarında artış göstermesi, erken evrelerde dahi hepatoselüler hasarı oldukça hassas bir şekilde gösterebildiğini ortaya koymaktadır.
2. Fibrinojen akut faz yanıtı olması nedeniyle karaciğer hastalığının evresinden bağımsız olarak değişiklikler gösterebilir.
3. D- dimer hastalığın ağırlık derecesine göre değişmekte ve PELD skorları yüksek olan sirotik olgularda anlamlı derecede yükselmektedir.
4. Prokoagülan faktör düzeylerinden FV, VII ve IX, vWF karaciğer hastalığının ağırlık derecesine göre azalmaktadır. MELD skoru daha yüksek olanlarda FV'teki düşüş daha çarpıcı olup, FV hastalığın prognozunu yansıtmaktadır. FVIII ise ekstrahepatik sentezinin olması ve hepatik atılımının azalmış olması nedeniyle kronik karaciğer hastalarında, eğer hastalığa eşlik eden komplike eden bir durum yoksa (YDP) düzeyi değişmemektedir.
5. Antikoagülan faktörlerden ATIII ve protein C, PELD skoru ile ilişkili olarak ve hastalığın ağırlık derecesine göre azalma göstermektedir. APC, kronik karaciğer hastalarında anlamlı olarak düşüş göstermektedir. sEPCR, hepatoselüler hasarda artış göstermekte olup, sirotik olgularda bu artış daha belirgin olmaktadır. Ancak, bu çalışmanın sonucunda hastalığın prognozunu belirlemede tek başına yeterli olabileceği sonucunu çıkaramamaktayız. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmada, aradaki farklılığın daha da anlam kazanacağı düşünülebilir.
6. Homosistein ve lipoprotein a ancak ileri evre hastalarda değişiklik gösterebilmektedir.
7. Gerek antikoagülan gerekse prokoagülan sistemde yer alan faktörlerin hassas bir denge içerisinde olmaları, olası kanama veya tromboembolik olayların görülme sıklığında azalma olmasına katkıda bulunmaktadır.

8. Bu grup hastalar yüksek sEPCR düzeyleri nedeniyle özellikle gelişebilecek tromboembolik olaylar yönünden yakından izlenmelidirler.

ÖZET

Çocukluk Çağı Kronik Karaciğer Hastalarında Koagülan ve Antikoagülan Faktör Düzeyleri ile sEPCR'nin Hastalık Evresi ile İlişkinin İncelenmesi

Koagülasyon faktörlerinin sentezlendiği temel organ olan karaciğerin kronik hastalıklarında (KKH) hastalığın ağırlığına göre farklı derecelerde kanama ve tromboembolik olaylar görülebilmektedir. Bu çalışmamızda KKH tanısı ile izlenmekte olan hastalarda prokoagülan ve antikoagülan faktörlerin düzeylerini belirlemeyi, daha önce çocukluk çağında araştırılmamış olan endotelial protein C reseptörünün ölçülebilen formu sEPCR düzeyine bakarak KKH ağırlık derecesi ile sEPCR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya Haziran 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında Pediatrik Gastrenteroloji Bilim Dalı'nda KKH tanısı ile izlenen, kanama ve tromboz öyküsü olmayan 30 hasta alındı. Hastaların %10'u bilier atrezi, %6,6'sı progresif familial intrahepatik kolestaz, %10'u kriptojenik siroz, %13,2'si otoimmün hepatit, %16,6'sı Wilson hastalığı, %10'u Glikojen depo, %27'si kronik Hepatit B, %6,6'sı ise kronik hepatit C tanılılarıyla izlenmekteydi. Hastalar karaciğer histopatolojik bulgularına göre siroz ve kronik aktif hepatit olarak iki gruba ayrıldı. Siroz olan grup (Grup I)'de 12 hasta, kronik hepatit bulguları taşıyan (Grup II) grupta 18 hasta vardı. Hastalarda Fibrinojen, D-dimer, Faktör V, VII, VIII, IX, vWF, Antitrombin III, Protein C, S, aktive protein C rezistansı (APCR), ile sEPCR düzeyleri çalışılarak Grup I ve II 'nin sonuçları birbirleriyle ve aynı yaş grubundaki 16 sağlıklı kontrol çocuğun sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Grup I ve II'nin median yaşları yıl olarak sırasıyla 10,7 (1-18) ile 13,5 (1-16), kontrol grubunun ise 11,5 (2,5-17,5) olup aralarında fark yoktu. Cinsiyet dağılımı yönünden gruplar farklı değildi. Ortanca izlem 4.21 ± 4.1 yıldır. Grup I'de FV, VII, IX ile vWF düzeyleri Grup II'ye göre düşük bulundu, p değerleri sırasıyla 0.015, 0.001, 0.027 ve 0'dır. FVIII, fibrinojen ve Protein S düzeyleri gruplar arası farklı değildi. ATIII ve Protein C, Grup I'de Grup II'ye göre anlamlı düşükken (ATIII; Grup I: $81,6 \pm 34,9$, Grup II: $118,0 \pm 8,4$ p: 0,002, Protein C Grup I: $45,8 \pm 22,8$, Grup II: $92,5 \pm 42,9$ p:0,0) APCR Grup I'de kontrol grubuna göre düşük olup hasta grupları arasında fark yoktu. sEPCR, KKH olanlarda kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Grup I'deki hastalarda sEPCR düzeyleri Grup II'ye göre belirgin yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve p:0,142'di (Grup I: $176,1 \pm 64,1$, Grup II: $150,2 \pm 77,1$, kontrol: $87,2 \pm 46,4$).

KKH'de bazı faktörler sentez defektine bağlı olarak azalırken (FV, VII, IX, vWF, ATIII, Protein C) bazılarının akut faz yanıtı olmaları ve karaciğerden azalmış klirensleri nedeniyle düzeyleri değişmemekte (FVIII, Fibrinojen), bazıları ise (sEPCR) yükselmektedir. Çalışmamızda sEPCR'nin KKH'de sağlıklı kontrole göre önemli derecede yüksek bulunması dikkat çekicidir. sEPCR siroz olan grupta diğer hasta grubuna göre belirgin yüksek

bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. İleri evre karaciğer hastalarında yüksek sEPCR düzeyleri nedeniyle tromboembolik olaylar açısından da yakın izlenmeleri gerektiği sonucuna varılabilir.

Anahtar Sözcükler: Kronik karaciğer hastalığı, sEPCR, koagülasyon, prokoagülan, antikoagülan

SUMMARY

The Levels of Coagulant and Anticoagulant Factors in Pediatric Chronic Liver Disease and Relation Between sEPCR and the Severity of The Disease

Liver is the main organ where most of the coagulation factors are synthesized and due to this fact, in many chronic liver diseases according to their severity, both bleeding disorders and thromboembolic events can be observed. Herein, we aim to evaluate the procoagulant and anticoagulant factor levels, together with sEPCR which is the soluble form of transmembrane endothelial receptor involved in the protein C pathway, that regulates coagulation and inflammation processes. We postulated that sEPCR, can be the indicator of the progression of the disease in cirrhotic patients.

For this study, 30 patients with different stages of chronic liver disease without any bleeding or thrombosis history, followed by Pediatric Gastroenterology Department in Ankara University School of Medicine enrolled between the dates June 2007-June 2009 were assigned into two groups according to their liver biopsy histopathological findings. Patients revealing cirrhotic changes in their liver biopsy were chosen to be the Group I and patients with chronic active hepatitis findings were chosen to be the Group II. In Group I, there were 12 patients and in Group II there were 18 patients. The diagnosis of these patients were; 10% biliary atresia, 6,6% progressive familial intrahepatic cholestasis, 10% cryptogenic cirrhosis, 13,2% autoimmune hepatitis, 16,6% Wilson disease, 10% Glycogen storage disease, 27% chronic hepatitis B and 6,6% chronic hepatitis C infection. In all patients, we evaluated the coagulation profile by measuring PT, aPTT, Fibrinogen, D-dimer levels, together with Factor V, VII, VIII, IX, vWF, ATIII, Protein C, S, APCr, and sEPCR. The results of these two groups (Group I and Group II) were compared with each other and also with the control group involving 16 healthy children of the same age without a history of bleeding and thrombosis. The median age in terms of years in Group I and Group II were 10,7 (1-18) and 13,5 (1-16) respectively with 11,5 (2,5-17,5) in the control group. There were no difference statistically between the age and sexes of these groups. Mean follow up period was 4.21 ± 4.1 years. In Group I, the levels of FV, VII, IX and vWF were lower than the Group II, p values 0.015, 0.001, 0.027 and 0). FVIII, Fibrinogen and Protein S levels were not significantly different within groups. In Group I, ATIII and Protein C levels were significantly lower in Group II (ATIII; Group I: $81,6 \pm 34,9$, Group II: $118,0 \pm 8,4$ p: 0,002, Protein C Group I: $45,8 \pm 22,8$, Group II: $92,5 \pm 42,9$ p:0,0) In Group I, APCr were lower than the control group. In both of Group I and II, the levels of sEPCR were markedly higher than the control group. Even in Group I; levels of sEPCR were the highest, there was no difference between Group II statistically; p:0,142 (Group I: $176,1 \pm 64,1$, Group II: $150,2 \pm 77,1$, Control: $87,2 \pm 46,4$).

In chronic liver disease, levels of some factors are decreased (FV, VII, IX, vWF, ATIII, Protein C) due to the reduced production in the liver. Some of these factors, FVIII and Fibrinogen could be elevated either as a result of decreased clearance of activated factors in the liver or being an acute phase response.

In this study, we found that sEPCR were higher in Group I when compared to the Group II. In advanced stage of the disease with cirrhosis, sEPCR were found to be markedly the highest one. We conclude that due to the elevated values of sEPCR, patients with advanced liver disease should be followed up with great care because of the increased tendency of thrombotic events. These hypothesis need to be confirmed by larger prospective studies.

Key Words: Chronic liver disease, sEPCR, coagulation, procoagulant, anticoagulant

KAYNAKLAR

1. Amitrano L, Guardascione MA, Brancacico V, Balzano A. Coagulation Disorders in Liver Disease. *Seminars in Liver Disease* 2002;22 (1):83-96
2. Lisman T, Leebeek WG, Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *Journal of Hepatology* 37 2002:280-287
3. Vanthiel D, George M, Mindikoğlu A, Baluch M, Coagulation and fibrinolysis in individuals with advanced liver disease. *Turk J Gastroenterol* 2004;15 (2): 67-72
4. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Deda G. Factor V (His 1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Haemostasis*. 2000; 30:118-122
5. Ventura P et al. Hyperhomocysteinemia in chronic liver disease: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver International* 2005; 25: 49-56.
6. Selvais P, Henrion J, Schapira M, Derue G, Hondekijn JC, Parfonry A, Heller FR. Lipoprotein (a) in liver diseases. Correlation between low levels and liver function. *Presse Med*. 1995 Feb 25;24(8):382-6
7. Liaw CY, Neuenschwandert PF, Smirnov MD, Esmon CT. Mechanisms By Which Soluble Endothelial Cell Protein C Receptor Modulates Protein C And Activated Protein C Function. *The Journal of Biological Chemistry* 2000: 275 (8) 5447-52
8. Esmon C. The Protein C Pathway. *Chest* 2003; 124:26S-32S
9. Biguzzi E, Franci F, Bucciarelli P, Colombo M, Romeo R. Endothelial protein C receptor plasma levels increase in chronic liver disease, while thrombomodulin plasma levels increase only in hepatocellular carcinoma. *Thrombosis Research* 2007;120:289-293
10. Kurosawa SDJ, Swindle K, D'Angelo A, Valle PD, Fattorini A, Caron N, Grimaux M, Woodhams B, Kurosawa S. Plasma levels of endothelial

- protein C receptor respond to anticoagulant treatment. *Blood* 2002; 99(2):526-530
11. Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic alterations in liver disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences and Reatment. *Digestive Surgery* 2007;24:250-258
 12. Mammen EF. Coagulopathies of liver disease. *Clin Lab Med* 1994; 14: 769-780.
 13. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am* 1994; 78:545-554
 14. Kelly DA, Summerfield JA. Hemostasis in Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*1987; 7(3): 182-191
 15. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:1247-1257
 16. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clinical Liver Disease* 2009; 13:1-9
 17. Inigo RE, Bartolome J, Quiroga JA, Hedner U, Suarez A, Tomas JF, Manzarbeitia F, Arocena C, Manzano ML, Olivia H, Carreno V. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disesae severity and impairment in the hemostasis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001;12:193-199
 18. Rodasavljevic MP. Coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26 (Suppl 1),21-28
 19. Wada H. Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and Liver Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2008;34:772-778
 20. Mammen EF. Blood coagulation disorders in liver disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1970; 95:2241-2242
 21. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006;10(3):665-78

22. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy RK, Tripodi A, Sanyal AJ and the coagulation in liver disease group. Coagulation Disorders and Hemostasis in Liver Disease: Pathophysiology and Critical Assessment of Current Management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046
23. Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007 Jun;16(2):177-86
24. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Schelotto BP, Trigo P, Quarin C, Garay V, Imventarza O. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome. *HBP (Oxford)* 2007;9:352-356
25. Hardy S, Kleinmann RE. Cirrhosis and Chronic Liver Failure. In; *Liver Disease In Children.* Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (Eds). 2th, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2001, sayfa 89-127.
26. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis an therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176
27. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Cretzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:269-276.
28. Child CG, Turcotte JG. *Surgery and Portal Hypertension.* Philadelphia, Pa: Saunders 1964; 50-58
29. Ferraz-Neto BH, Hidalgo R, Thome T, Melo VA, Lobue A Jr., Zurstrassen MPUC, Moreas JM Jr., Meira-Filho SP, Rezende MB, Fonseca LEP, Pandullo FH, Soeiro FS, Afonso RC. Analysis of Model End-Stage Liver Disease (MELD) in a Liver Transplantation Waiting List. *Transplantation Proceedings* 2007;39:2511-13
30. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United

Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-96

31. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52:134-139.
32. Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:826-832.
33. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006 Mar;12(3):475-80
34. Kimura T, Hasegawa T, Sasaki T, Shimizu Y, Mushiake S, Fukuzawa M, Okada A. Optimal timing for living-related liver transplantation in children. *Clin Transplant*. 2004 Oct;18(5):497-501
35. Radosavljevic MP, Zacherl J, Meng GY, Pidlich J, Lipinski E, Langle F, Steininger R, Mühlbacher F, Gang A. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver. *Journal of Hepatology* 1997;27:127-131
36. Northup PG. Hypercoagulation in Liver Disease. *Clinics in Liver Disease* 2009;13:109-116
37. Paramo JA, Rocha E. Hemostasis in Advanced Liver Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1993;3(19):184-190
38. Bray GL. Coagulopathy Secondary To Vitamin K Deficiency. *International Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;1:63-72

39. Bell BA. Bleeding Associated with Hepatocellular Disease. *International Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;1:53-61
40. Van Dieijen G, Tans G, Rosing J, Hemker C. The role of phospholipid and factor VIIIa in the activation of bovine factor X. *J Biol Chem* 1981;256:3433-3442
41. Vlieg AH, Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-3682
42. Welterman A, Eichinger S, Bialonczyk C, Minar E, Hirschl M, Quehenberger P, Schönauer V, Kyrle PA. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels. *J Thromb Haemost* 2003,1(1):16-18
43. Cangöz E, Akar N, Deda G. Effect of F VIII levels in pediatric stroke. *Pediatric Haematology Oncology* 2004;21(3):255-60
44. Kürekçi AE, Gökçe H, Akar N. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Ped International* 2003;45:159-162
45. Kamath PS, Kim WR. The international normalized ratio of prothrombin time in the model for end-stage liver disease score: a reliable measure. *Clin Liver Dis.* 2009 Feb;13(1):63-6
46. Lisman T, Caldwell SH, Porte RJ, Leebeek FWG. Hemostasis in chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2006;4:721-3
47. Mansvelt EPG, Laffan M, McVey JH, Tuddenham EGD. Analysis of the Factor VIII gene in individuals with high plasma factor VIII:c levels and associated venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1998,80:561-5
48. Akar N, Duman T, Gökçe H. High factor VIII antigen levels are not associated with factor VIII gene polymorphisms. *Turk J Haematol* 2002;19(3):399-400
49. Kamphuisen PW, Eikenboom JCJ, Bertina RM. Elevated Factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:731-738

50. Kamphuisen PW, Lensen R, Houwing-Duistermaat JJ, Eikenboom JC, Harvey M, Bertina RM, Rosendaal FR. Heritability of elevated Factor VIII antigen levels in Factor V Leiden families with thrombophilia. *Br J Haematol* 2000;109:519-522
51. Fuster-Garcia MJ, Abdilla N, Fabia MJ, Fernandez J, Oliver V, Forner MJ. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(5):259-262
52. Chalmers EA. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis. *Blood Reviews* 2001; 15:181-189
53. Ambruso DR, Jacobson LJ, Hathaway WE. Inherited antithrombin III deficiency and cerebral thrombosis in a child. *Pediatrics* 1980;65:125-131
54. Orkin SH, Nathan DG (Eds) In; Nathan and Oski's Hematology of Infancy Childhood 2009 7th Edition Philadelphia USA, sayfa:536-1537
55. Gulley D, Teal Evgenia, Suvannasankha A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cirrhosis. *Dig Sci* 2008;53:3012-3017
56. Akar N, Akar E, Dalgın G, et al. Frequency of Factor V 1691 (G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1527-8.
57. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:131-145.
58. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology 3th ed. San Diego. Academic Press 2000:233-87.
59. Raife TJ, Lentz SR. The benefits of excess EPCR, *J Thromb Haemost* 2005;3:1349-1350
60. Sturn DH, Kaneider NC, Feistritz C, Djanani A, Fukodome K, Wiederman CJ. Expression and function of the endothelial protein C receptor in human neutrophils. *Blood* 2003;102(4):1499-1505

61. Orhon FŞ, Ergün H, Eğin Y, Ulukol B, Başkan S, Akar N. Soluble endothelial protein C receptor levels in healthy population. J Thromb Thrombolysis 2009 basım aşamasında
62. Ulu A, Gunal D, Tıraş S, Eğin Y, Deda G, Akar N. EPCR gene A3 haplotype and elevated soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) levels in Turkish pediatrik stroke patients. Thrombosis Research 2007;120:47-52
63. Yürürer D, Teber S, Deda G, Eğin Y, Akar N. The relation between cytokines, soluble endothelial protein C receptor, and Factor VIII levels in Turkish pediatrik stroke patients. Clin Appl Thromb Hemost 2008; 20(10):1-7
64. Pernambuco JRB, Langley PG, Hughes RD, Izumi S, Williams R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. Hepatology 2003;18(6):1350-1356
65. Canoruç N, Canoruç F, Yılmaz Ş, Turgut C, Dursun M, Akkuş Z, Kale E. Karaciğer Hastalıklarında (Siroz veya Hepatit) Homosistein ve Selenyum Düzeyleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5(1):26-30
66. Akar N, Akar E, Özel D, et al. Common mutations at the homocystein metabolism pathway and pediatrik stroke. Thrombosis Research 2001; 102:115-20.
67. Prengler M, Sturt N, Krywawych S, et al. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinaemia, CVD, and stroke in childhood. Developmental medicine and child Neurology 2001: 43: 220-25.
68. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V 1691 G-A, Prothrombin 20210 G-A and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish Children with cerebral infarct. J Child Neurol. 1999;14:749-751

69. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
70. Ben-Ari Z, Tur-Kaspa R, Schafar Z, Baruch Y, Jacqueline S, Orna A, Avital Greenberg A, Levi N. Basal and post methionine serum homocystein and lipoprotein abnormalities in patients with cirrhosis. *J Investi Med* 2001;49(4):325-329
71. Akar N, Akar E, Deda G, et al. FV 1691, GA, prothrombin 20210 GA and methylentetrahydrofolate reductase 677. C-T variants in Turkish Children with cerebral infarct. *J Child Neurol* 1999; 14:749-51.
72. Janssen HLA, Meinardi JR, Vleggaar FP, Van Uum SHM, Haagsma EB, Van der Meer FJM, Van Hattuum J, Chamuleau RAFM, Adang RP, Vandenbroucke JPV, Van Hoek B, Rosendaal FR. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: result of case-control study. *Blood* 2000;96(7):2364-2368
73. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Androit E, Cholangitas E, Petraki K, Knotopoulou I. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut* 2003;52:404-409
74. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristafaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Stantoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in pediatric patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *Journal of Hepatology* 2009 basım aşamasında
75. De Gasperi A, Corti A, Mazza E, Prosperi M, Amici O, Bettinelli L. Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis. *Transplant Proc.* 2009 May;41(4):1256-9.
76. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannuccio Mannucci P. Evidence of normal thrombin

generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41(3):553-8.

77. Motta M, Giugno I, Ruello P, Pistone G, Di Fazio I, Malaguarnera M. Lipoprotein (a) behaviour in patients with hepatocellular carcinoma. *Minerva Med* 2001;92:301-305.
78. Geiss HC, Ritter MM, Richter WO, Schwandt P, Zachoval R. Low lipoprotein (a) levels during acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996;24:1334-1337.

Ek.1.

KARACİĞER HASTALIKLARINDA HEMOSTAZ PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

HASTA ÖZELLİKLERİ:

Adı-Soyadı:

Başvuru Tarihi:

Doğum Tarihi:

Tanı tarihi:

Cinsiyet:

TANI:

RİSK SINIFLANDIRMASI:

CPT Puanı:

PELD Puanı:

MELD Puanı:

KANAMA

Burun /travma sonrası kanama

Gastrointestinal sistem:

Melena, Hematemez,

Hematokezya Menometroraji:

TROMBOEMBOLİ

Cerrahi/immobilizasyon/ilâç:

Sepsis

Dehidratasyon

Katater:

KARACİĞER HASTALIK ÖYKÜSÜ:

Sarılık:

Ensefalopati:

Asit:

Peritonit:

FİZİK İNCELEME:

VA:

HSDS:

Sarılık:

Karaciğer:

Palm. Eritem:

Boy:

WSDS:

Ödem/Asit:

Dalak:

Karın ven. Bel:

BÇ:

VKİ:

Ensefalopati:

Peritonit:

Spider nevüs:

Hiperpigmentasyon:

Jinekomasti:

TEDAVİ:

LABORATUVAR:

1) Tam kan sayımı:

Tarih	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCHC	RDW (%)	BK (mm ³)	TNS (mm ³)	Tromb (mm ³)	MPV

2) Biyokimya:

Tarih	AST	ALT	ALP	GGT	Alb	t.bil	d.bil	Kol	Glu	afp

Viral incelemeler:

HAV IgM: HBsAg HBe Ag Anti HBc Ig M

HAV IgG: Anti HBs Anti HBe Anti HBc Ig G

EKO: Pulmoner Hipertansiyon

GÖRÜNTÜLEME:**Hepatobilier USG (Tarih):**

KC sağ lob vertikal uzunluk:

Prankim:

Dalak büyüklüğü: Var Yok

Asit: Var Yok

Portal venöz sistem Doppler:

Trombüs: Var Yok

Kollateral: Var Yok

Karaciğer biyopsisi (Tarih):

HAI (Knodell):

Fibrozis: Var Yok

Evre:

Skar: Var Yok

Biyopsi Tanısı:

Siroz: Var Yok

Endoskopi:

Esofagus Varisleri: Yok

Var

Portal gastropati: Yok

Var

B) HEMOSTAZ PARAMETRELERİ

PT		VWF	
PTT		Antitrombin III	
Fibrinojen		APCR	
D-Dimer		Protein C	
Faktör 5		Protein S	
Faktör 7		sEPCR	
Faktör 8		Homosistein	
Faktör 9		Lipoprotein a	
FV leiden mut.		MTHFR	
Protrombin 20210			

Ek.2. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

No	Adı-Soyadı	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Tanı Tarihi	CPT Puanı	PELD Skoru	MELD Skoru
1	A.S	17,5	K	Otoimmün hepatit	1996-01-01	,	.	11
2	F.Y	2,5	E	Familial intrahep. kolestaz	2007-01-01	8	10	.
3	T.G	1,0	K	Bilier Atrezi	2009-01-23	10	36	.
4	T.D	1,5	K	Bilier Atrezi	2008-11-02	8	16	.
5	B.A	5,5	K	Familial İntrahep. kolestaz	2006-02-01	5	6	.
6	H.C	10	K	Wilson hastalığı	2009-01-04	10	32	.
7	B.H	1,5	K	Bilier Atrezi	2009-01-01	7	15	.
8	E.Ş	10	E	Kriptojenik siroz	2002-04-24	7	12	.
9	K.Ç	5,5	E	Glikojendepo	2007-07-04	,	-2	.
10	G.Y	9,5	K	Wilson hastalığı	2009-01-09	7	7	.
11	A.A	13	K	Glikojen depo	1998-06-09	,	0	8
12	O.E.D	8,5	E	Wilson hastalığı	2009-05-13	,	2	0
13	O.B	12	E	Glikojen depo	1998-03-01	6	1	0
14	A.Ü	11	E	Wilson hastalığı	2006-03-27	9	0	16
15	E.S	7	K	Otoimmün hepatis	2008-03-15	,	-5	.
16	B.E	5	E	HBV	2004-05-01	,	-2	.
17	B.Y	10	E	HCV	2007-04-01	0	-9	.
18	Z.H.E	17	K	HBV	1997-01-01	0	.	10
19	M.A.Y	10,5	K	otoimmün hepatit	2005-12-23	6	-2	0
20	V.G	12	E	HBV	2008-01-01	0	.	8
21	H.Y	17	E	HBV	2004-12-01	0	.	6
22	Y.T	16	E	HBV	2003-01-09	0	.	0
23	Z.T	18	K	HBV	1997-01-01	0	.	6
24	A.M	16	K	Otoimmün hepatit	2005-12-01	5	.	13
25	S.Y	15	E	HCV	2008-03-11	0	.	6
26	H.H	17	E	HBV	2002-01-01	0	.	7
27	A.Ö	10	K	Otoimmün hepatit	2002-03-04	,	-5	.
28	M.C.K	11	E	Kriptojenik siroz	2009-06-18	5	0	9
29	B.E	16	K	HBV	2000-06-06	,	.	6
30	C.A.C	12	E	Wilson hastalığı	2004-12-06	5	2	0

No	Transplantasyon	Kanama	Melena	Hematemez	Hematokezya
1	0	0	0	0	0
2	0	1	1	0	0
3	1	1	0	0	0
4	0	1	1	0	0
5	0	1	1	0	0
6	1	1	1	0	1
7	1	0	0	0	0
8	0	1	1	1	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0

Kısaltmalar: 0: Yok 1: Var

No	VA (kg)	Boy (cm)	BSDS	WSDS	VKİ	Ödem	Sarılık	Asit	Karaciğer boyutu	Dalak boyutu
1	52.2	161	0.16	-0.65	20.1	0	0	0	0	0
2	14.5	101	0.5	0	15.2	0	1	0	10	7
3	9.5	82	-0.24	-1.61	14.1	0	1	0	4	4
4	12	78	-1.79	-0.06	20	0	0	0	4	0
5	17	101	-2.33	-0.98	17	0	0	0	4	0
6	41	142	2.3	2.3	20.5	1	1	1	4	4
7	10	70	-0.8	0.32	20.4	0	1	0	4	0
8	24	121	-2	-1	16	1	1	1	8	10
9	16.5	91	-0.96	1.35	20.1	0	0	0	7	5
10	39	139	1.63	1.9	20.2	1	1	0	0	0
11	62.3	159	0	1.33	24.7	0	0	0	2	0
12	30.9	132	0.84	0.88	17.7	0	0	0	3	0
13	24.7	125	-3.2	-1.61	15.8	0	0	0	0	3
14	39.1	143.5	-1.28	-0.57	19.5	1	1	1	2	10
15	22	126	1.07	-0.13	14	0	0	0	0	0
16	23.6	118.5	-1.52	-0.46	16.9	0	0	0	5,5	7
17	33	128	-1.1	0.26	20.6	0	0	0	0	0
18	40	159	-0.4	-2	16	0	0	0	0	0
19	43.9	147	-0.67	1.66	20.9	0	1	0	2	0
20	51	170	1.71	0.25	17.6	0	0	0	0	0
21	60	170	-0.47	-1.17	20.7	0	0	0	0	0
22	54	169.5	-0.42	-0.8	21	0	0	0	0	0
23	45.7	159	-0.16	-0.16	18.1	0	0	0	0	0
24	79.5	163	0.67	3.79	30	0	1	0	0	0
25	53.7	169	-1.58	-2.23	18.8	0	0	0	0	0
26	50	158	-1.16	-2.49	20	0	0	0	0	0
27	43.9	147	-0.67	1.66	20.9	0	1	0	2	0
28	33.1	133	-2.69	-1.1	19.5	0	0	0	5	13
29	45.7	159	-0.16	-0.16	18.1	0	0	0	0	0
30	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0

Kısaltmalar: **BSDS:** Boy standart deviasyon skoru

WSDS: Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru

VKİ: Vücut kitle indeksi

No	Palmar eritem	Karın venlerinde belirginleşme	Spider nevüs	Hiperpigmentasyon	Jinekomasti
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	1	0	1	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	1	1	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0

Kısaltmalar: 0: Yok 1: Var

No	Adı-Soyadı	Hb (g/dl)	Beyaz küre (/mm ³)	Trombosit (/mm ³)
1	A.S	11,1	10500	221000
2	F.Y	10,3	8700	378000
3	T.G	10	9900	216000
4	B.H	8,3	10000	368000
5	B.A	12,8	8800	255000
6	H.C	8,5	5000	87000
7	B.H	10	6300	240000
8	E.Ş	11	3900	46000
9	K.Ç	8,9	20800	576000
10	G.Y	11,8	6800	110000
11	A.A	12,4	5400	253000
12	O.E.D	12,7	6400	350000
13	O.B	8,9	4800	540000
14	A.Ü	10,3	3900	85000
15	E.S	11,1	4300	169000
16	B.E	10,5	5100	164000
17	B.Y	12,3	7800	340000
18	Z.H.E	14,6	4500	230000
19	M.A.Y	13,6	5100	250000
20	V.G	13,7	5900	167000
21	H.Y	12,1	7000	277000
22	Y.T	13,6	4600	183000
23	Z.T	14,3	6700	223000
24	A.M	12,8	4200	77000
25	S.Y	13,9	5000	271000
26	H.H	13,2	5000	242000
27	A.Ö	13,6	5100	250000
28	M.C.K	10,3	2400	53000
29	B.E	14,3	6700	223000
30	C.A.C	12,7	6400	350000

Kısaltmalar: 0: Yok 1: Var

No	AST (U/L)	ALT (U/L)	Albumin (g/dl)	Kreatinin (mg/dl)	T. Bil. (mg/dl)	D. Bil. (mg/dl)	Kolesterol (U/L)	Glukoz (mg/dl)	AFP (U/L)
1	21	24	4.7	0.7	0.52	0.22	181	74	2.3
2	99	42	4.4	0.2	23.5	15.4	143	110	1.2
3	70	72	3.4	0.3	20	16.2	140	98	1.3
4	75	71	2,8	0.2	0.9	0.7	200	52	1.5
5	75	71	2,6	0.2	2,4	0.7	200	52	1.5
6	200	180	2,1	0.6	49.5	44.4	100	92	3.5
7	59	89	3.4	0.3	2.9	2.4	140	120	3.6
8	52	29	2,1	0.3	1.24	0.5	104	58	2.8
9	95	89	4.3	0.3	0.2	0.1	223	78	0.9
10	123	115	3.5	0.5	2.4	1.8	187	101	7.1
11	195	111	4.8	0.5	0.7	0.26	162	87	0.61
12	231	420	3.5	0.4	1.7	1.1	177	100	4.6
13	18	16	3.5	0.4	0.2	0.02	107	91	4.4
14	122	81	2,1	0.3	3.5	2.47	140	100	2.32
15	29	11	4.7	0.5	0.47	0.2	130	101	3.5
16	46	53	4.7	0.2	0.32	0.12	155	93	0.9
17	47	46	4.8	0.5	0.32	0.12	155	107	1.73
18	16	13	4.7	0.6	1.07	0.8	150	100	0.6
19	25	25	3.6	0.5	2.2	1.8	170	98	0.6
20	56	84	4.5	0.5	1	0.27	170	100	1.35
21	165	257	4.4	0.8	0.22	0.1	150	103	2
22	11	25	3.8	0.5	0.8	0.2	160	88	0.5
23	19	18	4	0.7	0.6	0.2	130	77	0.6
24	27	22	4	0.5	1.58	0.49	180	100	4.85
25	8	17	5.1	0.8	0.5	0.2	140	78	3.3
26	23	21	4.2	0.6	0.6	0.4	198	105	3.3
27	25	25	3.6	0.5	2.2	1.8	170	98	0.6
28	119	89	4	0.4	1.3	0.4	158	100	3
29	19	18	4	0.7	0.6	0.2	130	77	0.6
30	0.4	1.7	100	4.6	0,8	1	128	114	3,2

No	Pulmoner Hipertansiyon	Karaciğer Parankimi- USG	HAI	Fibrozis	Fibrozisin Tipi	Nekroinflamasyon
1	0	0	8	0	0	2
2	0	0	10	1	4	4
3	0	0	8	1	4	4
4	0	2	13	1	4	4
5	0	2	11	1	1	4
6	0	1	12,5	1	4	4
7	0	2	10	1	4	3
8	0	2	12	1	4	3
9	0	0	9	0	2	2
10	0	2	7	1	4	2
11	0	1	13	1	2	1
12	0	0	10	0	0	2
13	0	1	10	1	2	2
14	0	2	15	1	4	3
15	0	1	12	0	0	3
16	0	1	8	0	0	2
17	0	1	4	0	0	2
18	0	0	6	1	1	2
19	0	1	4	1	1	4
20	0	0	10	1	3	2
21	0	1	4	1	1	1
22	0	0	5	0	0	2
23	0	1	2	0	0	2
24	1	2	4	1	4	3
25	0	0	6	0	0	2
26	0	0	8	1	1	2
27	0	1	5	1	2	2
28	0	2	10	1	4	3
29	0	1	2	0	0	2
30	0	0	3	1	4	2

Kısaltmalar: 0: Yok 1: Var Karaciğer parankimi Ultrasonografik bulgular: 0: Homojen, 1: Heterojen, 2: Kaba ve nodüler görünüm

No	Evre	Siroz	Özofagus Varisleri	Portal Gastropati
1	2	0	0	0
2	4	1	0	0
3	2	0	0	1
4	3	1	0	0
5	4	1	0	0
6	4	1	0	0
7	4	1	0	0
8	4	1	1	1
9	4	0	0	0
10	4	1	0	0
11	2	0	0	0
12	2	0	0	0
13	2	0	0	0
14	4	1	1	1
15	3	0	0	0
16	1	0	0	0
17	0	0	0	0
18	1	0	0	0
19	2	1	0	0
20	3	0	0	0
21	1	0	0	0
22	1	0	0	0
23	1	0	0	0
24	2	1	1	1
25	0	0	0	0
26	1	0	0	0
27	1	0	0	0
28	3	1	1	1
29	0	0	0	0
30	0	1	1	0

Kısaltmalar: 0: Yok 1: Var

No	Adı-Soyadı	PT (sn)	PTT (sn)	INR	Faktör V (%u/dl)	Faktör VII (%u/dl)	Faktör VIII (%u/dl)	Faktör IX (%u/dl)
1	A.S	20.9	47.7	1.51	23.1	88.9	75.7	71.2
2	F.Y	17.9	38.9	1.27	43.7	88.9	75.7	71.2
3	T.G	42.8	94.3	3.4	9	27.9	80.5	27
4	B.H	15.4	37.4	1.07	110	160	121	52.8
5	B.A	20.6	51.7	1.49	221.5	65.6	88.6	39.4
6	H.C	15.9	59.8	3.24	16.4	14.2	11.6	171
7	B.H	26.4	50.4	1.98	18.5	54.1	201	63.9
8	E.Ş	18.2	48.9	2.95	14.9	61.9	96.9	102
9	K.Ç	15.2	24.7	1.05	96.6	257	152	24.6
10	G.Y	24.5	55.3	1.81	17.2	66.4	53.6	38.2
11	A.A	15.8	34.9	1.1	104	146	95.2	97.5
12	O.E.D	22.3	35.5	1.63	31.2	143	185	136
13	O.B	14.6	23.8	1.01	108	178	146	191
14	A.Ü	22.4	42.7	1.63	27.5	56.6	94.3	42.2
15	E.S	16.7	36.2	1.13	80.2	97.7	94.3	70.3
16	B.E	16.8	29.5	1.12	71.3	172	121	91.2
17	B.Y	15.4	35.4	1.07	112	181	125	95
18	Z.H.E	18.9	24.4	1.35	73.2	139	227	151
19	M.A.Y	16.9	30.7	1.19	82.3	123	123	91.2
20	V.G	16.9	36.8	1.19	77.1	129	95.5	67.6
21	H.Y	14.3	32	1.02	88	75.2	34	74.2
22	Y.T	15.9	43.9	1.11	113	99.3	99.3	72.6
23	Z.T	14.1	39.9	0.97	115	119	80.5	55.7
24	A.M	21.3	46.8	1.54	39.2	63.4	63	48.1
25	S.Y	13.3	34.7	0.91	185	143	113	95
26	H.H	16.3	33.1	1.14	83.4	113	133	92.4
27	A.Ö	14.7	32.9	1.02	122	181	78.4	78.9
28	M.C.K	16.3	32.2	1.14	78.1	115	132	51.8
29	B.E	13.9	37	0.95	95.6	101	92.6	68.5
30	C.A.C	15.6	34.4	1.09	117	168	122	62.7

No	Adı-Soyadı	vWF (%u/dl)	Fibrinojen (mg/dl)	D-dimer	AT III (u/dl)	APCR (u/dl)	Protein C (u/dl)	Protein S (u/dl)
1	A.S	76	299	85	111	3.75	93.9	36.2
2	F.Y	67	481	85	133	2.57	72	75
3	T.G	208	85	4911	26.1	2.36	9.08	45.8
4	B.H	258	315	301	101	3.97	57.1	52.8
5	B.A	189	395	85	114	1.13	63.2	110
6	H.C	136	225	5000	40.9	3.43	18.6	116
7	B.H	187	162	1981	63.5	5.96	28.6	83.6
8	E.Ş	207	136	85	63.3	3.26	44.6	60.1
9	K.Ç	73.3	239	85	118	4.15	249	23.7
10	G.Y	224	291	87	75.8	6.28	32.3	65.1
11	A.A	64.3	274	85	98.2	4.01	118	42
12	O.E.D	87	110	85	118	3.55	80.9	43.4
13	O.B	105	534	85	129	3.19	152	73.8
14	A.Ü	272	219	145	55	1.74	24.8	27.4
15	E.S	119	369	102	124	13.2	65.6	109
16	B.E	157	353	227	130	11.3	80.7	112
17	B.Y	72.5	90	85	125	3.89	93.2	98.7
18	Z.H.E	116	102	85	119	4.55	129	65.6
19	M.A.Y	151	364	85	124	3.16	83	113
20	V.G	192	239	85	109	4.74	71.9	82.9
21	H.Y	140	250	85	109	3.16	129	80.1
22	Y.T	82.9	259	85	108	4.15	68	71.8
23	Z.T	135	338	93.2	125	3.6	91.8	88.5
24	A.M	101	239	150	87.5	4.08	62.8	84.8
25	S.Y	133	445	85	123	3.71	124	96.3
26	H.H	144	229	85	110	1.9	84.2	39.8
27	A.Ö	88.4	353	85	116	3.39	84.7	53.1
28	M.C.K	269	242	85	119	5.57	47.1	92.8
29	B.E	62.1	284	85	113	4.3	110	50.7
30	C.A.C	178	251	85	120	5	87.3	86.8

No	Adi-Soyadı	sEPCR (ng/ml)	Homosistein	Lipoprotein a	Faktör V Leiden	Protrombin 20210	MTHFR
1	A.S	82.9	12.5	0.09	FV Leide	Protromb	MTHFR
2	F.Y	124.2	14.3	0.09	G/G	G/G	C/T
3	T.G	196.5	12.8	0.09	G/G	G/G	C/C
4	B.H	154.7	11.5	0.09	G/G	G/G	C/C
5	B.A	191.9	10.8	0.09	A/A	G/G	C/T
6	H.C	300.6	6.4	0.09	G/G	G/G	C/C
7	B.H	281	12.7	0.09	G/G	G/G	C/T
8	E.Ş	122.8	6.5	0.09	A/A	G/G	C/C
9	K.Ç	280.7	8.2	0.09	G/G	G/G	C/T
10	G.Y	170.8	5.2	0.09	G/G	G/G	C/T
11	A.A	210.4	12.1	0.09	G/G	G/G	C/C
12	O.E.D	107.2	4.4	0.09	G/G	G/G	T/T
13	O.B	43	9	0.09	G/G	G/G	C/T
14	A.Ü	163.9	3.7	0.09	G/G	G/G	C/T
15	E.S	113.9	8.2	0.09	G/A	G/G	C/C
16	B.E	123.5	11	0.09	G/G	G/G	C/T
17	B.Y	99.3	8.7	0.09	G/G	G/G	C/C
18	Z.H.E	197.7	8.7	0.34	G/G	G/G	C/T
19	M.A.Y	111.9	5.6	0.26	G/G	G/G	C/C
20	V.G	131.2	17.5	0.09	G/G	G/G	C/C
21	H.Y	103.1	12.7	0.09	G/G	G/G	C/T
22	Y.T	180.5	10.3	0.09	G/G	G/G	C/C
23	Z.T	79.5	9.5	0.09	G/G	G/G	C/T
24	A.M	92	9.3	0.09	G/G	G/G	C/C
25	S.Y	184.8	17.5	0.09	G/G	G/G	T/T
26	H.H	116.3	10.7	0.09	G/G	G/G	C/T
27	A.Ö	106.4	8.3	0.09	G/A	G/A	C/C
28	M.C.K	203	5.8	0.09	G/G	G/G	T/T
29	B.E	353.9	20.1	0.11	G/G	G/G	C/C
30	C.A.C	189.3	3	0.09	G/G	G/A	T/T

Kontrol I Grubu

Adı-Soyadı	Yaş	Cinsiyet	PT (sn)	PTT (sn)	INR	Faktör V (%u/dl)	Faktör VII (%u/dl)	Faktör VIII (%u/dl)	Faktör IX (%u/dl)
M.B	16	E	15.7	36.6	1.09	86.9	123	79.1	210
K.E.A	14.5	E	19.9	44	1.43	175	90.3	101.4	102
S.T	13.5	K	16.4	45.2	1.15	83.4	94.7	135	73
İ.D	14.5	E	19.5	38.1	1.4	34.3	84.9	70.8	69.4
K.B	14	K	16.5	40.8	1.16	77.1	109	72	75.9
İ.E.D	12	E	18.7	38.1	1.58	47.1	82.3	86.3	81
E.Ü	9.5	E	15.3	41.6	1.06	125	146	76.4	59.7
Y.K	5	E	14.2	32.7	0.98	95.6	178	125	109
S.B	13	K	12.7	36.6	1.09	80.5	123	79.1	210
S.S.	13.9	K	14.9	49	1.13	159	90.3	101.4	102
Ö.I	14	K	16.4	45.2	1.15	83.4	94.7	135	78
İ.S	15.2	K	15.5	36.1	1.4	43	84.9	70.8	69.4
Y.K	16.4	E	16.5	40.8	1.16	68.1	105	82	78.1
S.B	17.7	E	15.7	36.4	1.38	54	80.3	78	80.4
Ş.E	5	E	14.3	40.6	1.06	120	156	70.6	61.5
G.D	15	K	13.2	282.7	0.98	90.3	158	115	106

Kontrol I Grubu

Adı-Soyadı	vWF (%u/dl)	Fibrinojen (mg/dl)	D-dimer	AT III (u/dl)	APCR (u/dl)	Protein C (u/dl)	Protein S (u/dl)	sEPCR (ng/ml)	Homosistein	Lipoprotein a
M.B	95.1	254	85	89.9	5.96	93.8	54.5	108.7	4	0.09
K.E.A	65.5	175	117	101	6.37	144	36.4	76.5	6.5	0.09
S.T	78.8	343	85	101	4.86	84.8	56.7	107.3	8.4	0.09
İ.D	94.4	261	85	111	4.88	69.9	45.4	108.3	10.6	0.09
K.B	33.4	242	85	102	4.63	96	39.1	64.7	11.3	0.09
İ.E.D	107	244	149	121	3.97	67.3	77.8	146.5	5.6	0.09
E.Ü	90.1	178	85	110	5.01	58.2	56.7	80.6	7.5	0.09
Y.K	107	368	135	123	3.81	118	84.1	43	4.5	0.09
S.B	92.1	258	95	89.9	6.37	93.8	58.7	48	4	0.09
S.S.	65.5	179	135	101	4.86	144	36.4	53	6.5	0.09
Ö.I	78.8	383	130	112	4.88	94.6	56.7	39	8.4	0.09
İ.S	96.4	161	85	98	4.63	69.9	44.4	194	10.6	0.09
Y.K	38.3	232	85	102	3.97	90	43.2	44	13.2	0.09
S.B	112	324	85	123	5.01	65.3	77.8	60	5.6	0.09
Ş.E	98.1	170	120	110	3.81	62.2	58.47	160	4.2	0.09
G.D	110	268	95	138	2.8	120	80.2	62	6.5	0.9

Kontrol II Grubu

No	Adı-Soyadı	Yaş	Cinsiyet	Faktör V Leiden	Protrombin 20210	MTHFR
1	H.A	2	K	G/G	G/G	C/T
2	B.Y	6	E	G/G	G/G	C/C
3	A.A.	4	E	G/G	G/G	C/T
4	S.Y	10	K	G/A	G/G	T/T
5	İ.O	5	E	G/G	G/G	C/C
6	K.Y	2	K	G/G	G/G	C/T
7	Z.U	8	K	G/G	G/G	C/C
8	B.K	9.5	E	G/G	G/G	C/C
9	S.Ç	5	K	G/G	G/G	T/T
10	H.B	12	E	G/G	G/G	C/C
11	K.E.Ç	6	E	G/G	G/G	C/C
12	H.L	4	K	G/G	G/G	C/C
13	S.Ç	2	K	G/G	G/G	C/T
14	E.Ç	2	K	G/G	G/G	C/C
15	S.M	1	K	G/G	G/G	C/T
16	E.Ö	8	K	G/G	G/G	C/C