

137911

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT ve KARACİĞER SİROZUNDA
PORTAL VEN TROMBOZU SIKLIĞI, AT-III, PROTEİN S,
PROTEİN C, FAKTÖR II, FAKTÖR VII SEVİYELERİ ve
PLATELET AGREGASYON FONKSİYONU
KARŞILAŞTIRILMASI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİMSEL ARAŞTIRMA MERKEZİ

Dr. Firdevs TOPAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Mehmet ŞENCAN

SİVAS-2003



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Kılavuzu' na göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Ferhan CANDAN

ÜYE : Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN

ÜYE : Doç. Dr. Mehmet ŞENCAN

ÜYE : Doç. Dr. İbrahim AKKURT

ÜYE : Yard. Doç. Dr. Serhat İÇAĞISIOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

05 / 05 / 2003

DEKAN

Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ

R. Eğilmez

İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	v
Tablolar.....	vi
Şekiller.....	vii
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
II.1 Kronik Viral Hepatitler.....	3
II.2 Karaciğer Sirozu.....	6
II.3 Faktör II.....	10
II.4 Faktör VII.....	11
II.5 Anti Trombin III.....	13
II.6 Protein C-S Sistemi.....	15
II.7 Trombositler.....	17
II.7.1 Trombositlerin Yapısı.....	17
II.7.2 Trombositlerin Fonksiyonları.....	18
II.7.2.1. Trombosit Adezyomu.....	19
II.7.2.2. Trombosit Salınım Reaksiyonu.....	19
II.7.2.3. Trombosit Agregasyonu.....	20
II.8 Portal venöz Sistem.....	21
II.8.1 Portal Ven Trombozu.....	21
II.8.2 PVT'da Karaciğer Hastalıklarının Rolü.....	23
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
IV. BULGULAR.....	27
V. TARTIŞMA.....	40
VI. SONUÇLAR.....	47
VII.KAYNAKLAR.....	48

ÖZET

Çeşitli nedenlerle meydana gelen karaciğer sirozu sık olarak görülmektedir. Akut ve kronik karaciğer parankim hasarları hemostaz basamakalarını oluşturan elemanlardan trombositler ve pıhtılaşma mekanizmalarını etkilemektedir. Karaciğer sirozunda pıhtılaşmanın doğal inhibitörleri olan Protein C, Protein S ve Antitrombin III düzeyleri azalmaktadır.

Bu çalışmada 25 kronik hepatitli ve 27 karaciğer sirozlu hastada Faktör II, Faktör VII, Protein C, Protein S, Antitrombin III düzeyleri ve trombosit agregasyon fonksiyonu bakıldı. Faktör II, Faktör VII, Protein C, Protein S, Antitrombin III düzeyleri karaciğer sirozu bulunan hastalarda kronik hepatitli hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ADP, Epinefrin, Kollajen uyarılmış trombosit agregasyon fonksiyonu karaciğer sirozunda, kronik hepatitli hastalara göre anlamlı olarak bozulmuş bulundu. karaciğer sirozlu iki hastada portal ven trombozu saptandı.

Sonuç olarak karaciğer sirozunda hemostatik işlevlerde bozulma olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda tromboz veya kanama gibi hemostatik bozukluklar sık olarak görülmektedir.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a common disease seen due to several reasons. Acute and chronic liver parenchymal disorders affect platelet and coagulation mechanisms which constitute the steps in haemostasis. Protein C, protein S and Antithrombin III levels which are one of the natural inhibitors of coagulation are decreased in liver cirrhosis.

Factor II, Factor VII, Protein C, Protein S, Antithrombin III and platelet aggregation functions were investigated in 25 patients with chronic hepatitis and in 27 patients with liver cirrhosis in this study. Factor II, Factor VII, Protein C, Protein S, Antithrombin III levels were decreased significantly in patients with liver cirrhosis when compared with the patients with chronic hepatitis. Platelet aggregation function induced by ADP, Epinefrin and collagen were significantly more decreased in patients with patients, with liver cirrhosis when compared with chronic hepatitis patients. Portal vein thrombosis was observed in two patients.

As a result haemostatic functions are destroyed in patients with liver cirrhosis. For this reason complications like thrombosis and bleeding are commonly seen in these patients.

SİMGE ve KISALTMALAR

\bar{x}	=Ortalama
SEM	=Standart Hata
ALT	=Alanin Aminotransferaz
AST	=Aspartat Aminotransferaz
AT-III	=Anti Trombin III
Arg	=Arjinin
GM-CSF	=Granülosit Monosit Coloni Stimulating Faktör
HBV	=Hepatit B Virüsü
HbsAg	=Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV	=Hepatit C Virüsü
HDV	=Hepatit D Virüsü
HCC	=Hepatocellüler Ca
HIV	=Human İmmun Deficiency Virus
MHC	=Major Histocompatibilite Antijeni
PVT	=Portal Ven Trombozu
PT	=Protrombin Zamanı
PTT	=Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RDUS	=Renkli Doppler Ultrasonografi
Thr	=Threonin
TTV	=Transfusion Transmitted Virüs
VWF	=Von Willebrand Faktör

TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo II.1 Kronik hepatit etkenleri Akarca (1)'dan alınmıştır.....	3
Tablo II.2 Kronik hepatit sınıflaması Ökten ve ark. (8)'dan alınmıştır.....	4
Tablo II.3 Türkiye'de kronik hepatit ve sirozun etyolojisi Ökten ve ark. (8)'dan alınmıştır.....	4
Tablo II.4 Karaciğer sirozunun etyolojisi Ökten (24)'den alınmıştır	7
Tablo II.5 Child-pugh sınıflaması Ökten ve ark. (8)'dan alınmıştır.....	9
Tablo II.6 Erişkinlerde PVT nedenleri Karasu ve ark. (85)'den alınmıştır	22
Tablo IV.1 Karaciğer Sirozu ve Kronik Hepatit Hasta Grubunun AT-III, Proten C ve Protein S düzeyleri.....	27
Tablo IV.2 Karaciğer sirozu ve kronik hepatit hasta grubunun ADP, Kollajen ve epinefrin ile agregasyon sonuçları, trombosit sayıları ve PT süreleri.....	27
Tablo IV.3 Karaciğer sirozu ve kronik hepatit hasta grubunun ALT, AST, total bilirubin ve albumin düzeyleri.....	28
Tablo IV.4 Karaciğer sirozu ve kronik hepatit hasta grubunun faktör II ve Faktör VII düzeyleri.....	28
Tablo IV.5 Karaciğer Sirozu Grubu Sonuçlarının Child Sınıflamasına Göre Dağılımının Karşılaştırılması	35

ŞEKİLLER

	Sayfa
	No
Şekil II.1 Pıhtılaşma Mekanizmaları Hoffbrand ve ark. (48)'den alınmıştır	12
Şekil IV.1 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun AT-III düzeyleri	28
Şekil IV.2 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun protein C düzeyleri	29
Şekil IV.3 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun protein S düzeyleri	29
Şekil IV.4 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunda ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunun düzeyleri.....	30
Şekil IV.5 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunda Kollegen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunun düzeyleri.....	30
Şekil IV.6 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunda Epinefrin ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunun düzeyleri.....	31
Şekil IV.7 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun PT düzeyleri	31
Şekil IV.8 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun trombosit sayıları.....	32
Şekil IV.9 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun ALT düzeyleri.....	32
Şekil IV.10 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun AST düzeyleri.....	33
Şekil IV.11 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun T. bilirubin düzeyleri.....	33
Şekil IV.12 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun albumin düzeyleri.....	34
Şekil IV.13 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun faktör II düzeyleri.....	34
Şekil IV.14 K.C. siroz ve Kr. Hepatit grubunun faktör VII düzeyleri.....	35
Şekil IV.15 Child B ve Child C grubunun AT-III düzeyleri.....	36
Şekil IV.16 Child B ve Child C grubunun protein C düzeyleri.....	36
Şekil IV.17 Child B ve Child C grubunun protein S düzeyleri.....	37
Şekil IV.18 Child B ve Child C grubunda ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyon düzeyleri.....	37
Şekil IV.19 Child B ve Child C grubunda kollegen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyon düzeyleri.....	38
Şekil IV.20 Child B ve Child C grubunda epinefrin ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyon düzeyleri.....	38
Şekil IV.21 Child B ve Child C grubunun faktör II düzeyleri.....	39
Şekil IV.22 Child B ve Child C grubunun faktör VII düzeyleri.....	39

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Ülkemizde kronik hepatitlerin ve karaciğer sirozunun önemli bir nedenini viral hepatitler oluşturmaktadır. Türkiye'nin batı bölgesinde toplumun % 4'ü, doğu bölgesinde ise % 7'si hepatit B virüsü (HBV) ile enfektedir. Ülke genelinde % 5 oranında HBV taşıyıcılığı olduğu sanılmaktadır. Hastalık erken yaşta alındığında kronikleşme oranı yüksektir. Tesadüfen hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği tespit edilen hastaların % 40 kadarında transaminazların yüksek olduğu görülmektedir. Bu kişilerin daha ileri tetkiklerinde, % 22'sinde kronik hepatit, % 4'ünde siroz, %0.4'ünde karaciğer kanseri tespit edilmektedir. Hepatit C virüsü (HCV) ile infekte olan kişilerin % 70-80'inde kronik enfeksiyon gelişir. Hastalık tanısı konulduğunda, hastaların % 41'inde kronik hepatit, % 20'inde siroz saptanır (1). Hepatositlerde bir takım pıhtılaşma faktörlerinin sentezi gerçekleşir. O yüzden kanda bu faktörlerin ölçümü karaciğer hastalığının tanı ve takibinde kanıtlanmış ek bir değere sahiptir (2). Akut ve kronik karaciğer parankim hasarları hemostazın tümünü etkiler. Hemostazı oluşturan elemanlardan hem trombositler hem de pıhtılaşma olayı karaciğer hastalarında (siroz, hepatit ve malignite) önemli derecede etkilenir (3). Karaciğer hastalarındaki kan koagülasyon anormallikleri koagülasyon faktörlerinin azalmış sentezine ve bunların artmış kullanımına bağlıdır. Bununda nedeni intravasküler koagülasyon ve artmış fibrinolitik aktivitedir. Protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) gibi kan pıhtılaşma testlerinin karaciğer hastalığı tanısında ek bir rolü olduğu kabul edilmektedir. Karaciğer parankim hücreleri pıhtılaşma faktörlerinin sentezlendiği yerdir. Bu nedenle karaciğer hastalığında pıhtılaşma faktörlerinin sentezi azalır ve kanama eğilimi ortaya çıkar (2,3).

Karaciğer hastalarında trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları da ortaya çıkabilir. Sirozda trombosit fonksiyon anormallikleri hemostatik defekte katkıda bulunur. Trombositler sirozlu hastalarda aktive değildir ve defektif

agregasyon büyük ihtimalle transmembran olarak yolları uyaran mediatörlerin değişmesine bağlıdır (4).

Portal ven trombozu (PVT) hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülen ve çok çeşitli sebeplerle oluşan nadir bir durumdur. Yetişkinlerde en önemli PVT nedeni olarak karaciğer sirozu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda PVT vakalarının % 24-32'sinde karaciğer sirozu tespit edilmiştir. Karaciğer sirozlu hastalarda PVT sıklığı ise % 0,6-21 arasında değişmektedir (5,6). Karaciğer aynı zamanda Antitrombin(AT)-III protein C ve protein S gibi pıhtılaşmanın doğal inhibitörlerinin sentez yeridir (7). Karaciğer hastalığında yukarıda sayılan tüm hemostatik kusurlar bir arada işleyebilir. Bu nedenle sonucu belirleyen faktör, en çok bozulan hemostatik işlevdir. Örneğin pıhtılaşma faktörlerinin sentezi belirgin derecede etkilenmişse kanama diyatezi, buna karşın protein C, protein S ve AT-III yapımı daha çok bozulmuşsa tromboz ortaya çıkacaktır (3).

Bu çalışmada kronik hepatit ve karaciğer sirozu tanısı ile başvuran hastalarda PVT sıklığı ve bu hastalarda AT-III, Protein S, Protein C, Faktör II, Faktör VII düzeyleri ve trombosit agregasyon fonksiyonu araştırılarak, aralarında ne tür bir ilişki olduğu ortaya konulmaya çalışıldı.

II. GENEL BİLGİLER

II.1 Kronik Viral Hepatitler

Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin (fibrozis olsun veya olmasın) altı aydan daha fazla devam ettiği durumlara kronik hepatit denir (1).

Hepatotropik virüslerin yaptığı kronik hepatitlere kronik viral hepatit denir. HBV, HCV ve Delta virüsünün (HDV) kronik hepatit yaptığı bilinmektedir. Son yıllarda saptanmış olan Hepatit G virüsü ve transfusion transmittet virüsünün (TTV) kronik hepatit yapmadığı kabul edilmektedir. Hepatit A virüsü ve Hepatit E virüsü akut hepatit yaparlar, kronik hepatite neden olmazlar. Başlıca kronik hepatit etkenleri tablo II.1'de verilmiştir (1).

Tablo II.1 Kronik Hepatit Etkenleri Akarca (1)'dan alınmıştır

1. Kronik viral hepatitler
 - Kronik B hepatiti
 - Kronik D (delta) hepatiti
 - Kronik C hepatiti
 - Kronik viral hepatit (tipi belirlenemeyen)
 2. Otoimmün hepatitler
 3. Kronik ilaca bağlı hepatitler
 4. Genetik temelli kronik hepatitler
 - Wilson hastalığı
 - Alfa1-antitripsin eksikliği
 5. Kriptojenik hepatit
 6. Alkolik hepatit
 7. Alkol dışı steatohepatit
-

Ülkemizin batı bölgelerinde toplumun %4, doğu bölgelerinde %7'si HBV ile infektidir. Ülke genelinde %5 oranında HBV taşıyıcılığı olduğu sanılmaktadır. Hastalık erken yaşlarda alındığında kronikleşme oranı yüksektir. Yenidoğan döneminde %90, 5 yaşa kadar %50 erişkin çağda %2 oranında kronikleşir. HCV infeksiyonu ülkemizde %1 civarında bulunmaktadır. Virüs alındığında %70 oranında kalıcı infeksiyon yapar. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında HDV infeksiyon oranı %1'in altındadır. Kronik B hepatitinde bu oran %6, HBV sirozunda %20 civarındadır (1).

Kronik hepatitler, kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı kronik hepatit veya kriptojenik (sebebi bilinmeyen) kronik hepatit olmak üzere 4 ana gruba ayrılabilir. Kronik hepatitlerin sınıflaması tablo II.2'de gösterilmiştir (8),

TabloII.2 Kronik Hepatit Sınıflaması Ökten ve ark. (8)'dan alınmıştır

1. Kronik Viral Hepatit

- Kronik B hepatiti (HBV)
- Kronik D hepatiti (HDV)
- Kronik C hepatiti (HCV)

2. Otoimmün Hepatit

- Tip 1 otoimmün hepatit (ANA, SMA pozitif)
- Tip 2 otoimmün hepatit (LKM1 pozitif)
- Tip 3 otoimmün hepatit (Anti-SLA pozitif)

3. İlaça Bağlı Kronik Hepatit

4. Kriptojenik Kronik Hepatit

Kronik hepatitli hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %86'sında viral hepatit tespit edilmiş, bunların %46'sında HBV, %4.5'inde HBV+HDV, %35'inde HCV infeksiyonu gözlenmiştir. Kronik viral hepatit sık, yaygın bir hastalık olması ve siroz, hepatoselüler karsinoma gibi ciddi sonuçlar olması nedeniyle bütün dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye'de kronik hepatit ve sirozda etyolojik dağılım tablo II.3'de verilmiştir (8).

TabloII.3 Türkiye'de Kronik Hepatit ve Sirozun Etiyolojisi Ökten ve ark. (8)'dan alınmıştır

	KRONİK HEPATİT	SİROZ
Viral (B,C,D)	%86.0	%60
HBV	%46.5	
HBV+HDV	%4.5	
HCV	%35.0	
Otoimmün	%2.0	
İlaça bağlı	%0.2	
Alkol	-	%11
Diğer	%3	%9
Kriptojenik	%9	%20

Kronik B hepatitli hastaların %70'i asemptomatik olup tesdüfen HBsAg taramaları veya başka nedenlerle incelenirken karaciğer transaminazlarındaki yükseklik nedeni ile tespit edilmektedir. Kronik B hepatiti erkeklerde kadınlara göre 3 misli daha fazla görölür. Kronik C hepatitli hastaların %90'ndan fazlasının asemptomatik olduğu görölmemektedir (1). Kronik viral infeksiyonunun doğal seyri, hasta ve virüse ilişkin çeşitli özelliklerin belirlediği, önceden belirlenmesi güç bir süreçtir ve bu hastalar asemptomatik taşıyıcılıktan hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir hastalık spektrumu içinde yer alabilir (9). Kronik HBV infeksiyonunun "sağlıklı taşıyıcılık" şeklinde devam ettiği olgularda yılda %2-11 oranında HBsAg negatifleşmesi gözlenebilir (10,11). Kronik hepatit bulguları ile seyreden olgular ise karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilir. Kronik hepatitten siroza giden süreci önceden belirlemek olanaksızdır. Yapılmış olan iki prospektif çalışmada yıllık siroz gelişme oranı HBeAg pozitif hastalarda %2.4 -12, Anti-HBe pozitif hastalarda yılda %1-1.3 olarak hesaplanmıştır (12,13). Karaciğer sirozu gelişmesinden sonra dekompanasyon ihtimali her yıl için %3,8-9.5 arasında bildirilmektedir (14,15). Hepatoselüler karsinoma riski siroz dışı hastalık tabloları için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Karaciğer sirozu gelişmiş olması hepatosellüler karsinoma (HCC) riskini artıran bir faktördür ve yıllık HCC gelişme ihtimali %2-4 arasında bildirilmektedir (16).

HBV infeksiyonunun doğal seyri, immunosupressif tedavi, alkol kullanımı gibi faktörler veya pre-core mutasyonuna bağlı olarak değişikliğe uğrayabilir (17). Bütün bunların dışında hastalığın seyrini etkileyen en önemli faktör delta superinfeksiyonunun gelişmesidir. Delta superinfeksiyonundan sonra hastalığın aktivitesinde artış görölmemekte ve siroz gelişimi oldukça kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Hastaların 6-96 ay izlendiği bir prospektif çalışmada olguların %69'unda alanin transaminaz (ALT) aktivitesinde anlamlı artış gözlenmiş ve yıllık siroz gelişme oranı %10 olarak bulunmuştur (18). Bir diğer çalışmada ise kronik hepatit bulguları ile izlenmekteyken delta superieneksiyonu gelişen hastaların iki yıllık takibinde %15 oranında siroz gelişimi saptanmıştır (19).

Çoğu hepatit C infeksiyonu, primer infeksiyon genellikle sessiz olduğundan kronik fazda tanınır. Kronik süreçte uzun yıllar boyunca bazı hastalar asemptomatik olabildiğinden, henüz karaciğer hastalığın kompanse evresinde ve herhangi bir

biokimyasal anormallik gözlenmez iken hastalığın doğal seyri en iyi histolojik değişimlerle değerlendirilebilir. Karaciğerde fibrozis gelişimi ve fibrozisin progresyonu en iyi ölçüdür. Fibrozis progresyonunun ve klinik seyrin primer infeksiyon sırasındaki yaş, cinsiyet, alkol alımı, immunsupresyon varlığı, human immündeficiency virüs (HIV) veya HBV koinfeksiyonu, Majör histocompatibilite antijeni (MHC) tip II allelleri, hemokromatozis geni heterozigotluğu gibi faktörlerinden etkilenebileceğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (20). Kompanse siroza gidiş, ilk tanı anında karaciğerde ciddi histolojik değişiklikleri olan hastalarda yıllık %10 iken, ılımlı histolojik değişiklikleri olanlarda %1 oranındadır (21). Dekompansasyona gidiş 30 yaşında tanı almış olanlarda 25 yıl, 60 yaşında tanı almış olanlarda 15 yıldır. HCC gelişimi için ise bu oranlar sırasıyla 29 ve 18 yıl olarak verilmiştir. Kliniklere anormal ALT ile başvuranlarda progresyon hızı daha yüksek olarak dikkati çekmektedir. Üç-beş yıl içinde dekompanseasyon (%11-21), HCC'ye progres (%3-6) bildirilmiştir (22). Histolojik olarak daha ılımlı kronik hepatit C'de (anormal veya normal ALT) siroz ve komplikasyonlarına gidiş hızına ölçmek daha güçtür. Ancak kronik persistan hepatit histolojisi olan olgularda siroz 10 yıllık takipte sadece %0-10 oranında ortaya çıkmaktadır. Kompanse siroz aşamasında gelmiş olguların progresyonları incelendiğinde 384 hastanın ortalama 5 yıllık izlem sonunda dekompanseasyon riski %18, HCC gelişim riski %7 ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski %9 olarak bildirilmiştir (23).

II.2 Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffuz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı (örnek: konjenital hepatik fibroz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte, hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, öldürücü bir hastalıktır (7).

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (24).

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde, 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin % 60, alkolün %11, alkol + viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer sirozlar, konjesyon, toksik maddeler, metabolik nedenler v.b.) % 9 oranında rol oynadığı belirlenmiştir. Olguların yaklaşık % 16'sında ise bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden, HBV'un katkısı % 42.6, HCV'nun katkısı % 34.5 ve HDV'nin katkısı ise % 15.7 bulunmuştur. Sonuç olarak ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler, özellikle HBV ve HCV ile alkolün önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir. Karaciğer sirozunun etyolojisinde rol oynayan nedenler tablo II.4'de gösterilmiştir (24).

Tablo II.4 Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi Ökten (24)'den alınmıştır

Viral hepatitler (Tip B, C, D)

Alkol

Kolestaz (intra ve ekstrahepatik)

Konjestiyon (konstrktif perikardit)

Metabolik (Hemokromatoz, Alfa I-AT eks.)

Otoimmün hastalıklar (Otoimmün hepatit)

Toksik madde ve ilaçlar (amiodarone, Metotreksat)

Diğer nedenler (İntestinal bypas)

Kriptojenik (Sebebi bilinmeyen)

Patolojide değişik ve farklı etyolojik nedenlerin başlattığı olaylar zinciri, belirli bir dönemde aynı morfolojik yapı, yani karaciğer sirozu ile sonuçlanır. Bu karaciğerin küçülmesi, sertleşmesi ve nodüler bir yapıya dönüşmesi demektir. Morfolojik olarak 3 tip siroz bilinmektedir. 1. Mikronodüler siroz; genellikle 1 cm'den küçük ve homojen rejenerasyon nodülleri ile karakterizedir. Örnek olarak alkolik karaciğer sirozu verilebilir. 2. Makronodüler siroz; 1 cm'den büyük ve homojen rejenerasyon nodülleri içerir. Örnek olarak posthepatitik siroz verilebilir. 3. Mikstnodüler siroz; mikro ve makro nodülleri içerir.

Mikronodüler sirozda rejenerasyon makro ve mikstnodüler bir görünümle sonuçlanabilir. Alkolün rejenerasyonu inhibe ettiği bilindiğinden, alkol bırakıldığında, mikstnodüler bir görünümle karşılaşmak mümkün olabilir (8).

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere altı ayrı histopatolojik değişiklik görülebilir. Etiyolojik etkene bağlı olarak oluşan nekrozu

fibrozis izler. Hemokromatozda, demir portal ve periportal fibroz dokuda, alkolik sirozda ise, fibrozis özellikle santral bölgelerde (zon 3'de) belirgindir (8).

Normal karaciğerde, tip IV kollajen, laminin, heparin sülfat, proteoglikan ve fibronektin içeren bir bağ dokusu vardır. Bunlar bazal membranda bulunur. Karaciğer lezyonu sonucu, ekstraselüler matriksde (tip I ve III kollajen) ve proteoglikanlar, fibronektin, hyaluronik asid ile diğer matriks glikokonjugatlarında artma söz konusudur. Fibroz dokunun oluşumunda, ekstraselüler matriksin yapımında artma ve yıkımında azalma vardır. Her iki olay da oldukça kompleks bir olaydır. Erken fibrozis reversibl olabilir, çapraz bağlanmış kollajen doku ve rejenerasyon nodülleri içeren siroz ise irreversibldir. Hepatik stellate cell, liposit, perisit, ito hücreleri denilen ve Disse mesafesinde hepatositin sinüsoidal yüzeyi ve endotel hücreleri arasında yer alan bu hücreler fibrogenezisle ilgili başlıca hücrelerdir. Karaciğer lezyonu sonucu bu hücreler aktif hale döner. Tetikleyici faktör iyi anlaşılamamıştır. Aktif hücreler düz kas nitelikleri gösterir. Endotelin bu hücrelerde yapılır ve reversibl hücre kontraksiyonlarını uyarabilir. Fibröz doku oluşumunda ikinci önemli faktör matriks proteinlerinin yıkımıdır. Bu metalloproteinazlar denilen bir grup enzimle sağlamır. Kollajenazlar interstisyel kollajenleri (TipI,II ve III) parçalar. Jelatinazlar, bazal membranlardaki kollajen ve jelatinleri etkiler. Stromelizinler ise proteoglikanlar, laminin, jelatinler ve fibronektinleri parçalar. Bu enzimler başlıca Kupffer hücreleri ve hepatik stellate hücrelerde yapılırlar. Sonuçta, perisinüsoidal fibrozis oluşur ve hepatositler ile kan arasındaki metabolik değişimler olamaz. Buna sinüsoidlerin kapillerizasyonu da denir. Özetle, sirozun temel morfolojik bulguları olan fibrozis, rejenerasyon nodülleri ve sinüsoidlerin kapillerizasyonu gibi irreversibil olaylar sonucu, karaciğer içi vasküler yapı distorsiyona uğrar ve sonuçta portal hipertansiyon oluşur (8).

Sirozlu hastaların pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması, trombosit fonksiyon bozulması gibi hemostatik disfonksiyonlar ile komplike oldukları gözlenmiştir. Protrombin zamanı uzamış olan sirotik hastaların karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olan faktör VII düzeyinin düştüğü bilinmektedir (25). Yine bir başka çalışmada da karaciğer hastalarında pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemde zayıflama ile birlikte azalmış trombosit sayısı ve fonksiyonu sonucu koagülopati oluştuğu bildirilmiştir (25). Protein C, Protein S ve AT-III gibi koagülasyon

inhibitörlerinin eksikliği venöz tromboza artmış eğilim ile birlikte ve portal ven trombozu olan birkaç hastada bildirilmiştir. Parankimal karaciğer bozukluğu olan hastalarda hepatoselüler fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak koagülasyon proteinlerinin ve inhibitörlerinin sentezi azalmıştır (26).

Sirozun kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönemi vardır, sinsi seyirli bir hastalık olması nedeni ile vakaların ancak %25-30'u kompanse dönemde tanınır. Kompense dönem aylar veya yıllarca devam edebilir. Karaciğer sirozunun hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olmak üzere iki ana grup bulgusu söz konusudur. Başlıca hepatoselüler yetersizlik bulguları arteriyel örümcek, telanjiektazi, Dupuytren kontraktürü, çomak parmak, tırnak değişiklikleri, palmar eritem, jinekomasti, karaciğer dili, ikter, subikter, gonadal atrofidir. Başlıca portal ven hipertansiyon bulguları ise splenomegali, portal tipte kolleteral dolaşım ve asittir (8).

Karaciğer sirozu ciddi ve öldürücü bir hastalıktır. Prognozun saptanmasında etiyoloji alkol alınması, teşhis ve tedavinin zamani ve şekli önemli rol oynayabilir. Hastada kas erimesi, ikterin sebat etmesi, uzun protrombin zamanı, refrakter asit, özofago-gastrik varis kanaması, hepatik ensefalopati ve serum albumin değerinin 2.5 gr/dl'nin altında bulunması kötü prognoz işaretleridir. Asit, ikter ve hepatik ensefalopatiden herhangi birinin bulunması dekompanse bulgusudur. Prognoz değerlendirilmesinde Child-Pugh sınıflandırılmasından yararlanır (8). Tablo II. 5'de Child-Pugh sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo II.5 Child-Pugh Sınıflaması Ökten ve ark. (8)'dan alınmıştır

	Skorlama		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Hafif	İleri
Asit	Yok	Orta	İleri
T.bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
S. albumin(g/dl)	>3.5	2.8-3.4	<2.8
Protrombin zamanı			
Uzaması (sn)	1-4	4-6	>6

Child A: skor 5-7, Child B: skor 7-9, Child C: skor >9

Karaciğer sirozunun başlıca komplikasyonları, özofago-gastrik varis kanaması, hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendromdur. Ayrıca nadir olarak hepatopulmoner sendroma ve portopulmoner hipertansiyona rastlanabilir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada

karaciğer sirozlu hastalarda en sık komplikasyon olarak özefago-gastrik varis kanaması ve ikinci sıklıkla hepatik ensefalopati bildirilmiştir (27,28).

II.3 Faktör II (Protrombin)

Protrombin molekül ağırlığı 72000 Dalton olan ve tek bir polipeptit zincirinden oluşan bir plazma glukoproteinidir. Bu protein, koagülasyon sisteminin son basamağında fibrinojenin fibrine çevrilmesinde rol oynar (29).

Protrombin yapısal olarak;

1. Gla taşıyan (gamma- karboksi glutamik asit) pro kısmı
2. Trombine dönüşen kısmı

olmak üzere ikiye ayrılır (30,31).

Pro kısmı 35000 molekül ağırlığında olup 274 aminoasitten meydana gelmiştir. Bu kısımda fonksiyonel olarak farklı, yapısal olarak birbirine benzeyen fragman1, ve fragman2 bölgesi vardır. Bu iki bölge birbirine çok benzer kringle yapısı taşırlar. Kringle yapısı 3'lü disülfid bağından oluşan alanlardır. 80 aminoasit bulunan bu alanlarda yapı dayanıklıdır. Bu alanların diğer proteinlerle etkileşimi gösterilmiştir. Örneğin, 2. kringle yapının protrombin kofaktörü olan faktör V'e bağlandığı ve doku plazminojen aktivatöründeki 2. kringle bu proteinin fibrine bağlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (32,33). Fragman1, protrombin molekülüne fosfolipidin bağlanmasından sorumlu bölgedir. 23000 molekül ağırlığındadır, ayrıca 10 Gla kalıntısı bu bölgede bulunur. K vitaminine bağımlı plazma proteinlerinin (F II, F VII, F IX, F X, Protein C, S) en önemli özelliği diğer proteinlerde nadir bulunan Gla kalıntıları içermeleridir. Bu kalıntı proteinlerin ön maddelerinde bulunan glutamik asitin karboksilasyonu sonucu oluşur, ve K vitamini gereksiminin gösterir (34,35). Protrombin gibi fragman1'inde kalsiyum bağladığı bunun yanı sıra diğer di ve trivalent katyonları da bağladığı gösterilmiştir (36).

FXa, protrombin Arg(274)-(275) Thr arasındaki peptid bağımlı hidroliz eder ve ürün olarak fragman1, fragman2 ve protrombin2 açığa çıkar. Protrombinin trombine dönüşen kısmına protrombin2 adı verilir, 308 aminoasitten meydana gelmiştir (37,38). Trombin kendiliğinden protrombin Arg(156)-serin(157) arasındaki bağdan böler ve fragman1, protrombin1 oluşur. Protrombin1, faktör Xa'nın substratıdır. Protrombin2, protrombin ile karşılaştırıldığında 13 aminoasit

daha kısadır; insan protrombininde Arg(323)-(324) ile arasındaki bağın ayrılması ile esteraz aktivitesi ile bilinen mezotrombinler oluşurlar (34). Alfa trombinle birlikte mezotrombinde protein C'yi aktive edebilme yeteneğindedir, ve prokoagulan fonksiyonlarda yer almaktadır (fibrinojen pıhtısı, faktör VIII aktivasyonu, trombosit aktivasyonu). Fragman1-2 trombin üretimi için bir markıdır, hiperkoagülibilite durumlarını izlemeye yararlıdır. Protrombin trombinin prekürsörüdür, bu proteinin ağır yetersizliklerinin bulunduğu görülmemiştir (3).

Faktör II eksikliği bir kanama hastalığıdır, iki farklı tipi mevcuttur.

- 1- Konjenital Faktör II eksikliği: Bu proteinin ağır yetersizlikleri görülmemiştir, çünkü yaşla bağdaşmaz. Konjenital Disprotrombinemi ise oldukça nadir görülen durum olup şu ana kadar çok az varyantları tanımlanmıştır.
- 2- Kazanılmış Faktör II eksikliği: Aşağıdaki durumlarda karşımıza çıkar.
 - Protrombin üretiminin durduğu yada ağır karaciğer hasarı
 - Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ilaçlarının kullanılması
 - Uzamış antibiyotik kullanımı
 - Besinlerin absorpsiyonunu engelleyen intestinal hastalıklar (3,39)

II.4 Faktör VII

Faktör VII, karaciğerde sentezlenen homolog proteinler grubunun üyesi eser bir plazma glikoproteinidir. Bu grubun bütün üyeleri sentez sonrası uğrayacakları değişiklik için (glutamik asitin gama karboksilasyonu) K vitamini ihtiyacı duyarlar. Bu grubun diğer üyeleri (Faktör IX, X ve Protrombin) prokoagulantlardır ve yapısal olarak da homologlardır (40). Antikoagulan özellikteki protein C ve S'de bu grubun üyelerindedirler.

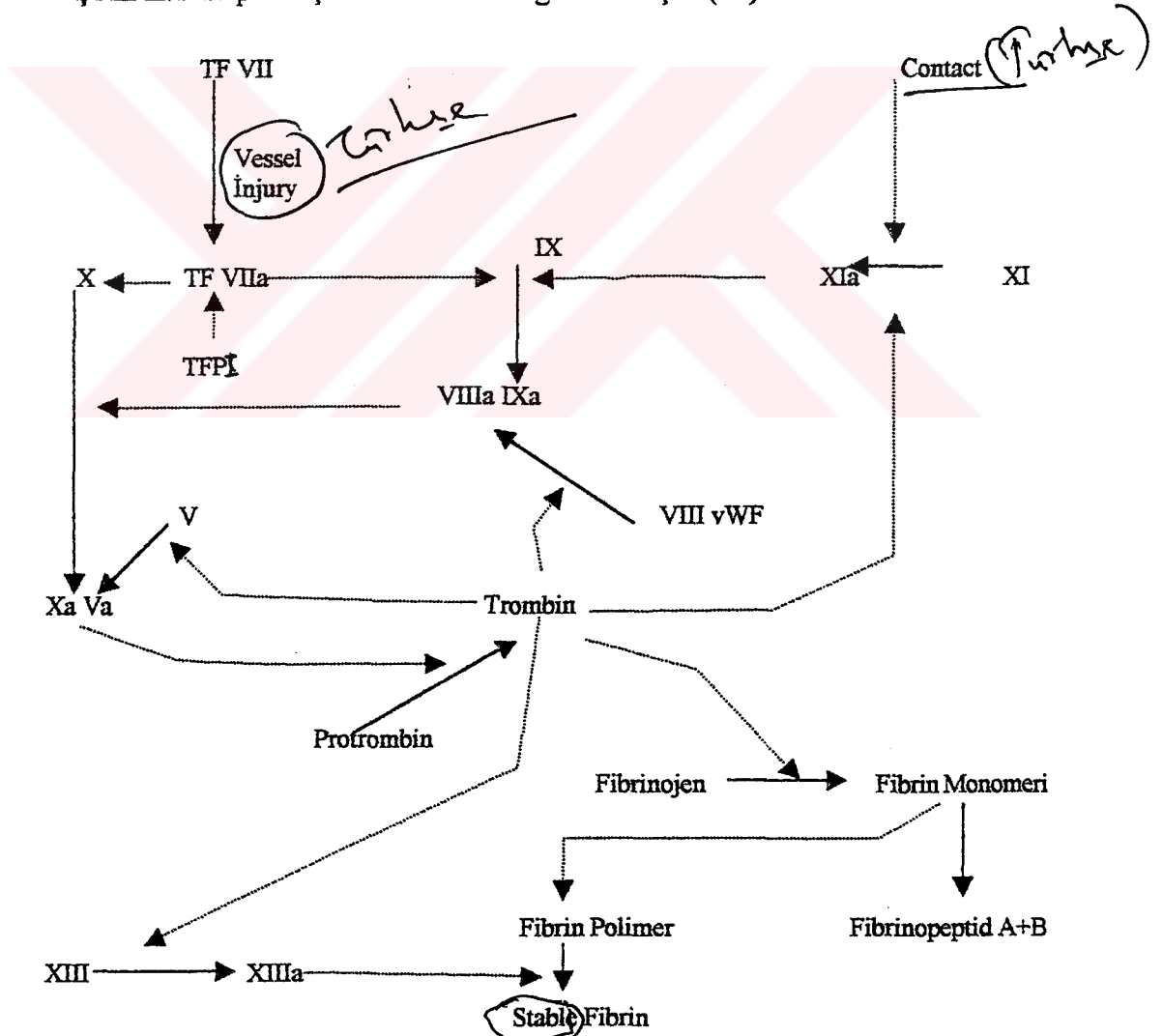
İnsan Faktör VII'nin tamamını dizilişi cDNA dizisince saptanır (41). Faktör VII geninin lokalizasyonu kromozom 13'ün uzun koluna yakındır (42). FaktörVII plazmada çok küçük miktarlarda bulunur. Radyoimmünassay ile normal seviyesi yaklaşık olarak 470 mg/Lt'dir (43).

406 aminoasitden oluşan tek zincir polipeptid (56000 molekül ağırlığında) Faktör Xa ile aktive edildiği zaman çift zincirli enzim formuna dönüşür (44). Faktör XIIa ve IXa da Faktör VII'yi invitro olarak aktive edebilirler. Faktör VII'nin çift zincirli formu doku faktörünün yokluğunda Faktör X'u yavaşça aktifler, fakat doku

faktörü varlığında çok daha etkindir (45). Doku faktörünün fonksiyonu Faktör VII'nin aktivasyonudur. Böylece Faktör VIIa oluşur, bu da bir proteazdır. İnaktif zimojen olan Faktör IX'u bir proteaz olan Faktör IXa'ya çevirir. Bu şekilde hem intrinsik yoldan hem de ekstrinsik yoldan Faktör IXa oluşur (3).

Genelde gebelik ve östrojen verilmesi gibi uyarılarla Faktör VII'nin artmasının yanı sıra, Faktör IX, X ve protrombinin de artması, bu faktörlerin olasılıkla Faktör VII'nin yükselmesi ile ilgili olarak geniş kapsamlı bir etkileşime girdikleri söylenebilir. Bundan başka bu faktörlerin yükselmesinin sinerjistik veya ilave etkileri hem ekstrinsik hem de intrinsik yolların her ikisinde, Faktör Xa yapımında artma ve sonuç olarak trombin yapımında artmayı başlatabilmektedir (46).

Şekil II.1'de pıhtılaşma mekanizması gösterilmiştir (47).



Şekil II.1 Pıhtılaşma Mekanizmaları Hoffbrand ve ark. (47)'dan alınmıştır

Faktör VII'nin invivo yarı ömrü çok kısadır, yaklaşık olarak 4-6 saattir (48). Faktör VIIa'nın yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (49).

Faktör VII'nin Faktör XIIa, IXa, IIa ve aynı zamanda VIIa ile aktive edilmesi ile, tek zincirli VII'nin zincir içi kırılması ile Faktör VIIa ortaya çıkar. Plazmadaki Faktör VIIa konsantrasyonu, Faktör VII konsantrasyonunun yaklaşık %1'i kadardır (50). Karaciğer parankim hücreleri pıhtılaşma faktörlerinin sentezlendiği yerdir. Parankim hücre hasarları sentezi bozulduğu gibi safra eksekresyonunun bozulması da bu olayı etkiler, çünkü yağda eriyen bir vitamin olan K vitamininin absorpsiyonu için bağırsağa safra akışı normal olmalıdır. Safra yolu tıkanmalarında bağırsağın safra akışı engellenir, bu nedenle K vitamininin emilimi bozulunca, sentezlenen K vitaminiyle ilgili faktörler fonksiyone hale gelemezler ve kanama diyatezi ortaya çıkar (Faktör II, VII, IX, X) (3). Sirozlu hastaların koagülasyon faktörleri sentezinin azalması, trombosit fonksiyonlarının bozulması ve hipefibrinoziz gibi hemostatik disfonksiyonlarla komplike oldukları gözlenmiştir. Protrombin zamanı uzamış olan sirotik hastaların karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olan Faktör VII düzeyinin düştüğü bilinmektedir. Bir başka çalışmada da rekombinat FacVIIa'nın sirozlu hastalarda protrombin zamanını artırdığı gösterilmiştir (25).

II.5 Anti-Trombin III

Pıhtılaşmanın fizyolojik inhibitörlerinden AT-III bir plazma proteini olup zamana bağımlı bir reaksiyonla serin proteazları inaktive eder. Bu yüzden sıklıkla progresif inhibitör olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 58000 Dalton olup bir α -2 glikoproteindir. Disülfür içermeyen tek polipeptid zinciri halinde olup %15 karbohidrat içerir (51). AT-III sentezi, kromozom 1q23-q25 üzerindeki genlere kodlanmıştır (52). Proteinin aminoasit dizilimi, ortaya konmuş olup diğer antiserin proteazlarla homoloji gösterir (53). AT-III karaciğerde sentez edilmektedir. Plazmada 140 mikrogram/ml düzeylerinde olup ektravasküler alanlarda da bulunmaktadır. Tavşanlarda yarı ömrü 42 saat olarak ölçülmüştür (54).

AT-III ile trombin arasındaki reaksiyonda AT-III'ün arginin kısmı trombinin aktif serin kısmına bağlanarak biomoleküler bir kompleks oluşturur. Bu da karaciğer hücresi tarafından dolaşımdan hızla temizlenir (55). Heparin AT-III'ün epsilon-lizin kısmına bağlanır. Bunun sonucunda enzim-inhibitör kompleksi oluşma hızı

muhtemelen enzim bağlayan kısmın konformasyonel değişikliği sonucunda artar. Böylece AT-III'ün inhibitör potansiyeli artmış olur (56). Bu durum da AT-III antikoagülan, heparin ise kofaktör olarak görev yapmaktadır. AT-III trombine ek olarak faktör-Xa'yı, Faktör IXa'yı, kallikreini ve serin aktif kısmı olan birçok enzimi inhibe etmektedir. Bu yüzden AT-III geniş spektrumlu bir antiproteaz olarak kabul edilebilir (57).

Venöz trombus yönünden değerlendirilen 45 yaş altındaki hastalarının yaklaşık %15'inde AT-III, protein C veya protein S'in hereditör eksikliği görülmektedir (58). Bunlar hemen hemen eşit oranlarda olup venöz trombozlu yaşlılarda daha nadirdir. İlk kez 1965 yılında tekrarlayan trombotik olayları olan Norveç'li bir ailede AT-III düzeyinin normalin %40-50'si düzeyinde bulunmasıyla tanımlanan AT-III eksikliği, nispeten sık görülen otozomal dominant geçişli bir bozuktur (59). Plazmada normal ve anormal AT-III bulunanların çoğu heterozigottur. Familial AT-III eksikliği olan hastaların %40'ında klinik bulgular kendiliğinden ortaya çıkarken, geriye kalan %60'ında bayanlarda hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, erkeklerde ise cerrahi veya travma gibi tetikleyici faktörlerin mevcut olduğunu görüyoruz. Etkilenmiş çocuklarda trombotik ataklar puberteden önce nadir olup tromboz riski ilerleyen yaş ile artış gösterir (60).

AT-III eksikliğinin genel popülasyonda insidansı 1/350 olup iki subtipi vardır. Tip I toplumda 1/5.000 oranında görülmektedir. Bunda biyolojik olarak normal proteaz inhibitör moleküllerinin azalmış sentezi söz konusudur (61). Bu sebepten dolayı AT-III'ün biyolojik ve immünolojik aktivitesi azalmıştır. Olayın moleküler temeli AT-III geninde bir segmentin delesyonu veya daha sık olarak tek baz yer değiştirme olayı sonucunda prematüre stop kodonu oluşturan küçük delesyonlardır (62).

AT-III eksikliği Tip II'de proteaz inhibitör molekülünde moleküler defekt vardır. Sentezlenen AT-III'ün immünolojik aktivitesi normal iken, biyolojik aktivitesinin çok düşük olduğunu görülmektedir (58).

Birçok patofizyolojik durumda AT-III'ün kan düzeyi düşmektedir. Karaciğer hastalığı olanlarda ve özellikle sirozda azalmış protein sentezine bağlı olarak AT-III düzeyi düşüktür (63). Nefrotik sendromda özellikle üriner atılım artışı sonucunda AT-III düzeyi düşer (64).

AT-III eksikliğinde gelişen trombozun tedavisinde heparin kullanımı oldukça başarılı sonuçlar vermektedir (65).

Anabolik steroidlerden olan stanazolol ve danazol AT-III düzeyini yükseltmektedir. Ancak aynı zamanda vitamin K'ya bağımlı prokoagülan faktörleri de arttırıcı etkileri mevcut olduğundan terapötik etkilerini giderecek şekilde de rol oynayabilirler. Nitekim herediter AT-III eksikliği olanlarda trombozu önlemedikleri görülmüştür (66).

II.6 Protein C-S Sistemi

Protein C ilk olarak 1966 yılında Seegers ve arkadaşları tarafından autotrombin-IIa olarak tanımlanmıştır (67). Bu enzim kofaktör ve inhibitörleriyle pıhtılaşmanın modülatörü olarak kan-endotel interfazında rol oynar. Aynı zamanda fonksiyonu az anlaşılmış olmakla birlikte fibrinolizis ve kompleman sisteminde de rol oynar (54).

Protein C prekürsörü birbirine disülfit köprüsüyle bağlanmış eşit olmayan 2 peptit zincirden oluşur. İnsan protein C'sinin ağırlığı 62000 Dalton'dur. Sentezi vitamin K bağımlıdır. Hafif zinciri 155 aminoasitten oluşur, 21000 Dalton ağırlığında olup 10 gama karboksi-glutamik asit içerir. Protein C plazma konsantrasyonu 4 µgr/ml düzeyindedir (54).

Protein S tek zincirli polipeptit olup 71000 Dalton ağırlığındadır. 635 aminoasitten oluşmakta olup 10 gamma karboksi-glutamik asit kalıntısı içerir (54). Protein S karaciğerde sentez edilmekte olup plazmada hem aktif form olarak serbest halde, hem de C4b proteinine bağlı olarak inaktif halde bulunur (68). Plazma konsantrasyonu 22 µgr/ml olup %60'ı komplemana bağlıdır. Protein S iki zincirli molekül haline çevrilerek inaktive edilir (54).

Protein C'nin kofaktörü endotelial hücre membran yüzeyinde izole edilmiş tek zincirli bir polipeptid olan trombomodulin olup 75000 Dalton ağırlığındadır. Hızla trombinle bire bir kompleks oluşturarak mikrosirkülasyondan trombin kalıntılarını temizler (69).

Protein C'nin optimal aktivasyonu için kalsiyum, trombin ve 2 kofaktöre ihtiyaç vardır. Bu kofaktörler plazmadan protein S ve endotelden trombomodulindir. Başlangıç basamağı trombomodulin ile trombinin kompleks oluşturmasıdır. Bu

reaksiyon sonunda trombinin substrat spesifikliği değişir. Bu basamaktan sonra trombin artık trombositleri aktiveştirmeyebilir. Sonuç olarak antitrombotik bir olaydır (54). Daha sonra protein C kalsiyum köprüleri aracılığıyla komplekse bağlanır, bu aşama protein C'nin aktiveşmesine eşlik eder. Protein C'nin aktiveşmesi için trombonin protein C'nin N terminalini yarararak aktif serin ucuyla buluşması gerekir. Bunun sonucunda aktivitesi 20000 kat artmaktadır (70).

Protein S, protein C'nin etki göstermesi için gerekli bir kofaktördür. Aktive protein C, buna uygun substrat olan aktif faktör V, aktif faktör VIII, fosfolipit yüzey ve protein S'ten oluşan kompleksin yapımında rol oynar (71).

Protein C eksikliği ilk kez 1981' de Griffin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Heterozigot protein C eksikliği otozomal dominant geçişli olup, bunun da ağır formu otozomal resesif geçişlidir (72).

Protein C eksikliğinin 2 majör subtipi vardır. Klasik Tip 1 en yaygın form olup zimogenin kanda hem biyolojik hem immünolojik aktivitesi normalin %50'si kadardır (73). Tip II'de ise etkilenen bireylerde immünolojik yöntemlerle normal düzeyde protein C saptanırken düşük fonksiyonel kapasite tespit edilmektedir. Tip II'de nokta mutasyonu tarif edilmiştir. Heterozigot protein C eksikliği olanların fenotipi AT-III eksikliği olanlara benzer. Protein C eksikliğinden ağır şekilde etkilemiş bireylerin %75'i bir veya daha çok trombotik olay geçirirler. Hastaların % 70'inde başlangıç spontan, %30'unda ise hamilelik, travma, cerrahi girişim gibi olağan risk faktörleriyle ilişkilidir. Hastalar yirmili yaşlara kadar asemptomatik olup ellili yaşlarda trombotik olayla karşılaşan birey sayısı artar. Hastaların yaklaşık %65'inde tekrarlayan venöz trombozlar meydana gelir (73). Protein C eksikliğinde hastalarda yüksek oranda bacak venlerinde tromboflebit gelişir. Oral antikoagülan kaynaklı deri nekrozunda da herediter protein C eksikliği görülmektedir (58).

Akkiz protein C eksikliği bir çok klinik durumda ortaya çıkabilir. Bunların içinde karaciğer hastalığı, ağır enfeksiyon ve septik çok, DIC, siklofosfamid, metotreksat, 5-florourasil kullanımı ve postoperatif dönem sayılabilir (74).

Protein S eksikliği ilk kez 1984 yılında tanımlanmıştır. Heterozigot protein S eksikliği otozomal dominant olup, ağır seyreden formu otozomal resesif geçişlidir (75).

Klinik olarak AT-III veya protein C eksikliği gibi görülen protein S eksikliğinde ilk trombotik olay ortalama 28 yaş civarında görülür. Vakaların %56'sında tromboz spontan gelişirken, geri kalanlarda belirlenebilen bir sebep vardır (75). Normal koşullarda protein S'in %60'ı C4b'ye bağlı, sadece %40'ı aktive protein C'nin antikoagulan etkisini etkileyebilen fonksiyonel olarak aktif bir kofaktör şeklinde bulunur (58). Klasik eksiklik durumunda total protein S'nin %50'si mevcut olup serbest protein S düzeyi ve fonksiyonel aktivitesinde çok daha belirgin bir düşüş gözlenir (58). Diğer bir protein S eksikliğinde ise total protein S normal düzeylerde iken, serbest protein S düzeyi %40'ın altındadır. Burada protein S veya C4b'den kaynaklanan anomali sonucunda bağlı fraksiyon artmış olabilir (58). Trombozu olan birçok Japonda ise total ve serbest protein S düzeyleri normal olmasına rağmen fonksiyonel aktivitenin düşük olduğu rapor edilmiştir (76).

Akkiz protein S eksikliği hamilelik sırasında, (77) oral kontraseptif kullanımı sonucunda oluşabilir. DIC ve akut tromboembolik hastalık sırasında da protein S düzeyi düşer (77). Total ve serbest protein S düzeyleri karaciğer hastalığı ve L-asparaginaz tedavisi sırasında orta derecede düşer (78).

II.7 Trombositler

Trombositlerin ilk tanımlanması Bizzozero tarafından 1882 yılında yapılan araştırmalarla olmuştur. Bizzozero, trombositlerin adhezyon niteliklerini, trombozise katılmalarını ve kan pıhtılaşmasındaki rollerini ortaya çıkarmıştır. Trombositlerin orjininin megakaryositler olduğu Wright'ın çalışmalarıyla ortaya çıkarılmıştır (79).

II.7.1 Trombositlerin Yapısı

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden oluşmaktadır. Megakaryositlerin prekürserü olan megakaryoblast ise hematopoetik ana hücreden diferansiasyon yoluyla oluşur. Trombosit üretimi, bir takım humoral ajanların kontrolü altındadır. Bunlardan en iyi bilineni trombopoetindir. Trombopoetin karaciğerde sentez edilir. İnterlökin-6 trombopoetin aktivitesine sahiptir. Ayrıca megakaryosit ve trombosit üretiminin değişik evrelerine etkili olan başka faktörlerde vardır. İnterlökin-3 ve granülosit monosit koloni uyarıcı faktör (GM-SF) megakaryosit koloni uyarıcı aktiviteye sahiptir (47).

Periferik kandaki trombositler büyüklükleri, dansiteleri ve boyanma özelliklerine göre heterojenite gösterirler. Periferik yayma preparatlarında trombositler, yuvarlak, oval veya çubuk şeklinde görülürler. Trombositlerin ortalama çapı $3,6 \pm 0,7 \mu\text{m}$, kalınlığı ise $0,9 \pm 0,2 \mu\text{m}$ 'dir. Ortalama trombosit volümü 7,1 fl ve ortalama yüzey alanı $22,2 \mu\text{m}^2$ dir (79).

Trombosit kanaliküler sistemi (yüzey bağlantılı tübüler sistemi), bütün stoplazmayı baştan başa saran vezikül ağları şeklinde olup hücre yüzeyi ve kendi aralarında bağlantıları bulunan kanallardan oluşmaktadır. Tübüler sistem, depo organelleri ile trombositlerin eksternal yüzeyini oluşturan yüzey katmanı arasındaki ilişkiyi sağlar. Trombosit depo organellerindeki içeriğin salınım reaksiyonları sırasında bu kanaliküller yoluyla trombosit dışına çıkarıldığını gösteren önemli deliller vardır (79).

Marjinal mikrotübüler sistem, her biri yaklaşık 20 nm çapında olan 5-10 tane tübülüsün birleşmesinden oluşmaktadır. Bu tübüller, belirli şartlar altında, her biri 7-8 nm çapında 15-25 adet mikrofibrile reversible olarak depolimerize olan aktomyozin içerirler. İkinci bir mikrotübüler sistemse dens tübüler sistemdir ve marjinal mikrotübüler ve kanaliküler sistemle yakından ilgilidirler (79).

Trombosit sitoplazması, mikroflaman kümesi ve fiksasyon tekniğine bağlı olarak değişik büyüklükte görülen bir çok granül içerir. α -granüller trombositlerde en çok bulunan organellerdir. Uzunlukları 300 nm ile 500 nm olan bu oval veziküler yapılar trombosit faktör-4, beta- tromboglobülin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi trombosit spesifik proteinlerde bulunduğu 20 değişik protein içerir. α -granüllerin mebranları da glukoprotein IIb/IIIa içerirler (79).

Elektron-dens granüller (platelet dens body); yuvarlak yapıda 0.05 den 0.15 μm çapına kadar değişik büyüklüktedir. Elektron-dens granüller, serotonin nükleotidler, kalsiyum iyonları, katekolaminler, inorganik fosfat içerirler (79).

Trombositler, trombosit faktör-4, β -tromboglobulin, trombospondin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi trombosit spesifik proteinler içerir (79).

II.7.2 Trombosit Fonksiyonları

Trombositlerin ana fonksiyonu, kan damarlarının hasarlanması durumlarında hemostatik cevap olarak mekanik tıkaç oluşturmaktadır. Trombositler bu işlevleri

sırasında adezyon, sekresyon, agregasyon fonksiyonları ve prokoagulan aktivite gösterirler (79,80).

II.7.2.1 Trombosit Adezyonu

Kan damarlarında hasarlanmayı takiben trombositler subendotelial bağ dokusuna bağlanırlar. Trombosit membranında bulunan GP1b ve GPIIb/IIIa von Willebrand faktöre (VWF) bağlanarak subendotelial dokuya bağlanır. GP1a ise VWF'e bağlanmadan direkt subendotelial bağ dokusuna bağlanır (79).

VWF; Faktör VIII'i taşıyan bir protein olup kollejene ve trombosit yüzeyindeki iki ayrı reseptör bölgesine bağlanma özelliği vardır. Bu proteinin bağlandığı reseptör bölgelerinden biri trombosit GP1b kompleksidir. Bu bölgeye bağlanma normal trombosit adezyonunda kritik öneme sahiptir. VWF için ikinci bir reseptör bölgeside GPIIb/IIIa kompleksidir. Bu bölgeye bağlanma hem adezyon olayını hemde agregasyon olayını kolaylaştırmaktadır. Bu bağlanma olayları, kan akımının oluşturduğu kuvvetlere karşı koyacak kadar sağlamdır (79).

Fibronektin, 440000 Dalton ağırlığında dimerik protein olup kollejene ve trombosit membranındaki reseptör bölgelerinden GPIIb/IIIa kompleksine bağlanır. Fibronektin bağlanması başlangıçta trombositlerin damar duvarına yapışmasını ve oradan subendotelial yüzeye yayılmasını kolaylaştırır (79).

Trombositlerin subendotelial dokuya adezyonu, trombositlerdeki biçim değişikliği, salınım reaksiyonu ve agregasyonu başlatan bir seri metabolik reaksiyonları uyarır (79).

II.7.2.2 Trombosit Salınım Reaksiyonu

Salınım reaksiyonu sırasında, trombositlerden biyolojik olarak aktif bir çok madde salınmaktadır. Trombositlerden salınım mekanizması, sekretuar ekzositozudur. Elektron dens granüllerde depolanan maddeler ADP ve düşük konsantrasyonda kollagen gibi nispeten zayıf uyarılarla salınırlar. Trombin ve kollagenin yüksek konsantrasyonu gibi kuvvetli agonistler elektron dens granüllerin yanı sıra α -granüllerinin de içeriğinin salınmasına neden olur. Lizozomlarda depolanan içeriğin salınımı için ise maksimal stimülasyon gereklidir. Trombositlerden salınan

maddelerin arasında iyonlar, aminler, proteinler, enzimler, adenin nükleotitler mevcuttur (79).

II.7.2.3 Trombosit Agregasyonu

Trombosit agregasyonu aktive olmuş trombositlerin birbirlerine bağlanması olarak tanımlanabilir. Hasara uğramış damarın, subendotelyal dokuya trombositlerin adezyonunu takiben oluşur. Bir çok doğal ve yapay maddelerin invitro olarak trombosit agregasyonunu başlatma özelliği vardır. ADP ve trombin gibi primer agregasyonunu oluşturan ajanlar, trombositlerin içerdiği ADP'nin salınımı veya prostoglandin üretiminin indüklenmesi olaylarından bağımsız olarak direkt mekanizmayla trombosit agregasyonunu başlatabilme yeteneğine sahiptirler. Sekonder agregasyon başlatıcı ajanlar ise trombositlerden ADP salınımı ve prostoglandin ve ilişkili metabolitlerin salınımını uyararak, trombosit agregasyonunu oluşturan maddelerdir. Agregasyon sonucu trombositlerin birbirlerine sıkıca temas etmesi trombositlerin salınım reaksiyonlarını uyarır (agregasyonun neden olduğu trombosit aktivasyonu). Bu nedenlerden dolayı, primer agregasyon ajanlarıyla oluşan trombosit agregasyonu bifaziktir. Başlangıçta direk bu ajanla agregasyon oluşurken (primer dalga veya birinci faz agregasyonda denir). Takip eden agregasyon (sekonder dalga veya ikinci faz agregasyon) trombositlerden salınan maddelerle oluşur (79).

ADP, fizyolojik trombosit agregasyonunun başlatmasında rol alan ana faktördür. Bu nükleotid, salınım reaksiyonu sırasında aktive trombositlerden salınır. Ayrıca hasarlanmış dokularca ve eritrositlerce de oluşturulur (79).

Kollejen irreversble trombosit agregasyonunu başlatır. Salınım reaksiyonu ve agregasyon, kollejen tarafından birlikte başlatılır. Kollejen hem ADP salınımını uyararak hemde prostoglandin-tromboksan sistemini aktive ederek etki eder (79).

Adrenalin ve nonadrenalin sıtratlı plazmada hem beta, hemde α -2 adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği bifazik trombosit agregasyonuna neden olur (79).

Yakın zamanlarda tanımlanmış bir fosfolipid olan trombosit aktivasyon faktörü (PAF), kollejen, trombin gibi çeşitli agonistlerce aktive edilen trombositlerin içinde sentezlenir. Hollistan ve arkadaşları PAF'ın prostoglandin ve tromboksan sistemini ADP'den bağımsız olarak tetiklediğini göstermişlerdir (81).

II.3 Portal Venöz Sistem

Portal venöz sistem sindirim sisteminin, dalak ve pankreas venöz kanını toplayıp bunu karaciğer sinusoidlerine aktaran, iki ucu kapiller ağ olan ve sistemik venlerle doğrudan bir ilişki bulunmayan venöz bir sistemdir. Portal ven, vena splenica mezenterica superiorun porta hepatisten yaklaşık 5.5-8 cm mesafede pankreas başının hemen önünde ve 2. Lumbal vertebra hizasında birleşmesi ile oluşur (1). Portal ven valvül içermez ve çapı ortalama 12 mm (8-14 mm) civarındadır (82).

II.3.1 Portal Ven Trombozu

Portal ven trombozu herhangi bir anda ortaya çıkabilir. Hastaların %50'sinde etiyoloji tanımlanabilmiştir. PVT sistemik hastalık veya enfeksiyonlarla ilişkilendirilebilir (kolanjit, pankreatit, hepatik apse). PVT sirozlu hastaların %10'da ortaya çıkar ve sıklıkla buna HCC eşlik eder. PVT gebelik ve portal ven stazına yol açan durumlar (hepatik venöz obstrüksiyon, karaciğer sirozu, konstriktif perikardit) komplike edebilir. PVT'nun lokalizasyonu ve genişliği altta yatan karaciğer hastalığının durumuna bağlıdır (83).

Son 10 yılda gelişen radyolojik tekniklerin kullanılması sonucunda PVT'nun etyolojisinin anlaşılması, klinik seyrinin ve hastaların takibi konusunda önemli gelişmeler olmuştur (6). PVT olan hastalardan oluşan eski serilerde vakaların çoğunda etyoloji aydınlatılamamıştır. Ancak kalıtsal hiperkoagülabilité durumlarının ve myeloproliferatif hastalıkların tamsındaki gelişmeler sonucunda son zamanlarda sadece küçük bir oranda sebebi aydınlatılmayan idiyopatik PVT vakaları kalmıştır (5).

Erişkinlerde PVT'nun bir çok sebebi mevcuttur (6). Bu nedenler tablo II.6'da gösterilmiştir.

Tablo II.6 Erişkinlerde PVT Nedenleri Karasu ve ark. (6)'dan alınmıştır

-
1. Sık görülen Nedenler
 - Karaciğer sirozu
 - Neoplazmlar (HCC ve Pankreas Ca)
 - Enfeksiyonlar
 - İnflamatuvar olaylar (Pankreatit)
 - Myeloproliferatif hastalıklar
 - İdiopatik
 2. Sık olmayan nedenler
 - Hiperkoagülabl durumlar
 - ❖ Konjenital (protein C, S, AT-III eksikliği)
 - ❖ Akkiz (Gebelik, oral kontraseptifler, nefrotik sendrom, skleroderma vs)
 - Diğer nedenler
 - ❖ Künt travmalar
 - ❖ Karaciğer transplantasyonu
 - ❖ Nonsirotik portal fibrozis
 - ❖ Karın cerrahisi
-

Erişkinlerde siroz uzun zamandan beridir PVT'nun en sık sebebi olarak kabul edilmektedir. PVT mevcut olan hastaların %24-32'de siroz tespit edilmiştir. Sirozlu hastalarda PVT patogenezi tam bilinmemekte, ancak azalmış portal akım, periportal lenfanjitin varlığı ve fibrozisin trombus oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (5). Sirozlu hastalarda rapor edilen PVT sıklığı ise %0.6-21 arasında değişmektedir.

Erişkinlerde PVT'nin diğer bir sebebi de neoplastik hastalıklardır. PVT'lu hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların %21-24 arasında neoplazm tespit edilmiştir. Pankreatik kanser ve primer hepatosellüler kanser vakaların çoğunu oluşturmaktadır. PVT ile ilişkili olabilecek diğer tümörler ise akciğer, mide, prostat, uterus, böbrek, kolanjiokarsinoma, primer karaciğer lenfoması şeklinde sıralanabilir (84). Neoplastik hastalıklarda PVT'nun oluşumu, portal venin tümör tarafından doğrudan invazyonu, tümörün dıştan basısı veya cerrahi, radyoterapi sonrası oluşan periportal fibrosis sonucu oluşabilmektedir. Malign hastalıklar sonucu gelişen hiperkoagülabilitate durumları da PVT oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (5). Enfeksiyonlar da PVT etyolojisinde önemli yer tutarlar. PVT tespit edilip siroz veya malign hastalığı olmayan hastaların %10-25'de sebep olarak sepsis bulunabilmektedir. Erişkinlerde PVT'na sebep olabilen enfeksiyöz durumlar arasında safra yolu enfeksiyonları, batın cerrahisi sonrası sepsis, amibik kolitis, diverkültit sayılabilir. Enfeksiyonlara bağlı gelişen PVT vakaları günümüzde geniş spektrumlu

antibiyotiklerin kullanımına bağlı olarak giderek azalmaktadır. Bununla birlikte pankreatit PVT'na sebep olan en önemli enflamatuvar hastalıktır (85). Pankreatit tüm PVT'lu vakaların %3-5'den sorumludur. Kronik pankreatit sıklıkla splenik ven trombozuna sebep olup sol taraflı segmental portal hipertansiyona yol açıp gastrik varis oluşturabilir (5). Myeloproliferatif hastalıklar PVT'nun önemli bir sebebi olarak giderek artan bir ilgi odağı haline gelmiştir. Myeloproliferatif hastalıklar erişkinlerde PVT'nun %3-12'inden sorumludur (86). Myeloproliferatif hastalığı olan veya siroz olup da splenektomi yapılan hastalarda PVT riskinin arttığı görülmektedir. Myeloproliferatif hastalıklarda splenektomi sonrası PVT insidansı trombositozun derecesinden bağımsız olarak %13-18 arasında olmaktadır (5). Karaciğer nakli yapılan hastalarda da PVT insidansının yüksek olduğu görülmektedir. Nonami ve arkadaşları değişik sebeplerden dolayı son dönem karaciğer hastalığı bulunan ve 1989-1990 yıllarında ortotopik karaciğer nakli yapılan 885 hastada PVT sıklığını araştırmışlar ve 117 hastada (%13.8) değişik derecelerde PVT bulunduğunu bildirmişlerdir (87).

PVT ile ensefolopati, asit, spontan bakteriyel peritonit, gastrointestinal sistem kanaması ve splenektomi gibi klinik özellikler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Ensefolopati, refrakter asit, gastrointestinal sistem kanaması olan splenektomi yapılan hastalarda PVT insidansı yüksek bulunurken spontan bakteriyel peritonit mevcut olan ve skleroterapi yapılan hastalarda PVT insidansı yüksek bulunmamıştır (6).

II.3.2 PVT'da Karaciğer Hastalıklarının Rolü

Karaciğer hastalıklarında hemotolojik sistemde belirgin değişiklikler görülür. Hemostazta görülen bozukluk hastaların prognozu ile yakından ilişkilidir. Karaciğer hastalıklarında özellikle pıhtılaşma bozuklukları çok karışıktır. Günümüzde izole hepatosit ve hepatoma hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar sonucunda karaciğerin pıhtılaşma proteinlerin ana sentez yeri olduğu gösterilmiştir. Karaciğer aynı zamanda koagülasyon kaskadının ayar mekanizmalarından AT-III, protein C ve heparin kofaktörII gibi proteaz inhibitörlerinin de sentez yeridir. Karaciğer hastalıklarında koagülasyon faktörlerinin yetersiz sentezi klirenslerinde azalma, ekstravasküler alana

kayıp, trombositopeni ve DIC gibi nedenlerle hemostaz bozuklukları oluşmaktadır (7).

Tüm bu nedenlerle karaciğer hemostazın beyni veya fabrikası sayılabilir. Karaciğer hastalıklarında çok faktörlü ve değişik derecede hemostatik anormallikler görülmesi olağandır. Klinik tablonun tromboz veya kanama şeklinde gelişmesi, tabloya hakim olan hemostaz elemanlarına bağlıdır. Çünkü yukarıda sayılan tüm hemostatik kusurlar bir arada işleyecektir, sonucu belirleyen en çok bozulan hemostatik işlevdir. Örneğin faktör sentezi belirgin derecede etkilenmişse kanama diatezi, buna karşı protein C ve S yapımı daha çok bozulmuşsa tromboz ortaya çıkar (3).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Mayıs 2000-Aralık 2002 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji poliklinik ve servisine başvuran 52 hasta alındı. Çalışma grubunda klinik labaratuvar ve ultrason ile tanı konmuş 27 karaciğer sirozlu hasta, 25 tane de kronik hepatitli hasta mevcuttu. Kronik hepatit tanısı 20 hastaya karaciğer biyopsisi yapılarak 5 hastaya da altı aydır devam eden karaciğer enzim yüksekliği HBV DNA pozitifliği, HCV RNA pozitifliğine bakılarak tanı konuldu (bu 5 hastaya, hastaya bağlı nedenlerden dolayı karaciğer biyopsisi yapılamadı). Karaciğer sirozlu hastaların 21'inde viral hepatite bağlı karaciğer sirozu 6'sında kriptojenik siroz mevcuttu. Kronik viral hepatitli hastaların 15'inde kronik B hepatiti, 10'nunda kronik C hepatiti mevcuttu. Siroz grubunu oluşturan hastaların 13'ü erkek, 14'ü kadındı. Kronik viral hepatitli hastaların 14'ü erkek, 11'i kadındı.

Ultrasonografik inceleme ve renkli doppler ultrasonografik inceleme Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D.'da sabah saatlerinde aç karına supin pozisyonunda yapıldı. Toshiba Power Vision 6000/2000 cihazı ile 3.5 mHz probe kullanıldı. Ultrasonografik inceleme ile karaciğer parankim yapısı, büyüklüğü, batında asit olup olmadığı değerlendirildi. Daha sonra renk moduna geçilerek portal ven lümeninin açık olup olmadığı değerlendirildi.

AT-III, protein C, protein S, faktör II, faktör VII ve PT düzeyleri, trombosit agregasyonu fonksiyonu, trombosit sayısı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı. ALT, AST, Total bilirubin ve albümin değerleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Labratuarında çalışıldı.

AT-III, protein C ve protein S çalışılırken 0.2 ml sitrat içine 1.8 ml kan alındı, 750 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmanın bir kısmı buzlu bir tüpe alınarak faktör II, faktör VII düzeyi tayini yapılan güne kadar - 30 °C'de derin dondurucuda saklandı. Geri kalan plazmadan AT-III, protein C ve protein S çalışıldı. AT-III Instrumentation Laboratory firmasının AT-III kiti kullanılarak ACL Advance

cihazında çalışıldı. AT-III'ün normal değeri %84.60- 102.2'dir. Protein C, Instrumentation Laboratory firmasının protein C kiti kullanılarak ACL Advance cihazında çalışıldı. Protein C'nin normal değeri %64.40 – 128.8'dir. Protein S, Instrumentation Laboratory firmasının free protein S kiti kullanılarak ACL Advance cihazında çalışıldı. Protein S'nin normal değeri %53.20 – 109.1'dir.

PT tayini için hastadan 0.2 ml sitrat içeren tüplere 1.8 ml kan alındı. Alınan kan 700 g'de 10 dakikada santrifüj edildi. Sonra plazma alınarak ACL Advance cihazında çalışıldı. Trombosit ADVIA 120 kan sayım cihazında tam kanda çalışıldı.

Trombosit agregasyonu için hastadan alınan kan yarım saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. 0.2 ml sitrat içeren tüplere 1.8 ml kan alındı. 350 g'de 5 dakika santrifüj edildi ve üstte kalan trombosit zengin plazmadan 450 µl alınıp üzerine 1 mM ADP konsantrasyonundan 3 µl katılarak trombosit agregasyonuna bakıldı. Yine aynı tüpten 450 µl plazma alınıp üzerine 10 mM epinefrin konsantrasyonu içeren solüsyondan 3 µl eklenerek trombosit agregasyonuna bakıldı. Yine aynı tüpten 450 µl plazma alınıp üzerine 1 mg/ml konsantrasyonundaki kollajen solüsyonundan 1 µl eklenerek trombosit agregasyonuna bakıldı. ADP Chrono-Log firmasının ADP kiti ile Chrono-Log marka 500 Ca model cihazında çalışıldı. Kollajen, Chrono-Log firmasının kollegen kiti ile Chrono-Log marka 500 Ca model cihazında çalışıldı. Epinefrin, Chrono-Log firmasının epinefrin kiti ile Chrono-Log marka 500 Ca model cihazında çalışıldı.

Hastadan alınan kan rutin biyokimya tüpüne konularak 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, serumda ALT, AST, total bilirubin, albumin çalışıldı. Total bilirubin IL Test™ Total Bilirubin Kiti ile, ALT, IL Test™ ALT Kiti ile, AST, IL Test™ AST Kiti ile albumin, IL Test™ Albumin Kiti ile, ILab 900/1800 cihazı ile çalışıldı.

Faktör II, Instrumentation Laboratory firmasının faktör II deficient plazma kiti kullanılarak ACL Advance cihazında çalışıldı. Faktör II'nin normal değeri %50.00 – 150.0'dir. Faktör VII, Instrumentation Laboratory firmasının faktör VII deficient plazma kiti kullanılarak ACL Advance cihazında çalışıldı. Faktör VII'nin normal değeri %50.00 – 150.0'dir. Çalışmamızın verileri SPSS (ver=9.05) programına yüklenerek grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tablolarda değerler ortalama ± standart hata (SEM) olarak verildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 52 hasta alındı. 27 hastanın karaciğer sirozu 25 hastanın kronik hepatit tanısı mevcuttu. Karaciğer sirozlu hastaların 13'ü (%48.1) erkek 14'ü (%51.9) kadındı. Karaciğer sirozlu 27 hastanın yaşları 46-70 yıl (53.48 ± 0.92 yıl) siroz grubundaki erkek hastaların yaş ortalaması 52.61 ± 1.44 yıl kadınlarınki ise 54.28 ± 1.18 yıl idi. Kronik hepatit olan 25 hastanın yaşları 28-60 yıl (54.34 ± 0.97 yıl) olarak bulundu. Kronik hepatit grubundaki erkek hastaların yaş ortalaması 51.13 ± 1.25 yıl kadınlarınki ise 53.50 ± 1.50 yıl olarak bulundu. karaciğer sirozlu iki hastamızda PVT mevcuttu. Karaciğer sirozlu hastalarımız Child-Pugh sınıflamasına göre Child B ve Child C grubuna ayrıldı. Child A grubunda hastamız yoktu.

Karaciğer sirozu ve kronik hepatit grubundaki hastalara ait sonuçlar Tablo IV.1,2,3,4'ünde verilmiştir.

Tablo IV.1 Karaciğer Sirozu ve Kronik Hepatit Hasta Grubunun AT-III, Proten C ve Protein S düzeyleri

	KARACİĞER-SİROZ $\bar{x} \pm SEM$ (n:27)	KR. HEPATİT $\bar{x} \pm SEM$ (n:25)	SONUÇ
AT-III (%)	49.13 ± 5.89	89.87 ± 6.99	$p < 0.05$
PROTEİN C(%)	35.67 ± 3.21	69.63 ± 3.94	$p < 0.05$
PROTEİN S (%)	58.60 ± 5.23	82.37 ± 3.60	$p < 0.05$

Tablo IV.2 Karaciğer Sirozu ve Kronik Hepatit Hasta Grubunun ADP, Kollajen ve Epinefrin İle Agregasyon Sonuçları, Trombosit Sayıları ve PT Süreleri

	KARACİĞER-SİROZ $\bar{x} \pm Se$ (n:27)	KR. HEPATİT $\bar{x} \pm Se$ (n:25)	SONUÇ
ADP (%)	34.25 ± 2.32	44.32 ± 3.16	$p < 0.05$
KOLLAGEN(%)	31.77 ± 3.03	45.00 ± 2.57	$p < 0.05$
EPİNEFRİN(%)	31.96 ± 3.21	46.95 ± 2.92	$p < 0.05$
PT(saniye)	16.11 ± 0.03	12.88 ± 0.25	$p < 0.05$
TROMBOSİT(sayısı)	122.14 ± 13.62	256.64 ± 11.25	$p < 0.05$

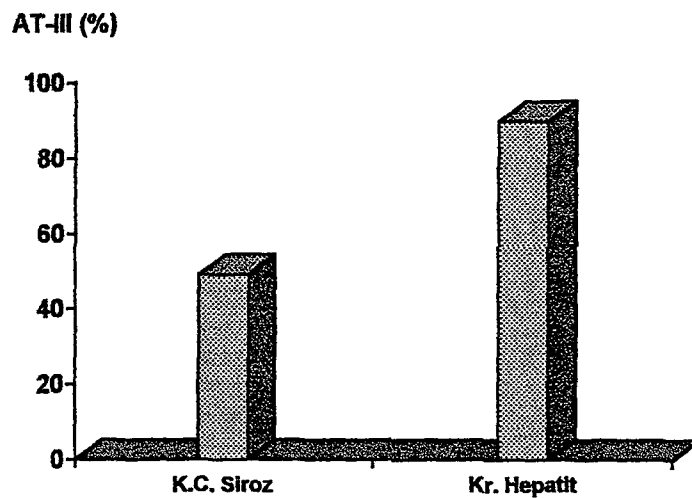
Tablo IV.3 Karaciğer Sirozu ve Kronik Hepatit Hasta Grubunun ALT, AST, Total Bilirubin ve Albumin Düzeyleri

	KARACİĞER- SİROZ $\bar{x} \pm SEM$ (n:27)	KR. HEPATİT $\bar{x} \pm SEM$ (n:25)	SONUÇ
ALT	32.29±1.97	51.88±2.12	p < 0.05
AST	34.18±1.83	41.92±2.24	p < 0.05
T. BİLİRUBİN	2.03±0.19	0.78±0.11	p < 0.05
ALBUMİN	3.01±0.10	4.22±0.06	p < 0.05

Tablo IV.4 Karaciğer Sirozu ve Kronik Hepatit Hasta Grubunun Faktör II ve Faktör VII Düzeyleri

	KARACİĞER- SİROZ $\bar{x} \pm SEM$ (n:27)	KR. HEPATİT $\bar{x} \pm SEM$ (n:25)	SONUÇ
FAKTÖR II	40.17±3.59	68.05±6.36	p < 0.05
FAKTÖR VII	52.24±4.49	87.12±4.22	p < 0.05

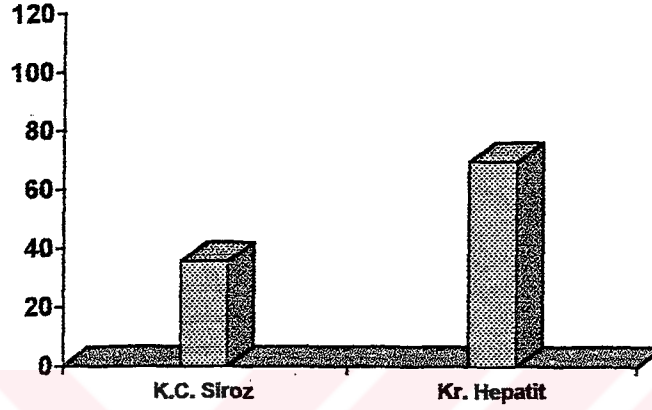
AT-III düzeyi karaciğer sirozu grubunda (% 49.13±5.89), kronik hepatit grubundan (% 89.87±6.99), düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu (p < 0.05), (Şekil IV.1).



Şekil IV.1 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun AT-III düzeyleri

Protein C düzeyi karaciğer sirozu grubunda (% 35.67 ± 3.21), kronik hepatit grubundan (% 69.63 ± 3.94), düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.2).

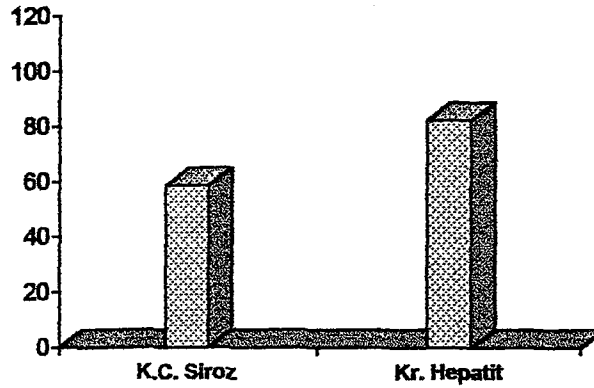
Protein C (%)



Şekil IV.2 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun Protein C düzeyleri

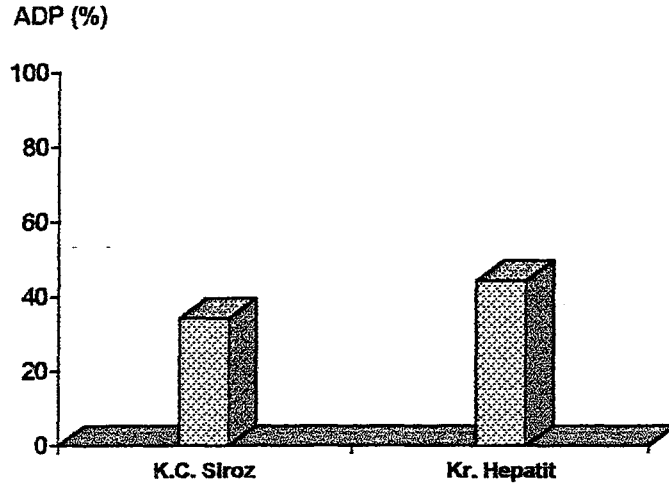
Protein S düzeyi karaciğer sirozu grubunda (% 58.60 ± 5.23), kronik hepatit grubundan (% 82.37 ± 3.60) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.3).

Protein S (%)



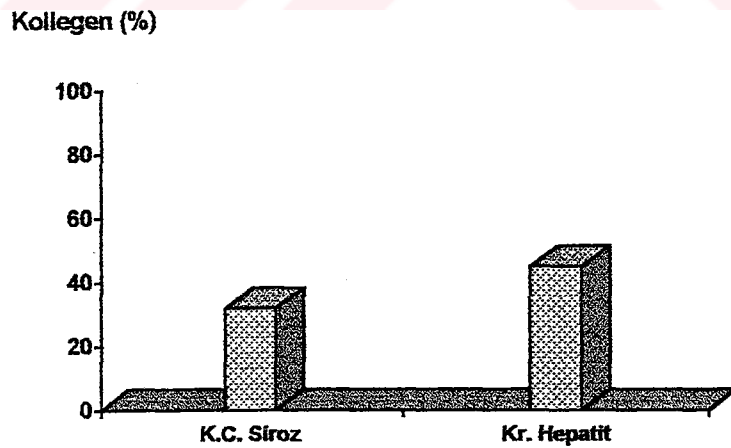
Şekil IV.3 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun Protein S düzeyleri

ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonu karaciğer sirozlu hasta grubunda (% 34.25±2.32), kronik hepatit grubuna (% 44.32±3.16) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bozulmuş bulundu ($p<0.05$), (Şekil IV.4).



Şekil IV.4 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunda ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunun düzeyleri

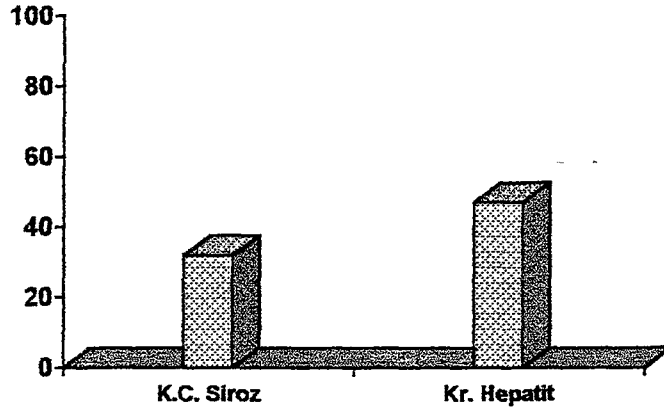
Kollegen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonu karaciğer sirozlu hasta grubunda (% 31.77±3.03), kronik hepatit grubuna (% 45.00 ± 2.57) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bozulmuş bulundu ($p<0.05$), (Şekil IV.5).



Şekil IV.5 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunda kollegen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunun düzeyleri

Epinefrin ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonu karaciğer sirozlu hasta grubunda (% 31.96±3.21), kronik hepatit grubuna (% 46.95±2.92) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bozulmuş bulundu ($p<0.05$), (Şekil IV.6).

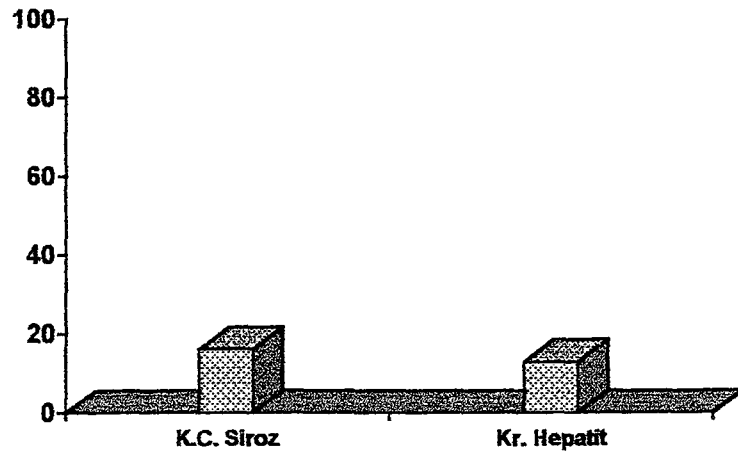
Epinefrin(%)



Şekil IV.6 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunda epinefrin ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunun düzeyleri

PT karaciğer sirozu grubunda ($16.11±0.03$ sn), kronik hepatit grubundan ($12.88±0.25$ sn) yüksek bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$), (Şekil IV.7).

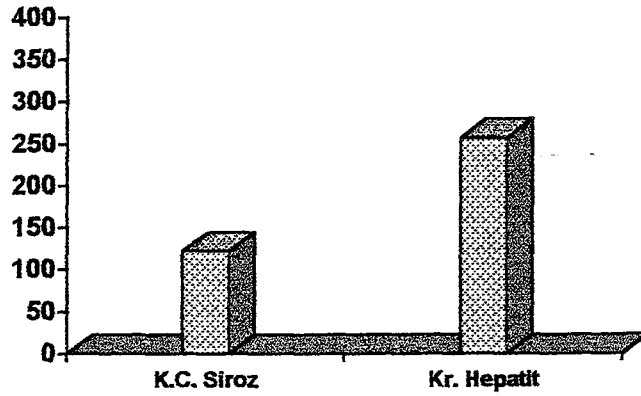
PT(Sn)



Şekil IV.7 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun PT süreleri

Trombosit sayısı karaciğer sirozu grubunda ($122140 \pm 13620 /\text{mm}^3$), kronik hepatit grubundan ($256640 \pm 11250 /\text{mm}^3$) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.8).

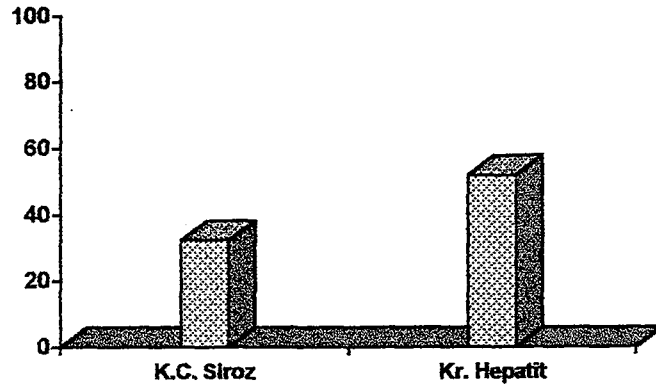
**Trombosit
sayısı $10^3/\text{mm}^3$**



Şekil IV.8 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun Trombosit sayıları

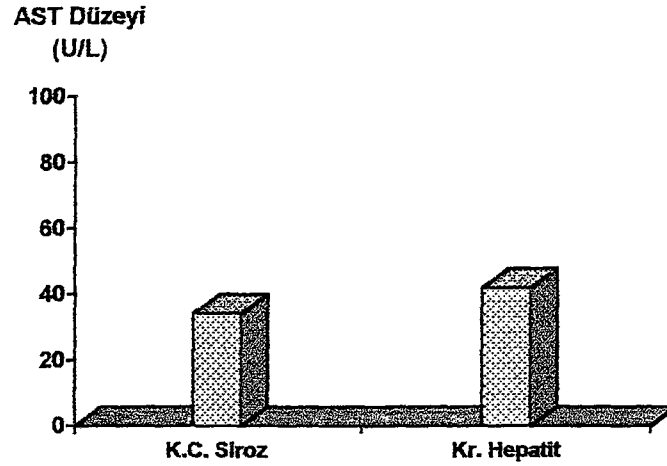
ALT düzeyi karaciğer sirozu grubunda ($32.29 \pm 1.97 \text{ U/L}$), kronik hepatit grubundan ($51.88 \pm 2.12 \text{ U/L}$) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.9).

**ALT Düzeyi
(U/L)**



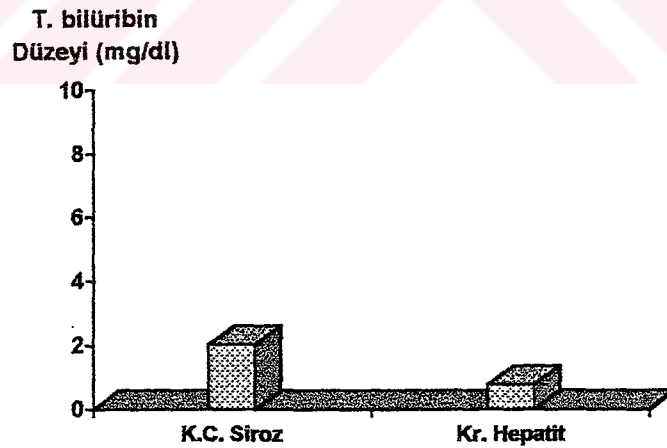
Şekil IV.9 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun ALT düzeyleri

AST düzeyi karaciğer sirozu grubunda (34.18 ± 1.83 U/L), kronik hepatit grubundan (41.92 ± 2.24 U/L) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.10).



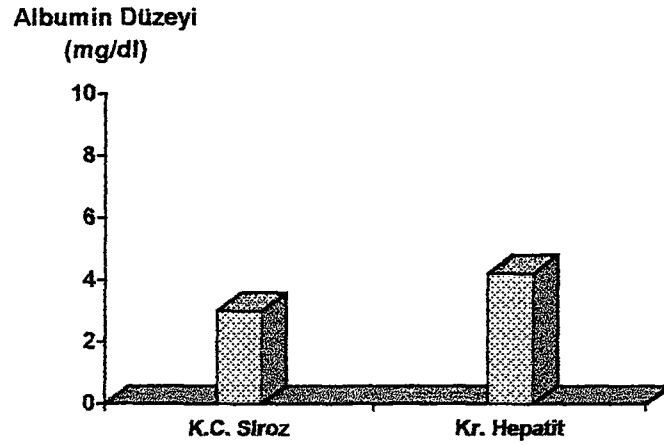
Şekil IV.10 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun AST düzeyleri

Total bilirubin düzeyi karaciğer sirozu grubunda (2.03 ± 0.19 mg/dl), kronik hepatit grubundan (0.78 ± 0.11 mg/dl) yüksek bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.11).



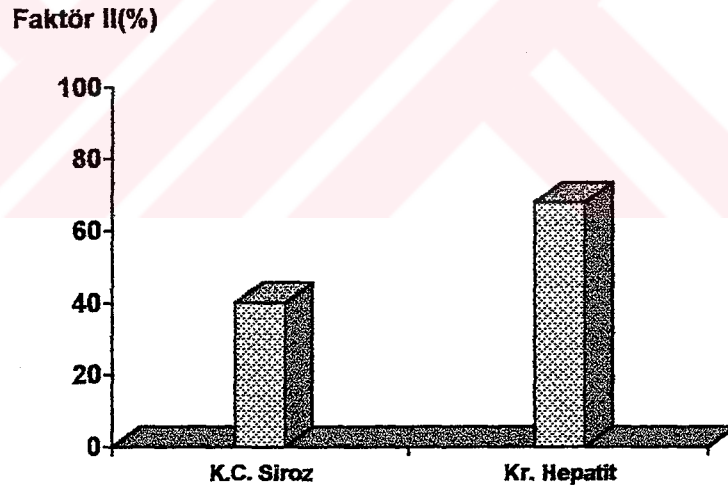
Şekil IV.11 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun T. bilirubin düzeyleri

Albumin düzeyi karaciğer sirozu grubunda (3.01 ± 0.10 mg/dl), kronik hepatit grubundan (4.22 ± 0.06 mg/dl) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.12).



Şekil IV.12 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunun Albumin düzeyleri

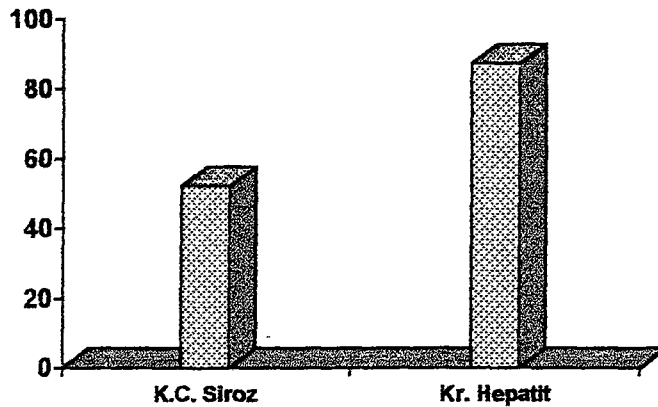
Faktör II düzeyi karaciğer sirozu grubunda (% 40.17 ± 3.59), kronik hepatit grubundan (% 68.05 ± 6.36) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.13).



Şekil IV.13 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunda faktör II düzeyleri

Faktör VII düzeyi karaciğer sirozu grubunda (% 52.24 ± 4.49), kronik hepatit grubundan (% 87.12 ± 4.22) düşük bulundu. Bu farklılık istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$), (Şekil IV.14).

Faktör VII(%)



Şekil IV.14 K.C. Siroz ve Kr. Hepatit grubunda faktör VII düzeyleri

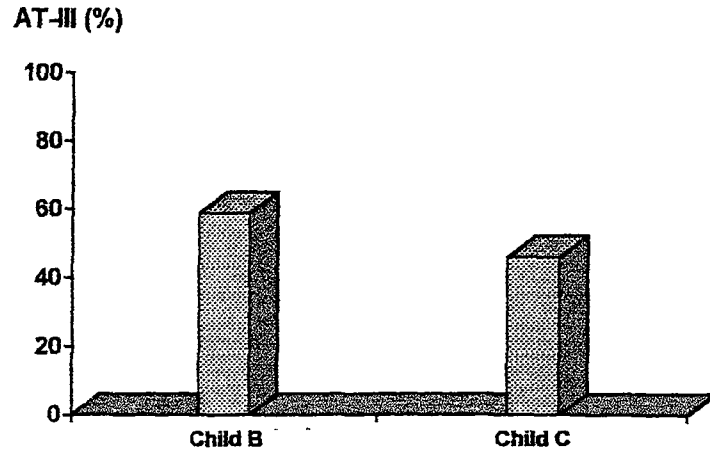
Çalışmamızda Child B ve Child C grubuna ait sonuçlar tablo IV.5'de verilmiştir..

Tablo IV.5 Karaciğer Sirozu Grubu Sonuçlarının Child Sınıflamasına Göre Dağılımının Karşılaştırılması

	Child B $\bar{x} \pm SEM$ (n:6)	Child C $\bar{x} \pm SEM$ (n:21)	SONUÇ
AT-III(%)	58.97 ± 11.69	46.31 ± 6.81	p > 0.05
PROTEİN C(%)	30.07 ± 6.85	37.27 ± 3.69	p > 0.05
PROTEİN S(%)	73.85 ± 14.21	54.03 ± 5.10	p > 0.05
ADP(%)	32.16 ± 4.15	34.85 ± 2.77	p > 0.05
KOLLAJEN(%)	34.50 ± 2.32	31.00 ± 3.85	p > 0.05
EPİNEFRİN(%)	37.50 ± 6.31	30.30 ± 3.72	p > 0.05
FAKTÖR II(%)	41.8 ± 8.05	39.71 ± 4.11	p > 0.05
FAKTÖR VII(%)	53.16 ± 4.89	49.02 ± 11.55	p > 0.05

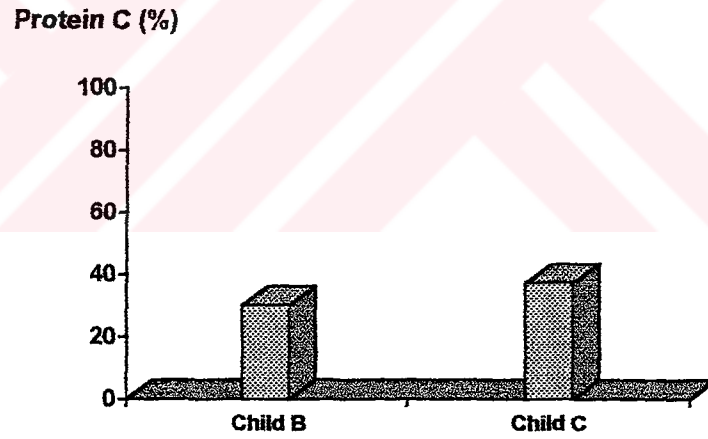
Karaciğer sirozlu hasta grubu incelendiğinde 27 hastanın 6'sı Child B, 21'i Child C evresindeydi. Çalışmamızda incelediğimiz değişkenlerin sonuçlarını Child sınıflamasına göre incelendi.

Karaciğer sirozu grubunda ki AT-III düzeylerini incelediğimizde sonuçların Child B'de (% 58.97±11.69), Child C'de (% 46.31±6.81) olduğu görüldü. Bu fark istatistiki açıdan anlamsız bulundu (p > 0.05), (Şekil IV.15).



Şekil IV.15 Child B ve Child C grubunun AT-III düzeyleri

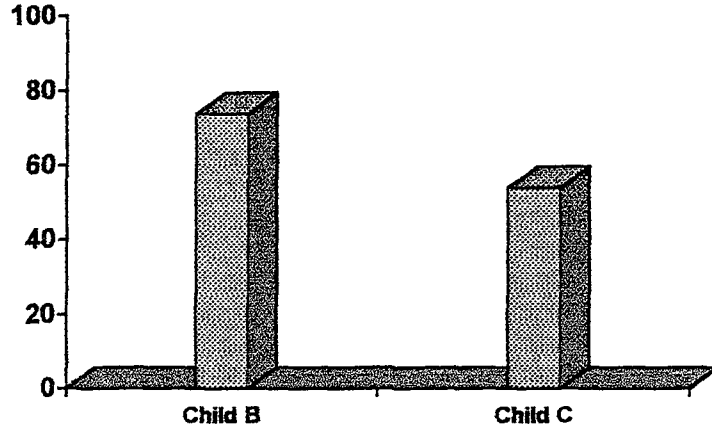
Karaciğer sirozu grubunda ki protein C düzeylerini incelediğimizde sonuçların Child B'de ($\% 30.07 \pm 6.58$), Child C'de ($\% 37.27 \pm 3.69$) olduğu görüldü. Bu fark istatistiki açıdan anlamsız bulundu ($p > 0.05$), (Şekil IV.16).



Şekil IV.16 Child B ve Child C grubunun protein C düzeyleri

Karaciğer sirozu grubunda ki protein S düzeylerini incelediğimizde sonuçların Child B'de ($\% 73.85 \pm 14.51$), Child C'de ($\% 54.03 \pm 5.10$) olduğu görüldü. Bu fark istatistiki açıdan anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil IV.17

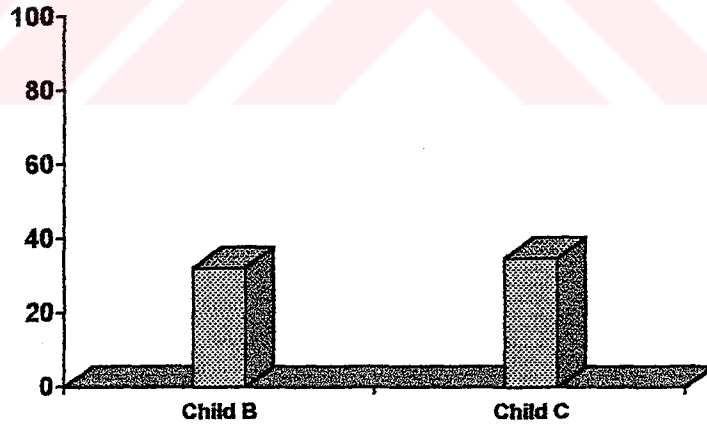
Protein S (%)



Şekil IV.17 Child B ve Child C grubunun Protein S düzeyleri

ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonu Child B'de (% 32.16 ± 4.15), Child C'de (% 34.85 ± 2.77) olup istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$), (Şekil IV.18).

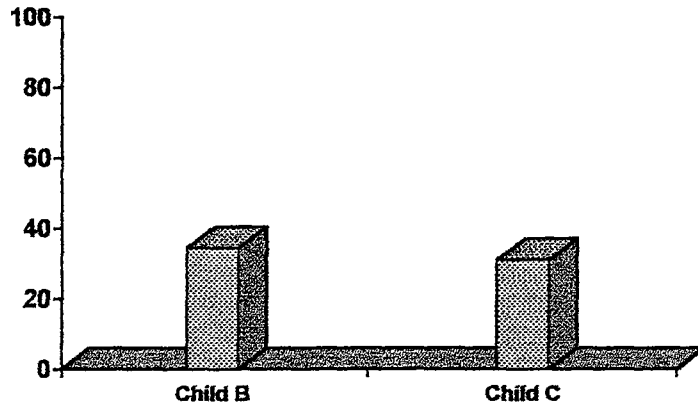
ADP (%)



Şekil IV.18 Child B ve Child C grubunda ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyon düzeyleri

Kollegen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonu Child B'de (% 34.5 ± 2.37), Child C'de (% 31.00 ± 3.85) olup istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$), (Şekil IV.19).

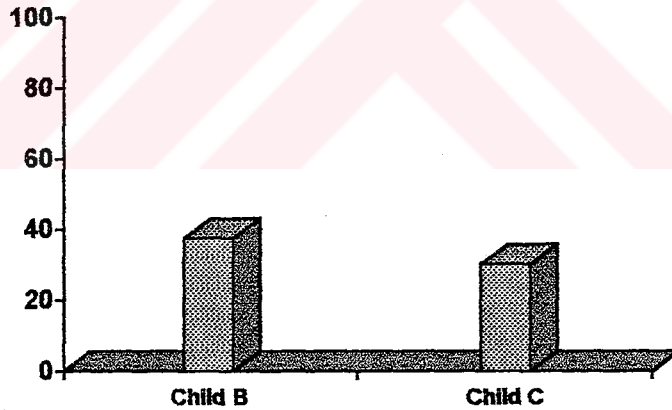
Kollajen (%)



Şekil IV.19 Child B ve Child C grubunda Kollajen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyon düzeyleri

Epinefrin ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonu Child B'de (% 37.50±6.31), Child C'de (% 30.30±3.72) olup istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$), (Şekil IV.20).

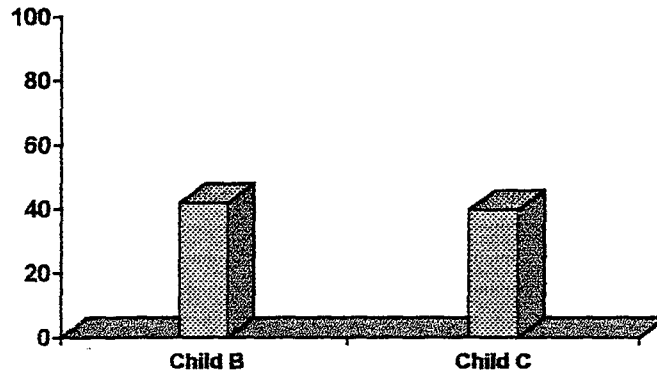
Epinefrin (%)



Şekil IV.20 Child B ve Child C grubunda epinefrin ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyon düzeyleri

Karaciğer sirozu grubunda ki faktör II düzeylerini incelediğimizde sonuçların Child B'de (% 41.8±8.05), Child C'de (% 39.71±4.11) olduğunu görüyoruz. Bu fark istatistiki açıdan anlamsız bulundu ($p> 0.05$), (Şekil IV.21).

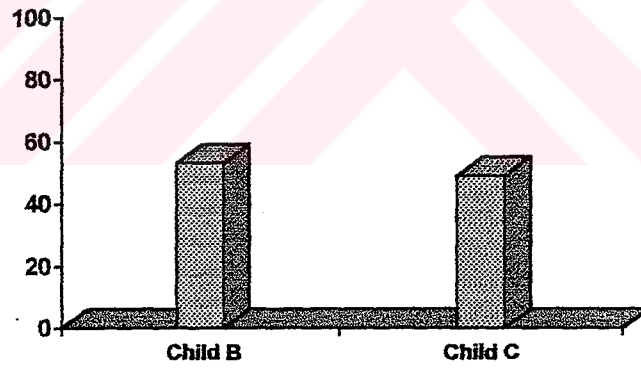
Faktör II (%)



Şekil IV.21 Child B ve Child C grubunun faktör II düzeyleri

Karaciğer sirozu grubunda ki faktör VII düzeylerini incelediğimizde sonuçların Child B'de (% 53.16±4.89), Child C'de (% 49.02±11.55) olduğunu görüyoruz. Bu fark istatistiki açıdan anlamsız bulundu ($p > 0.05$), (Şekil IV.22).

Faktör VII (%)



Şekil IV.22 Child B ve Child C grubunun faktör VII düzeyleri

V. TARTIŞMA

Karaciğer hastalıklarında hemotolojik sistemde önemli değişiklikler olmaktadır. Hemostazda görülen değişiklikler hastalığın prognozuyla da yakından ilişkilidir. Karaciğer koagülasyon proteinleri ve koagülasyon kaskadının ayar mekanizmaları olan AT-III, protein C ve protein S gibi doğal antikoagulanların yapım yeridir (88). Bunun sonucunda karaciğer hastalıklarında, sentez yeri karaciğer olan bu proteinlerin plazma düzeylerinde düşüş beklenmektedir. Cucuiano ve arkadaşları protein C düzeyini dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda belirgin olarak düştüğünü göstermişler, bu düşüşün karaciğerin bozulmuş veya azalmış protein sentezine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (89). Dumantier ve arkadaşları karaciğer sirozunda bütün pıhtılaşma doğal inhibitörlerinin kan düzeylerinin değişik derecelerde düştüğünü, en belirgin düşüşün AT-III ve protein C düzeylerinde olduğunu göstermişlerdir (90). Maurizio ve arkadaşları nonalkolik ve alkolik sirozlu hastalarda, hastalığın evresi ilerledikçe protein C, AT-III, protein S seviyesinde progresif bir azalma olduğunu, en belirgin düşüşün AT-III ve protein C düzeylerinde olduğunu, protein S' deki düşmenin daha az olduğunu belirtmişlerdir (91). Yalçın ve arkadaşları karaciğer sirozunda AT-III, protein C, protein S düzeylerinde azalma olduğunu bu azalmanın Child B ve C'de Child A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, fakat Child C'deki azalmanın Child B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir (92). Kloczko ve arkadaşları karaciğer yağlanması, kronik hepatit ve karaciğer sirozlu hasta grubunda AT-III, protein C, protein S seviyelerine bakmışlar, karaciğer sirozun da, kronik hepatit ve karaciğer yağlanmasına göre AT-III, protein C, protein S düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlardır (2). Gülcan ve arkadaşları karaciğer sirozlu hasta grubunda kronik hepatitli hasta grubuna göre protein C düzeyinde anlamlı bir azalma olduğunu belirtmişlerdir (26). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Gürsoy ve arkadaşları kronik hepatitli

hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada protein C, protein S, AT-III düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olmadığını belirtmişler, bunun nedeni olarak da kronik hepatitli hastalarda hepatoselüler hasarın hafif düzeyde olmasını göstermişlerdir (28).

Bizim çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda AT-III, protein C ve protein S düzeyleri kronik hepatitli hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (tablo IV.1). Karaciğer sirozu ile kronik hepatitli hasta grubu arasında en fazla düşme AT-III ve protein C seviyesinde, en az düşme protein S seviyesinde olduğu gözlemlendi. Karaciğer sirozunda Child evrelemesine göre hastalığın evresi ilerledikçe karaciğerin sentez kapasitesinde de azalma beklenmektedir.

Vukovich ve arkadaşlarının çalışmasında da karaciğer sirozunda Child A'dan Child C'ye doğru gidildikçe hemostaz aktivasyonunda bununla ilişkili olarak değiştiğini ve özellikle antikoagülan potansiyelin göstergelerinden AT-III, protein C, protein S'in en belirgin olarak Child B'den Child C'ye doğru gidildikçe azaldığını göstermişlerdir (93). Karaciğer sirozu hasta grubunu kendi içinde değerlendirdiğimizde Child C grubu hastalarda AT-III, protein C, protein S düzeylerinde Child B grubu hastalara göre azalma mevcuttu, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim sonuçlarımızda plazmadaki doğal antikoagülanlardan protein C, protein S ve AT-III'ün karaciğer sirozlu hastalardaki düzeylerinin, kronik hepatitli hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Bu farklılık literatür ile uyumlu olup karaciğer sirozunda hepatoselüler hasarın kronik hepatite göre çok daha fazla olması ve protein sentezinin azalmasından kaynaklanmaktadır.

Portal ven trombozu, ilk kez 1868 Balfour ve Stewart tarafından tanımlanan, hem çocuk hem de erişkinlerde çok çeşitli sebeplerle oluşabilen ve karşımıza değişik klinik problemlerle gelen bir durumdur. Son on yılda gelişen radyolojik tekniklerin kullanılması sonucunda PVT'nun etyolojisinin anlaşılması, klinik seyri ve hastaların takibi konusunda önemli gelişmeler olmuştur (5).

Erişkinlerde PVT'nun bir çok sebebi mevcuttur. KC sirozu uzun zamandır PVT'nun erişkinlerde en sık sebebi olarak kabul edilmektedir. Nitekim PVT saptanan hastaların %24-32'de karaciğer sirozu bulunduğu tespit edilmiştir (5). Karaciğer sirozlu hastalarda saptanan PVT sıklığı %0,06 ile %21 arasında değişmektedir.

Sirozlu hastalarda en düşük PVT sıklığını %0,06 ile Okuda ve arkadaşları (94), en yüksek PVT sıklığını %21 ile Nonami ve arkadaşları (87) bildirmişlerdir. Bu farklılık çalışmada kullanılan teşhis yöntemindeki farklılıktan ve çalışmaya alınan hasta grubundaki hastaların sirozun hangi evresinde olduklarının farklılığından kaynaklanabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda karaciğer sirozlu vakalarda PVT sıklığını Öksüzoğlu ve arkadaşları %9 (95), Sarıçam ve arkadaşları %20 bulmuşlardır (96). Çalışmaya aldığımız 27 karaciğer sirozlu hastanın 2'sinde (%7.4) PVT saptandı. Chen ve arkadaşları kronik hepatitli hastalarda yaptıkları bir çalışmada portal ven'de trombüs varlığını araştırmışlar ve bu hastalarda tromboza rastlamadıklarını bildirmişlerdir (97). Sugimoto ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda, kronik hepatitli hastalara göre portal venöz akım hızının yavaşladığını ve portal venöz dolaşımının bozulmuş olduğunu bildirmişlerdir (98). Martinez ve arkadaşları karaciğer sirozunda portal ven trombozu, portal hipertansiyon, portosistemik şant gibi vasküler komplikasyonların kronik hepatitli hastalara göre belirgin olarak artmış olduğunu bulmuşlardır (99). Bizim çalışmamızda kronik hepatitli hasta grubunda portal ven trombozu mevcut değildi. Bu sonuçta kronik hepatitli hastalarda hepatosellüler fonksiyon bozukluğunun karaciğer sirozlu hastalara göre çok daha hafif miktarda olduğu için doğal antikoagülanların sentezinin bozulmamış olmasına bağlanabilir.

Kanamaya eğilim ve portal dolaşımda lokal vazodilatasyon karaciğer sirozlu hastalar için kliniği ağırlaştırıcı faktörlerdir. Özellikle varis kanaması bu tür hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Sirotik hastalarda trombosit sayısının düştüğü, trombosit agregasyonunun bozulduğu, ve muhtemelen buna bağlı olarak da kanama zamanının uzadığı görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PG-I₂'nin karaciğer sirozlu hastalarda arttığı gösterilmiştir. PG-I₂ vazodilatör, antiagregan bir ajan olup sirotik hastalarda dolaşımda artmış miktarda bulunmaktadır. Buna bağlı olarak karaciğer sirozlu hastalarda trombosit disfonksiyonu gelişebilmektedir (100). Trombositopeni kronik karaciğer hastalığının sık görülen bir komplikasyonudur. Trombositopeninin patogenezi çok açık değildir, sıklıkla portal hipertansiyona bağlı splenik konjesyon ve artmış trombosit yıkımı suçlanmıştır. Ancak karaciğerde üretilen bir humoral faktör olan trombopoietinin eksikliğine bağlı trombosit yapım azlığının da söz konusu olabileceğini gösteren

çalışmalar mevcuttur (101). Calabrese ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda ADP ve epinefrinle indüklenmiş trombosit agregasyonunda belirgin bir bozulma, ve trombosit sayısında düşme olduğunu belirtmişlerdir (102). Giacomo ve arkadaşları Child B ve Child C gurubunda olan karaciğer sirozlu hastalarda ADP, epinefrin ve kollajenle indüklenmiş trombosit agregasyonunda belirgin bir bozulma olduğunu fakat trombosit agregasyonundaki bozulmanın Child evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (4). Kunihro ve arkadaşları sirozlu hastalarda ADP ve Kollajen ile indüklenmiş trombosit agregasyon fonksiyonunda belirgin bir bozulma olduğunu bildirmişlerdir (100). Rudolf ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda trombosit agregasyon fonksiyonunda ve sayısında kronik hepatitli hastalara göre belirgin bir azalma olduğunu belirtmişlerdir (103). Mira ve arkadaşları da karaciğer sirozunda trombosit agregasyon fonksiyonunun kronik hepatitli hastalara göre azalmış olduğunu belirtmişlerdir (104).

Bizim çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda ADP, epinefrin ve kollajen ile uyarılmış trombosit agregasyon oranları kronik hepatitli hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (tablo IV.2). Sirozlu hastaları kendi içinde incelediğimizde Child C'li hasta grubunda trombosit agregasyon fonksiyonundaki bozulmanın Child B'ye göre daha fazla olduğu tespit edildi. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,01$). Bizim sonuçlarımızda trombosit agregasyon fonksiyonunda, kronik hepatit karaciğer sirozuna doğru ilerledikçe ve Child B'den hastalığın evresi Child C'ye doğru ilerledikçe bozulma gözlemlendi. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Karaciğer sirozlu hastalarda trombosit sayısı kronik hepatitli hasta grubundaki trombosit sayısına göre belirgin olarak düşüktü ($p<0,01$). Bu sonuç karaciğer sirozunda portal hipertansiyon sonucu gelişen hipersplenizimden kaynaklanabilir, ancak bu durumdan sorumlu olabilecek başka faktörlerin olup olmadığını, daha geniş bir şekilde çalışılması gerekmektedir.

Kronik karaciğer hastalığında, karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtan serum proteinleri ve protrombin zamanına da bakılmalıdır. Bu hastalarda hipoalbuminemi ve hipergamaglobulinemi tipik bulgulardır. Hipergamaglobulinemiden karaciğerin retikuloendotelial sistem bozukluğu ve porto sistemik şantlar sorumludur. Hipoalbuminemiden karaciğerin azalmış sentez

kapasitesi sorumludur. Protrombin zamanı uzamıştır ve K vitamini tedavisine cevap vermez, çünkü koagülasyonda rol oynayan faktörlerin yetersiz sentezleri söz konusudur. Bu hastalarda sarılıkta bir dekompanseasyon bulgusu olarak kabul edilebilir, çünkü bilirubin seviyeleri karaciğer hücre fonksiyonunun iyi bir göstergesidir. Serum bilirubinlerinin artması karaciğer hastalığının prognozunu gösteren bir indekstir (8). Van Wersch ve arkadaşları karaciğer sirozunda albümin düzeyinde azalma ile AT-III ve alfa-antiplazmin düzeyinde azalmanın pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlar, bu sonucu da karaciğerde azalmış olan sentez kapasitesine bağlamışlardır (105). Karıncalıoğlu ve arkadaşları karaciğer sirozuna bağlı asiti olan hastalarda ve değişik malignitelere bağlı asiti olan hastalara göre bilirubin ve globülin seviyesinde belirgin bir artma, protrombin zamanında daha fazla uzama ve albüminde belirgin bir azalma saptamışlar, bu parametrenin karaciğer sirozunu diğer hastalıklardan ayırt etmede önemli parametreler olduğunu belirtmişlerdir (106). Rudolf ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda kronik hepatitli hastalara göre albüminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, protrombin zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama, bilirubinlerde anlamlı bir artma olduğunu göstermişlerdir (103). Bizim çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda albümin düzeyinde, kronik hepatitli hasta grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ayrıca karaciğer sirozlu hastalarda total bilirubin düzeyinde, kronik hepatitli hasta grubuna göre anlamlı bir artma gözlemlendi ($p < 0.01$). Yine sonuçlarımızda karaciğer sirozlu hastalarda protrombin zamanında, kronik hepatitli hasta grubuna göre anlamlı bir uzama gözlemlendi. Bu bulgular literatürle uyumlu olup karaciğer sirozlu hastalarda albümin ve pıhtılaşma faktörlerinin yetersiz yapılmasının doğal sonucu olarak değerlendirilebilir. Bilirubin seviyelerindeki artma bu hastalarda gelişmiş olan karaciğer hücre fonksiyon bozukluğuna bağlandı. Kronik hepatitli hasta grubunda albümin, bilirubin, protrombin zamanı, trombosit sayısı normal sınırlar içerisindeydi.

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) akut hepatosellüler hasarın en iyi göstergeleridir. Sitoplazmik ve mitokondrial bir enzim olan AST, karaciğer dışında kalp, iskelet kası gibi bir çok dokuda bulunurken ALT başlıca karaciğerde bulunur ve karaciğer hastalıkları için daha spesifiktir. Akut hepatitlerde (viral, toksik, ilaç) bu artış çok belirgin iken kronik karaciğer hastalıklarında minimal artışlar söz konusudur. Enzimlerin serum değerlerindeki

yükselme hepatoselüler hasarın boyutlarını yansıtır, hastalığın seyri için iyi bir gösterge değildir. Çünkü ALT ve AST'nin azalması iyileşmenin bir işareti olabileceği gibi daha kötü bir prognozu da (fulminan karaciğer yetersizliğinde olduğu gibi) gösterebilir. Kronik hepatitlerde atakların belirlenmesinde ve kolestazlı karaciğer hastalarının ayırıcı tanısında çok değerli testlerdir (1). Bizim çalışmamızda kronik hepatitli hasta grubunda ALT ve AST düzeyleri karaciğer sirozlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu (tablo IV.3).

Karaciğer parankim hücreleri pıhtılaşma faktörlerinin sentezlendiği yerdir. Bu nedenle faktörlerin sentezi azalır ve kanama eğilimi ortaya çıkar. Parankim hücre hasarları sentezi bozduğu gibi, safra eksekresyonunun bozulması da bu olayı etkiler. Çünkü yağda eriyen bir vitamin olan K vitaminini absorpsiyonu için bağırsağa safra akışı normal olmalıdır. Bu nedenle K vitamininin emilimi bozulunca K vitaminine bağımlı faktörler fonksiyonel hale gelemeyebilir ve kanama diyatezi ortaya çıkar (1). Işıtan ve arkadaşları Child A ve Child B grubundan olan sirozlu hastalarda faktör VII seviyesini PT ile ters orantılı olarak azaldığını saptamışlar, bunun nedeni olarak karaciğerin azalmış sentez kapasitesini göstermişlerdir (25). Rodriguez ve arkadaşları karaciğer sirozunda kronik hepatite göre faktör VII seviyesinde anlamlı derecede azalma olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada karaciğer sirozunda fibrozisin derecesi arttıkça faktör VII'nin daha fazla düştüğünü belirtmişlerdir (107). Pagliano ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda faktör VII, faktör II, faktör X seviyesinde kronik hepatitli hastalara göre anlamlı derecede azalma olduğunu belirtmişler, bunu da karaciğerin bozulmuş olan hücre fonksiyonuna bağlamışlardır (108). Rodger ve arkadaşları karaciğer sirozuna bağlı özefagus varis kanamalı hastalarda faktör II tedavisinden sonra varis kanamasının durduğunu ve hastanın PT'sinin normal seviyelere indiğini belirtmişlerdir (109). Yalçın ve arkadaşları karaciğer sirozunda Child A'dan Child C'ye doğru gidildikçe faktör VII, faktör VIII, faktör IX düzeyinde azalma olduğunu, bu azalmanın hemostatik bozulma ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (92). Bernstein ve arkadaşları faktör VII seviyesi azalmış PT'si uzamış karaciğer sirozlu hastalarda Recombinant faktör VIIa tedavisinden sonra PT seviyesinde azalma gözlemlemişler ve Recombinant faktör VIIa'nın siroza bağlı kanama bozukluklarının tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (110).

Bu sonuçlarla karaciğer sirozlu hastalarda pıhtılaşma faktörlerinden faktör II ve VII, pıhtılaşmanın doğal inhibitörlerinden protein C, protein S ve AT-III'deki azalmanın trombosit fonksiyon bozukluğundaki artmanın kronik hepatitli hastalara göre daha belirgin olduğunu söyleyebiliriz. Kronik karaciğer hastalığı bulunan kişilerde en çok bozulan hemostatik işleve göre kanama yada tromboz kliniği ortaya çıkacaktır. Bu nedenle kronik hastalığı bulunan kişilerin kanama veya tromboz açısından daha yakından takip edilmesi gerektiği kamsındayız.



SONUÇLAR

1- 27 Karaciğer sirozu, 25 kronik hepatitli hasta çalışmaya alındı. Karaciğer sirozlu hastaların 13'ü erkek, 14'ü kadın'dı. Sirozlu hastaların ortalama yaşı $53,48 \pm 0,92$ yılı. Kronik hepatitli hastaların 14'ü erkek, 11'i kadındı. Ortalama yaşları $54,34 \pm 0,97$ yılı. Karaciğer sirozlu ve kronik hepatitli hasta grubunda Protein C, Protein S, AT-III, Factor II ve Factor VII düzeyleri, trombosit agregasyon fonksiyonu bakıldı, her iki grupta doppler USG'la portal ven değerlendirildi.

2- Karaciğer sirozlu hastalarda Protein C, Protein S, AT-III, Factor II ve Factor VII düzeyleri, kronik hepatitli gruba göre belirgin olarak azalmıştı ($p < 0,05$).

3- ADP. Kollajen ve Epinefrin ile uygulanan trombosit agregasyon fonksiyonu karaciğer sirozlu grupta kronik hepatitli hastalara göre anlamlı olarak bozulmuştu ($p < 0,05$).

4- Karaciğer sirozlu Child C grubunda hastalarda Protein C, Protein S, AT-III, Factor II ve Factor VII düzeyleri, Child B grubuna göre azalmıştı, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

5- Trombosit agregasyon fonksiyonunda Child C grubunda, Child B grubuna göre daha fazla bozulmuştu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

6- 27 Karaciğer sirozlu iki (%7.4) hastada PVT mevcuttu.

VII . KAYNAKLAR

1. Akarca S. Kronik Viral Hepatitler. In: Özden A editör: Gastroenteroloji, 1. Baskı. Türk Gastroenteroloji Vakfı 2002; s:479-483.
2. Kloczko J, Mian M, Galar M. Plazma Protein C as a Marker of Hepatocellular Damage in Alcoholic Liver Disease. *Haemostasis* 1992; 22:340-344.
3. Konuk N. Pıhtılaşma Bozuklukları. In: Uysal A editör: Klinik Hematoloji. 1. Baskı. Ankara Tıp Fakültesi Vakfı 1998; s:243-277.
4. Giacomo L, Cinotti S, Filimberti E. Defective aggregation in cirrhosis is independent of in vivo platelet activation. *Journal of Hepatology* 1996; 24:436-443.
5. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal Vein Thrombosis: A Review *The American Journal of Medicine* 1992; 92: 173-182.
6. Karasu B, Bahar K. Portal Ven Trombozisi (etyopatogenez, klinik ve laboratuvar). *Güncel Gastroenteroloji*1997; 2(1): 230-237.
7. Scherlock S: *Diseases of the liver and biliary system*. 10 th Edition. Blackwell Science 1997; s: 135-180.
8. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. In: Ökten A editörü: Gastroenterohepatoloji, 1. Baskı. Nobel Tıp Kitab Evi 2001; s:387-400.
9. KoffRS. Management of the hepatitis B surface antigen (HbsAg) carrier. *Semin Liver Dis* 1981; 1:33-43.

10. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99(3):805-10.
11. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C. A Long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106(4):1000-1005.
12. Fattovich G, Brollo L, Giustina G. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32(3):294-298.
13. Lo KJ, Tong MJ, Chien MC. The natural course of hepatitis B surface antigen-positive chronic active hepatitis in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146(2):205-210.
14. De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103(5):1630-1635.
15. Fattovich G, McIntyre G, Thursz M. Hepatitis B virus precore variation and interferon therapy. *Hepatology* 1995; 22(5):1355-1362.
16. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992; 61(10): 1942-1956.
17. Kapsa R, Klein A, Aharonson S. Hepatitis B virus precore mutants are identical in carriers from various ethnic origins and are associated with a range of liver disease severity. *Hepatology* 1992; 16(6): 1338-1342.
18. Lin H.H. Natural course of patients with chronic type B hepatitis following acute hepatitis delta virus superinfection. *Liver* 1989; 9(3): 129-134.
19. Saracco G. Rapidly progressive HbsAg positive hepatitis in Italy: The role of hepatitis delta virus infection. *Hepatology* 1987; 5:274-281.
20. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349:825-832.
21. Pagliaro L, Peri V, Linea C. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:28-44.
22. Alberti A, Chemello L. Natural History. EASL International consensus conference on hepatitis C 1999; s:25-29.

23. Fattovich G, Guistina G, Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C. *Gastroenterology* 1997; 111:463-472.
24. Ökten A. Türkiye’de Karaciğer sirozunun etyolojisi. *Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu* 1998; s:67.
25. Işıtan F, Ündar L, Ertuğrul C. Active factor VII levels in patients with cirrhosis. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2001; 2:100-103.
26. Gülcan E, Kutlu T, Erkan T. Portal ven obstrüksiyonu ve kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda protein C, protein S ve Antitrombin III düzeyleri. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000; 11(1): 111,P403.
27. Ökten A, Dinçer D, Demir K. Karaciğer sirozu ve komplikasyonları. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000; 11(1):115, P421.
28. Gürsoy Ş, Güven K, Başkul M. Sirozlu hastalarda doğal koagülasyon inhibitör protein düzeyleri. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000; 11(1):116, P425.
29. Malhotra, O.P, Nesheim M.E., Mann K.G. The Kinetics of Activation of normal and gama-Carboxyglutamic Acid- deficient Prothrombins. *J. Biol. Chem* 1985; 260/1:279-287.
30. Bajaj S.P, Butkowski R.J, Mann, K.G. Prothrombin Fragments: Ca Binding and Activation Kinetics. *J. Biol. Chem*1995; 250/6:2150-2156.
31. Emekli B, Ulutin N. Sığır Plazmasından Protrombin ve İnhibitörün elde edilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi* 1978; 3-9.
32. Davie E.W, Fujikawa K. Basic Mechanisms in Blood Coagulation. *Annu. Rev. Biochemistry* 1975; 44:799-829.
33. Degen J.F, Davie W. Nucleotide Sequence of the gene for Human Prothrombin. *Biochemistry* 1987; 26:6165-6167.
34. Nesheim M.E, Eid S, Mann G. Assembly of the Protrombin complex in the absence of Protrombin. *J.Biochemistry* 1981; 19: 9874-9882.
35. Park C.H, Tulinsky A. Three Dimensional Structure of the Kringle Sequence: Structure of prothrombin fragment 1. *Biochemistry* 1986;14:3976-3982.

36. De Fourw NJ, Haverkate F, Bertina R.M. The Cofactor Role of Protein S in the acceleration of whole blood clot lysis by activated Protein C in vitro. *Blood* 1986; 67: 1189-1192.
37. Bauer K.A, Rosenberg R.D. The Pathophysiology of the Prethrombotic state in humans: Insights Gained From Sdtudies Using Markers of Hemostatic System Activation. *Blood* 1987; 70:343-350.
38. Malhotra O.P. Partially Carboxylated Prothrombins: II. Effect of gamma-Carboxyglutamyl residues on the properties of prothrombin fragment. *Biochimistry Biophys. Acta* 1982; 7002:185-192.
39. Rabiet M.J, Blashill A, Furie B, et al: Prothrombin fragment 1.2.3, a major product of prothrombin activation in human lasma. *J. Biol. Chem.* 261/28: 13210-13215, 1986.
40. Nemerson Y, Williams WJ. Biochemistry of plasma coagulation factors. In: WJ Williamsl: Hematology 4th ed. New York. Mc Graw-Hill 1990; s:1267-1284.
41. Greene D.A, Lathimer S.A. Biochemical alterations and complications in diabetes. *Clin Chem* 1986; 32: 1342-47.
42. Pfeiffer R.A, Ott R, Taben KD. Clotting factors VII and X as useful markers of yterminal deletion of chromosome. *Genet* 1985; 69: 192.
43. Fair D.S. Quantitation of factor VII in the plasma of normal and warfarin-treated individuals by radioimmunassay. *Blood* 1983; 62:784-791.
44. Radcliffe R. Nemerson Y:Activation and contro of factor VII by activated factor X and thrombin. Isolation an characterization of a single chain from of factor VII. *J Biochemistry* 1985; 250:388-395.
45. Zur M, Radcliffe RD, Oberdick J, Nemerson Y. The dual role of factor VII in blood coagulation. Initiation and inhibition of a proteolytic system by a zymogen. *J. Biochemistry* 1982; 257:5623-5631.
46. Morrissey J.H, Maak B.G, Neuenschwander P.F, Comp P.C. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993; 81(3):734-744.

47. Hoffbrand A.V, Pettit J.E. Platelets and blood coagulation and haemostasis. *Essential Haematology*. Marston Book services 1993; s:299-317.
48. Hjort P.F, Egeberg O, Mikkelsen S. Turnover of prothrombin, factor VII and factor X in a patient with hemophilia A. *Clin Invest* 1981; 13:668-672.
49. Selifsohn U, Kasper C.K, Osterud B, Rapaport SI. Activated factor VII: Presence in factor IX concentrates and persistence in the circulation after infusion. *Blood* 1979; 53:828-837.
50. Mitropoulos K.A, Martin J.C, Burgess A.I, Esnouf M.P, Stirling Y, Howarth D.J, Reeves B.E.A. ' The increased rate of activation of factor XII in late pregnancy can contribute to the increased reactivity of factor VII. *Thromb haemostasis* 1990; 63(3):349-355.
51. Anderson M. Purification of antithrombin III by affinity chromatography. *Thromb Res* 1974; 5:439.
52. Bock SC. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q 23-25. *Cytogenet cell genet* 1978; 39:67.
53. Harpel P.C. Blood proteolytic enzyme inhibitors: Their role in modulating blood coagulation and fibrinolytic enzyme pathways. *Hemostasis and thrombosis*, 2. edition, Colman R.W eds: Philadelphia Lippincott 1987.
54. Bithell T.C. Blood Coagulation. In: Lee G. R: *Wintrobe's clinical hematology*, 9 edition. Egypt 1993; s.:566-615.
55. Shifman M.A, Pizza S.V. The in vivo metabolism of antithrombin III and antithrombin III complexes. *J Biochemistry* 1982; 257:3243.
56. Villanueva G.B, Danisefsky I. Evidence for a heparin-induced conformational change of antithrombin III. *Biochemistry biophys res commun* 1977; s:74-803.
57. Vennerod J.S. Inactivation and binding of human plasma kallikrein by antithrombin III and heparin. *Thromb Res* 1976; 9:457.
58. Bauer K.A. The hypercoagulable state. In: Beuther E, Mc Graw Hill eds. *Williams Hematology*. 5.. Edition, Egypt 1995; s: 1531-1550.
59. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1985;. 13:516.

60. Thaler E, Lechner K: Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clinics in haematology*, vol 10:369,1981.
61. Ambruso DDR, Leonard BD, Bies RD. Antithrombin III deficiency: Decreased synthesis of a biochemically normal molecule blood 1982; 60:78.
62. Lane DA, Ireland H, Olds RJ. Antithrombin III: A database of mutations. *Thromb haemost* 1991; 78:2299.
63. Von Kaulla E, Von Kaulla KN. Antithrombin III and diseases. *Am J Clin pathol* 1967; 65:607.
64. Kauffman RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978; 65:607.
65. Schulmsan S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in patient with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992; 68:628.
66. Laurell C-B, Rannevik G. A comparison of plasma protein changes induced by danazol, pregnancy and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:719.
67. Seegers WH. Relationship of 'new' vitamin K- dependent protein C and 'old' autoproteithrombin II A. *Thromb Res* 1976; 8:543.
68. Comp PC. Activation of protein C in vivo. *J Clin Invest* 1982; 70:127.
69. Salem HH. Isolation and characterization of thrombomodulin from human placenta. *J Biol Chem* 1984; 259:12,246:73.
70. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: The protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314:1928.
71. Griffin JH. Plasma protein S deficiency and thromboembolic disease. *Prog Hematol* 1987; 15:39.
72. Mitchell CA, Rowell JA, Hau L. A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *N Engl J Med* 1987; 317:1638.
73. Broekmans AW, Bertina RM. Protein C, Recent advances in blood coagulation. Edt L Poller, Churchill Livingstone 1985; vol 4:117.
74. Mannuci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982; 2:463.

75. Engesser L, Broekmans AW, Briet E. Hereditary protein S deficiency. Clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987; 106:677.
76. Shigekiyo T, Uno Y, Kawauchi S. An abnormal protein S found in a Japanese family with thrombosis. *Thromb Haematol* 1989; 73:501.
77. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986; 68:881.
78. D'Angelo A, Vigano D'Angelo S, Esmon CT. Acquired deficiency of protein S: Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81:1445.
79. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athers JW. Wintrobe's clinical hematology, ninth edition 1993; volume 1,511-565.
80. Pihusch R, Rank A, Göhring P, Pihusch M, Hiller E, Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *Journal of hematology* 37(2002); 548-555.
81. Cortellaro M., Boschetti C., Cardillo M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies in patients with previous myocardial infarction *Lancet* 339: 929 - 30, 1992.
82. Aktan H. *Gastroenteroloji, makro yayıncılık* 1988:256.
83. Mark H, Beers MD, Robert B. Karaciğerin vasküler lezyonları. *The Merck Manual of diagnosis and therapy* 2002; Bölüm 4(46):392-395.
84. Ohnishi K, Sasto M, Terabayashi H, Nomura F, Okuda K. Development of portal vein thrombosis complicating idiopathic portal hypertension, *Acase report. Gastroenterology* 1985; 88:1034-1040.
85. Lambert L, Vermaut D, Verbrugge J. Portal vein thrombosis after acute pancreatitis: Diagnostic confirmation with computed tomography during arterial portography. *J Belge Radiol* 1992; 75(6): 476-478.
86. Valla D, Casadevall N, Huisse MG. Etiology portal vein thrombosis in adult: A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988; 94(4):1063-1069.
87. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Staral TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16:1195-1198.

88. Yılmaz M, İter T. Karaciğer hastalıkları ve hemostaz. Güncel Gastroenteroloji 1997; 2(1):223-229.
89. Cucuianu M, Brudasca I, Trif I, Stancu A. Clinical studies on plasma protein C. Correlation with serum cholinesterase. Nouv Rev Hematol 1993; 35(5):481-486.
90. Dumontier I, Alhenc-Gelas M, Chatellier G. Changes in levels of blood coagulation inhibitors in cirrhosis. Prospective study in 33 patients (Abstract). Gastroenterol Clin Biol 1992; 16(2):12-125.
91. De Caterina M, Tarantino G, Farina c, Arena a. Haemostasis Unbalance in Pugh- Scored Liver Cirrhosis: Characteristic changes of plasma levels of prptein C versus protein S. Haemostasis 1993; 23:229-235.
92. Yalçın K, Değertekin H. Karaciğer sirozlarında hemostatik bozukluklar. 4.Ulusal hepatoloji kongresi 2001; 1:202-203.
93. Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M. Hemostazis activation in patients with liver cirrhosis. Thromb Res 1995; 77(3): 271-278.
94. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology 1985; 89:279-286.
95. Öksüzöğlü G, Arslan M, Bayraktar Y. Sirozda portal ven trombozu. 1.Ulusal Hepatoloji Kongresi, bildiri özetleri kitabı, İstanbul 1995.
96. Sarıçam T, Tuna Ü, Adapınar B. Sirotik portal hipertansiyonlularda portal ven trombüs insidansı. The Turkish Journal of Gastroenterology 1997; 8(1):93.
97. Chen CH, Wang JH, Lu SN, Tung CH. Comparison of prevalence for vein patency in patients with viral and alcoholic liver cirrhosis. Gastroenterol 2002; 97(9):2415-8.
98. Sugimoto H, Kaneko T, Inoue S, Takeda S, Nakao A. Simultaneous Doppler measurement of portal venous peak velocity, hepatic arterial peak velocity, and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation. Hepatogastroenterology 2002;49(45):793-7.
99. Martinez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler Ultrasound CT MR 2002; 23(1):19-36.

100. Kunihiro N, Kawai B, Sanjo A, Osaka K. Platelet aggregation and coagulation and fibrinolysis parameters in both portal and systemic circulations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2001; 19(1):52-59.
101. Karasu Z, Vardar R, Akarca U.S, Ersöz G. Kronik viral hepatitlerin seyri sırasında periferik trombosit sayısında görülen değişiklikler. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000; 11:33,S93.
102. Calabrese S, Giansante C, Sammartini C, Benedetti A. Platelet aggregation and various coagulation parameters in liver cirrhosis. *Minerva Med* 1984;75(18):1047-52.
103. Rudolf P, Andreas R, Peter G. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *Journal of Hepatology* 20002; 37:548-555.
104. Mira S. *Klin. Farmakol* 2002; 65(5):46-9.
105. Van Wersch JWJ, Russel MGVM, Lustermans FATH. The extent of diffuse intravascular coagulation and fibrinolysis in with liver cirrhosis. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem* 1992; 30:275-279.
106. Karıncaoğlu M, Aladağ M, Kantarçeken B. Ayırıcı tanıda sirotik hastaların ve maligniteli olguların laboratuvar değerleri. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2002; 13:65,P57.
107. Rodriguez- Inigo E, Bartolome J, Quiroga JA. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12(3):193-9.
108. Pagliano FM, Cestari G, Slucca P. Clinical evaluation in liver diseases of a new blood coagulation test for the determination of factors II, VII and X. *Arch Sci Med (Torino)* 1976; 133(4):315-20.
109. Rodger L, Bick MD. Prothrombin complex concentrate: Use in controlling the hemorrhagic diathesis of chronic liver disease. *Digestive Diseases* 1985;20:741-749.
110. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtsen E. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113(6):1930-7