



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAYSERİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İç Hastalıkları Kliniği

SERUM TROMBOPOETİN SEVİYELERİNİN KRONİK VİRAL HEPATİT VE KARACİĞER SİROZUYLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan KULAKOĞLU

KAYSERİ-2018



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAYSERİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İç Hastalıkları Kliniği

**SERUM TROMBOPOETİN SEVİYELERİNİN
KRONİK VİRAL HEPATİT VE
KARACİĞER SİROZUYLA İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan KULAKOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serdal KORKMAZ

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından 08.12.2016 tarih
52332816/59 sayılı EPK kararı ile tez yapılması kararlaştırılmıştır.

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince disiplini, azmi ve değerli fikirleriyle bana yol gösteren başta Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL, Doç. Dr. Serdal KORKMAZ, Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR, Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR, Dr. Öğr. Üyesi Adile İrfan ORTAKÖYLÜOĞLU, Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKÇÜ ve diğer tüm hocalarıma, araştırmacı, yardımcı, sabırlı, bilimsel noktada her zaman yanımda olan ve destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Serdal KORKMAZ'a ayrıca,

Tez çalışmam boyunca desteğini, emeğini esirgemeyen İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Kliniği Hemşirelerine, Biyokimya Laboratuvarı çalışanı Esra YAMAN'a,

Bana her zaman destek olan, yardımına koşan sevgili, değerli arkadaşlarım Dr. Selahattin ERDEM, Dr. Emre ÇAPAR, Dr. Hasan BAKKAL, Dr. Gözde AĞDAŞ, Dr. İrfan BUĞDAY'a,

Değerli uzman doktor abilerim Uzm. Dr. Ali ÇETİNKAYA ve Uzm. Dr. Deniz AVCI'ya ve diğer tüm uzman doktor abi ve ablalarıma,

Burada adını yazamadığım Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinden uzman olup ayrılmış ve halen asistan olarak çalışan doktor arkadaşlarım ve hemşirelerine,

Beni bugünlere getiren, maddi manevi her konuda destek olan, kahrımı çeken, sonsuz sabır gösteren annem ve babama,

Her zaman beni destekleyen; emeğini, sevgisini esirgemeyen, yanımda olduğunu bildikçe içimi huzur dolduran canım eşim Esra KULAKOĞLU'na çok teşekkür ediyorum.

Dr. Sinan KULAKOĞLU

KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Kronik Viral Hepatitlerde Biyopsi Skorlaması.....	5
2.1.2. Karaciğer Fibrozisi Değerlendirmesinde Non-İnvaziv Yöntemler.....	6
2.2. KRONİK VİRAL HEPATİTLER	8
2.2.1. Kronik Hepatit B.....	9
2.2.1.1. Kronik Hepatit B Epidemiyolojisi	9
2.2.1.2. HBV Bulaş Yolları.....	10
2.2.1.3. Kronik Hepatit B Klinik Özellikleri	11
2.2.1.4. Kronik Hepatit B Tanısı.....	13
2.2.1.5. Kronik Hepatit B Tedavisi	15
2.2.2. Kronik Hepatit C.....	17
2.2.2.1. Kronik Hepatit C Epidemiyolojisi	17
2.2.2.2. Hepatit C Virüs Bulaş Yolları.....	19
2.2.2.3. Kronik Hepatit C Klinik Özellikleri	20
2.2.2.4. Kronik Hepatit C Tanısı.....	22
2.2.2.5. Kronik Hepatit C Tedavisi	24
2.3. KARACİĞER SİROZU	27
2.3.1. Karaciğer Sirozu Etyolojisi.....	28
2.3.2. Karaciğer Sirozu Epidemiyolojisi.....	29
2.3.3. Karaciğer Sirozu Tanısı	30
2.3.4. Karaciğer Sirozu Komplikasyonları	37
2.3.5. Karaciğer Sirozu Tedavisi	38

2.4. TROMBOPOETİN	38
2.4.1. Trombopoetinin Yapısı	40
2.4.2. Trombopoetinin İn Vitro ve İn Vivo Özellikleri (C-Mpl LİGAND).....	41
2.4.3. Trombopoetin Reseptörü	42
2.4.4. Trombopoetinin Fizyolojisi	43
2.4.5. Trombopoetin ve Trombopoetin Reseptör Bozuklukları.....	47
2.4.6. Trombopoetin ve Kronik Karaciğer Hastalığı	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. İstatistiksel Yöntem	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR	73

SERUM TROMBOPOETİN SEVİYELERİNİN KRONİK VİRAL HEPATİT VE KARACİĞER SİROZUYLA İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız kronik viral hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda serum trombopoetin seviyelerini belirlemek ve dolayısıyla serum trombopoetin seviyelerinin çeşitli karaciğer hastalıklarından etkilenme durumunu ortaya koymaktır.

Metod: Çalışmamıza kronik hepatit B veya kronik hepatit C tanılı 40 hasta, karaciğer sirozu tanısıyla takipte olan 20 hasta ve 20 sağlıklı birey serum TPO seviyesi ölçülmesi amacıyla dahil edildi. Çalışmamıza alınan yeni tanı kronik viral hepatitli hastalara karaciğer parankim biyopsisi yapıldı ve modifiye Knodell skorlama sistemine göre fibrozis skoru 1, 2 ve 3 olanlar (yani kronik aktif hepatit hastaları) ile 4, 5 ve 6 olanlar (yani presirotik/sirotik hepatit hastalar) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Karaciğer biyopsi sonuçları hastanemiz Tıbbi Patoloji arşivinden elde edildi. Laboratuvar parametreleri olarak İç hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerince değerlendirilen rutin testler baz alındı. Serum TPO seviyeleri ölçümü için Quantikine ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kiti kullanıldı.

Bulgular: Bu prospektif kontrollü çalışmamızda gruplar arasında TPO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,380$). Kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu grubunda yaş, ALT, ALB, INR, WBC ve Plt ile TPO arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Presirotik/sirotik hepatit grubunda WBC ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r= 0,636$, $p=0,035$). Kontrol grubunda yaş ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r= 0,702$, $p=0,001$). Kronik viral hepatit hastalarında fibrozis skoruyla TPO arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0,198$, $p=0.302$).

Sonuç: Çalışmamızda, kronik viral hepatit ve karaciğer sirozu olgularında serum TPO seviyesi ile karaciğer parankim hasarının derecesi ve trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu konuda yayınlanmış sınırlı sayıda literatür verisinin bir kısmı ile çalışmamız verileri uyumlu bulunmuştur. Ancak, literatür incelendiğinde bu konudaki verilerin oldukça heterojen olduğu aşikardır. Bu verilerin çelişkili olmasının

sebepleri hasta seçimindeki farklılıklar, hasta sayıları ve gruplar açısından farklılıklar ve standardize edilmemiş serum TPO seviyesi ölçümündeki teknik farklılıklar olabilir. Gelişmekte olan duyarlı ve hassas serum TPO seviyesi ölçüm teknikleri sayesinde bu alanda çok sayıda çalışmanın gelecekte karşılık bulacağını şimdiden söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, kronik viral hepatit, trombopoetin, trombositopeni.



SERUM TROMBOPOETİN SEVİYELERİNİN KRONİK VİRAL HEPATİT VE KARACİĞER SİROZUYLA İLİŞKİSİ

ABSTRACT

Aim: Our aim in this study is to determine serum thrombopoietin levels in patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis and thus to determine the effect of serum thrombopoietin levels on various liver diseases.

Method: Forty patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C, 20 patients with liver cirrhosis and 20 healthy subjects were included to measure serum TPO levels. Liver parenchymal biopsy was performed on newly diagnosed chronic viral hepatitis patients. These patients were divided into two groups according to the modified Knodell scoring system: those with fibrosis scores of 1, 2 and 3 (ie chronic active hepatitis patients) and those with 4, 5 and 6 (ie, pre- cirrhotic / cirrhotic hepatitis patients). Liver biopsy results were obtained from our hospital's Medical Pathology archive. The laboratory parameters were based on the routine tests evaluated in Internal Medicine and Gastroenterology polyclinics. The Quantikine ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kit was used for to measure serum TPO levels.

Results: In this prospective controlled study, there was no statistically significant difference between groups in terms of TPO values ($p = 0,380$). There was no statistically significant relationship between age, ALT, ALB, INR, WBC, Plt and TPO in chronic active hepatitis and liver cirrhosis group. There was a statistically significant positive correlation between WBC and TPO in the pre-cirrhotic / cirrhotic hepatitis group ($r = 0,636$, $p = 0,035$). There was a statistically significant positive correlation between age and TPO in the control group ($r = 0.702$, $p = 0.001$). There was no statistically significant relationship between fibrosis score and TPO in chronic viral hepatitis patients ($r = -0,198$, $p = 0.302$).

Conclusion: In our study, there was no significant correlation between serum TPO level and grade of liver parenchymal damage and thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. A limited number of literature data published in this issue are consistent with some of our data. However, when the literature is examined, it is obvious that the data in this area are quite heterogeneous. The contradictions of these

data may be due to differences in patient selection, differences in patient numbers and groups, and technical differences in the unstandardized serum TPO level measurement. Thanks to developing sensitive and sensitive serum TPO level measurement techniques, we can already say that a lot of study in this area will come in the future.

Key words: Liver cirrhosis, chronic viral hepatitis, thrombopoietin, thrombocytopenia.



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	ISHAK Skorlama Sistemi Derecelendirme-Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)	7
Tablo 2.	ISHAK skorlama sistemine göre fibrozisin evrelendirilmesi.....	7
Tablo 3.	Kronik Hepatitin Etyolojisi ve Laboratuvar Özellikleri	8
Tablo 4.	Kronik hepatit B'nin klinik evreleri	13
Tablo 5.	Kılavuzlara göre kronik hepatit B tedavi ve takip önerileri	16
Tablo 6.	Kronik Hepatit B Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi	17
Tablo 7.	Karaciğer Sirozunda Child-Pugh Sınıflaması.....	32
Tablo 8.	Tanımlayıcı istatistikler	57
Tablo 9.	Parametrelerin karşılaştırılması	58
Tablo 10.	Parametrelerin karşılaştırılması	60
Tablo 11.	TPO'in korelasyon analizi sonuçları	62
Tablo 12.	Kronik viral hepatit hastalarında parametrelerin karşılaştırılması	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Karaciğer mikroanatomik yapısını açıklamakta kullanılan modeller.	5
Şekil 2.	Hepatit C virüsü sıklığının yaşa göre dağılımı.....	19
Şekil 3.	Trombopoetin Sekansı.....	41
Şekil 4.	TPO Reseptörünün Aktifleşmesi.....	43
Şekil 5.	Rekombinan TPO'ya Cevap.....	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde hepatite neden olan çok fazla sayıda etmen bulunmaktadır. Bu etmenler arasında bulunan virüsler hem sıklık hem de neden olduğu tablolar açısından önemli bir yere sahiptir. Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Hepatit D virüsü (HDV) ve Hepatit E virüsü (HEV) hepatit oluşturan hepatotrop virüsler grubundadır. HAV ve HEV akut hepatite neden olurken, diğer virüsler hem akut hem de kronik hepatit oluşturabilmektedir. Karaciğere yönelen bu virüslerin inkübasyon periyodunu izleyerek, karaciğer hücrelerinde hepatosit hasarı, nekroz ve dejenerasyon ile reaktif iltihap cevabının gelişmesi söz konusudur. Bu da karaciğer fonksiyonlarında bozulma, karaciğer hastalığı bulgularının ortaya çıkışı ile sonlanır.

Kronik viral hepatit; HBV, HCV ve HDV'nin en azından biri ile birliktelik gösterecek şekilde biyokimyasal, klinik ve histolojik bulguların en az 6 ay devam etmesi anlamına gelmektedir. Klinik bulguların eşlik etmediği durumlarda serum aminotransferaz enzim yüksekliği ve belirgin veya hafif artmış serum alkalen fosfataz yüksekliği ile tanınabilir. Histopatolojik olarak kronik viral hepatit iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofi, rejenerasyon ve fibrozisin kombinasyonudur. Kronik viral hepatit, Modifiye Knodall Sınıflamasına göre aktivite ve kronisite indeksi olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Aktivite indeksine göre patolojik olarak dört grupta ele alınır; a) Periportal ya da periseptal interface hepatitis (piecemeal nekroz), b) Konfluent nekroz, c) Fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon ve d) Portal inflamasyon. Kronisite indeksine göre de karaciğer fibrozu '0' dan '6' ya kadar puanlanmakta olup '0' fibrozis olmadığına ve '6' ise siroza karşılık gelmektedir.

Karaciğer sirozu ise karaciğer yapısının yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Başta kronik viral hepatitler, otoimmün hepatitler ve alkol olmak üzere edinsel ve kalıtsal birçok sebebi vardır. Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya dış eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kılırlarda azalma ve dağılımında bozukluk, erkekte jinekomasti, kadınlarda menstruasyon

değişiklikleri ve ödem görülebilir. Fizik muayenede; dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde kas atrofisi, spider anjiom, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, siyanoz, ödem, asit, hiperpigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyon en sık karşılaşılan bulgulardır. Sirotik hastalarda trombosit sayı ve fonksiyonlarında anormallikler görülmektedir. Sirotik hastaların yaklaşık %40'ında kanama zamanı 10 dakikanın üzerinde (normal; 1-6 dakika) ve %15-70'inde trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Karaciğer sirozunda trombositopeninin sebepleri; portal hipertansiyona sekonder splenomegali, immun trombositopeni, ilaçlar, alkol ve karaciğerde yetersiz trombopoetin (TPO) yapımıdır.

Bir glikoprotein olan TPO 353-356 aminoasitten oluşur. Esas yapım yeri olan karaciğer dışında böbrek, kemik iliği ve dalakta da yapılır. TPO, megakaryositlerin diferansiyasyonu ve böylece de trombosit üretimini düzenler. Trombosit sayısı ile kandaki TPO düzeyleri arasında ters ilişki vardır. Trombosit sayısı akut olarak azaldığında TPO düzeyi hızla yükselmeye başlar. TPO'nun plazma yarılanma ömrü 30 saattir.

Literatür incelendiğinde TPO seviyeleri ile kronik viral hepatit ve karaciğer sirozu arasında ilişki olup olmadığını araştıran az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Kronik viral hepatitli hastalarda kimi veriler TPO seviyelerinin yüksek kimi veriler ise normal olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde karaciğer sirozlu hastalarda da kimi çalışmalarda TPO düzeyleri düşük kimi çalışmalarda ise normal bulunmuştur. Bu çalışmada amacımız kronik viral hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda serum trombopoetin seviyelerini belirlemek ve dolayısıyla serum trombopoetin seviyelerinin çeşitli karaciğer hastalıklarından etkilenme durumunu ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Karaciğer sağ üst kadranda bulunmaktadır ve midklaviküler hat boyunca 5. interkostal aralıktan sağ kosta kenarına kadar uzanmaktadır. İnspirasyon sırasında karaciğerin inferior ucu arcus kostanın altına kadar inmektedir. Karaciğerin ortalama ağırlığı erkeklerde 1800 gram, kadınlarda 1400 gramdır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşmaktadır. Başlıca hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusu olmak üzere dört yapısal elemandan meydana gelmektedir.

Karaciğer, diğer organlardan farklı olarak ikili kanlanma sistemine sahiptir. Karaciğere ulaşan toplam kanın %25'lik oksijenize kısmını hepatik arterler, %75'lik kısmını ise portal ven sağlamaktadır. Karaciğer dakikada 1,5 litre kan toplamaktadır ve hacminin en az %20'sini kan oluşturmaktadır. Hepatik arter defalarca dallanır ve lobüller arası arterleri oluşturmaktadır. Bu arterlerden bazıları doğrudan sinüzoid içine sonlanan arteriollerini oluştururken bazıları da portal yapılara akmaktadır. Böylece, sinüzoid içinde portal venöz ve arteryal kan karışmaktadır.

Karaciğerin temel konstitüsyonel elemanı karaciğer hücresi veya hepatositir. Yunanca hepar (karaciğer) ve kytos (hücre) kelimelerinden meydana gelmekte olup bu epitelyal hücreler birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde dizilerek karaciğer dokusunun yaklaşık %80'ini oluşturan parankimi meydana getirmektedir. Geriye kalan %20'lik kısım ise stroma adını verdiğimiz bağ dokusunun hassas ve destekleyici mikroçerçevesini oluşturan kısımdır (1).

Karaciğer, asinüs veya lobül denilen birimlerden oluşmaktadır. Portal alan, portal ven ve interlobüler safra kanalı ile hepatik arter dallarından oluşmakta olup bir portal alan ile komşu santral ven arasındaki üçgen şeklindeki alana asinus denmektedir. Hepatik asinus modeli; kanın arteryal ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaştıktan sonra, kordonlar şeklinde sıralanan karaciğer hücreleri tarafından işlendikten sonra terminal hepatik venüllere dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri bol oksijenize kandan faydalanma derecelerine göre üç alana ayırmaktadır.

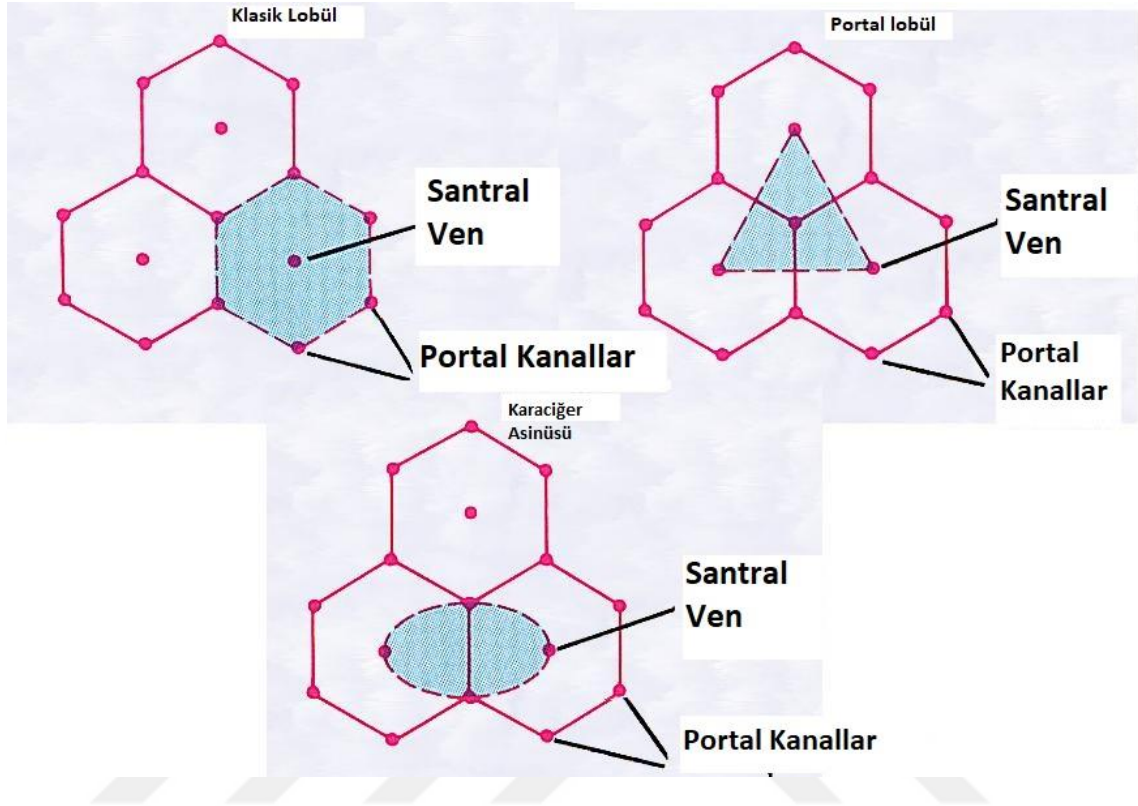
Kanlanma sırasıyla en çok periportal kısım zone 1’de, sonra interlobüler kısım zone 2’de ve en az olarak da perivenüler kısım zone 3’te meydana gelmektedir.

Karaciğer lobülü, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven), kenarlarında portal alanların bulunduğu hegzagonal ünitelerdir. Portal alan, portal ven ve interlobüler safra kanalı ile hepatik arter dallarından meydana gelmektedir.

Portal lobül modelinde ise, karaciğerin ekzokrin fonksiyonu, yani safra sekresyonu baz alınarak oluşturulmakla beraber bu modelde, portal triadın bir bileşeni olan portal safra kanalı, portal lobülün merkezi olarak kabul edilmektedir. O portal alana en yakın üç santral venden geçen hayali çizgi portal lobülün sınırlarını oluşturmaktadır ve üç klasik karaciğer lobülünün bir kısmını içeren, safranın akıp drene olduğu, üçgen şekilli doku parçasıdır.

Karaciğer parankim hücreleri olan hepatositler ise, poligonal olmakla beraber, genelde merkezde yerleşik tek nükleusa sahiptir; ancak hücrelerin %20-25 kadarlık bir kısmı ise iki nükleusludur. Hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir santral venden bir portal mesafeye doğru uzanım göstermekte olup bu kordonların (Remarc kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılmaktadır ve burada portal alanlardan santral vene doğru kan akımı olmaktadır. Sinüzoidler, fenestralı bir bazal membrana oturmuş olan endotel hücreleri ile çevrelenmiştir. Karaciğer sinüzoidlerinin son derece ince duvarlarında, squamöz endotel hücreleri arasında yerleşmekte olan Kupffer hücrelerinin çoğu fagositoz görevi yapmaktadırlar ve bu hücreler periportal lobüllerde bulunmaktadır. Hepatositler ile endotel hücreleri arasında sadece ultrastrüktürel düzeyde görülebilen Disse aralığı (perisinüzoidal aralık) bulunmaktadır. Disse aralığı, içi sıvı ile dolu dar boşluklar olmakla beraber ve plazmanın hepatosit yüzeyleri ile sinüzoidler arasında çözünebilir madde alışverişine izin verecek şekilde akmasını sağlamaktadır. Karaciğerin lenf sıvısı bu boşluklardan köken almaktadır ve portal yollardaki küçük lenf damarlarına boşalmaktadır. Disse aralığında İto hücreleri bulunmaktadır ve bu hücreler yıldızlı hücre olarak da bilinmektedir. İto hücreleri, karaciğer inflamasyonu esnasında myofibroblastlara dönüşerek kollajen üretmektedirler. Disse aralığında ayrıca fenestralı bazal membrandan süzülebilen fibronektin ve proteoglikanlar ile özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler bulunmaktadır. Disse aralığındaki kollajen fibriller hepatositlere

destek olan retikülin çatıyı oluşturmakta olup bu çatının korunmasının da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı için gerekli olduğu düşünülmektedir (1).



Şekil 1. Karaciğer mikroanatomik yapısını açıklamakta kullanılan modeller (2).

2.1.1. Kronik Viral Hepatitlerde Biyopsi Skoruması

Kronik viral hepatit tanısında ve tedavi planlanmasında, patolojik olarak fibrozis ve aktivite derecesini gösteren değişik skoruması sistemleri mevcut olup bunlar; Knodell skoruması sistemi, Scheuer skoruması sistemi, Metavir skoruması sistemi, Modifiye Knodell (Ishak) skoruması sistemleridir. Bunlar içinde en sık kullanılan sistem Modifiye Knodell (Ishak) skoruması sistemidir (Tablo 1-2). Bu skorumada, derece ile virüsün neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanmaktadır. Evre ile ise fibrozisin düzeyi saptanmaktadır. Derece belirlenirken histolojik olarak piecemeal nekroz, konfluent nekroz, fokal litik nekroz ve portal inflamasyon değerlendirilir ve 18 üzerinden puanlanmaktadır. Evre için ise fibrozis düzeyine bakılır ve fibrozis düzeyine göre 6'ya ayrılmaktadır. '0' fibrozis olmadığı, '6' ise siroz veya şüpheli siroz olduğu anlamına gelmektedir.

2.1.2. Karaciğer Fibrozisi Değerlendirmesinde Non-İnvaziv Yöntemler

Non-invaziv fibrozis değerlendirme yöntemleri, karaciğer biyopsisine alternatif testler (serumda ALT, AST, protrombin zamanı, gama-glutamin transferaz, apolipoprotein, kolesterol, α 2-makroglobulin, trombosit sayısı, trombosit hacmi, haptoglobin gibi), karaciğer sertliğini ölçen görüntülemeler (transient elastografi, manyetik rezonans elastografi) ve bunların çeşitli şekillerde formülasyonu ile oluşan indeksler mevcut olup bu noninvaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tümüyle almamış olmakla beraber tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilir.

Non-invaziv fibrozis değerlendirme yöntemlerinden; transient elastografi (Fibroscan) karaciğerin sertliğini (liver stiffness) vücuda herhangi bir invaziv girişim yapmadan ağrısız, hızlı ve zahmetsiz bir şekilde ultrasonografi dalgaları kullanılarak kısa sürede ölçen gelişmiş teknolojiye yeni bir tıbbi cihaz olup özel tarayıcı uçları yardımıyla karaciğerin sertlik derecesini ölçerek karaciğer hasarını (özellikle ileri evre fibrozisi) yüksek bir doğrulukla tahmin etmektedir. Fibroscan cihazı karaciğer biyopsisi ile alınabilen ve histolojik olarak incelenen dokunun en az 100 katı büyüklüğünde bir karaciğer alanını hızlı, ağrısız ve zahmetsiz olarak incelemektedir. Controlled attenuation parameter (CAP) ismi verilen özelliği sayesinde ise karaciğer yağlanma oranını ultrasonografiden çok daha hassas ve doğru bir şekilde ve sayısal olarak saptamaktadır. Bu sebeple bu cihazın kullanımının sık görülen non-alkolik karaciğer yağlanması hastalarında yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu hastalığın ileri evresi non-alkolik steato-hepatit'tir ve karaciğer fibrozisi ile ilerleyebilen bir hastalıktır. Normal görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi vb.) yağlı karaciğer hastalarındaki fibrozisi saptayamayabilir ve fibroscan görüntülemesi sayesinde yağlı karaciğerdeki fibrozis de invaziv yöntemle gerek duyulmadan saptanabilir.

Tablo 1. ISHAK Skorlama Sistemi Derecelendirme-Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ)
(3).

A. Periportal veya periseptal Interface Hepatit (Piecernal Nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50' den az ve devamlı)	3
Ciddi (portal traktın veya septanın %50' sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10' dan fazla odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli, tümü portal alanlar	4

Tablo 2. ISHAK skorlama sistemine göre fibrozisin evrelendirilmesi (4).

Fibrozis skor	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto- portal (P-P) ve aynı zamanda porto-santral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.2. KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Kronik hepatit, karaciğerin kronik nekroinflamasyonu olarak tanımlanmakla beraber hepatotropik virüsler, otoimmünite, alkol ile metabolik bozuklukları da içeren birçok farklı sebepten kaynaklanabilir ve biyokimyasal, klinik ve histolojik bulguların en az 6 ay devam etmesi anlamına gelmektedir. HBV veya HCV ile kronik olarak enfekte olan 500 milyon kişiyle, hepatit virüslerine bağlı kronik infeksiyonlar, dünya genelinde kronik hepatitlerin açık ara en temel sebebidir. Kronik B ve C viral hepatitleri sirozun ve hepatosellüler karsinomun (HCC) dünya genelinde en başta gelen nedenidir ve senede 1 milyondan fazla ölüme neden olmaları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudurlar. Kronik hepatitin etyolojisi ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir (4).

Kronik hepatitin tüm klinikopatolojik prezentasyonu kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalarda ve kronik hepatit B'nin üzerine eklenen kronik hepatit D'li hastalarda görülmekte olup viral hepatitlerden hepatit A ve E, enterik yolla bulaşmakla beraber kendi kendilerini sınırlayıcıdır ve hepatit E virüsünün karaciğer nakilli hastalarda kronikleşebilmesi dışında kronik hepatite neden oldukları görülmemiştir (4).

Tablo 3. Kronik Hepatitin Etiyolojisi ve Laboratuvar Özellikleri (4).

Hepatitin Tipi	Tanısal Test(ler)	Otoantikorlar
Kronik hepatit B	HBsAg, Anti-HBc IgG, HBeAg, HBV-DNA	Nadir
Kronik hepatit C	Anti-HCV, HCV-RNA	Anti-LKM1
Kronik hepatit D	Anti-HDV, HDV-RNA, HBsAg, Anti-HBc IgG	Anti-LKM3
Otoimmün hepatit	ANA, Anti-LKM1, Hiperglobulinemi	ANA, Anti-LKM1, Anti-SLA
İlaçla indüklenen	-	Nadir
Kriptojenik	Hepsi negatif	Yok

2.2.1. Kronik Hepatit B

2.2.1.1. Kronik Hepatit B Epidemiyolojisi

HBV, hepadnavirüs ailesinin bir üyesi olup hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı (% 70 çift, % 30 tek) dairesel bir DNA genomu içeren ikozahedral bir nükleokapside sahip bir viriondur. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısıyla bilinen en küçük DNA virüsü olmakla beraber elektron mikroskobu ile incelendiğinde yaklaşık 42 nm çapında, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-enfektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir. HBV, zarflı bir virüs olmasına rağmen ısı, düşük pH, eter, dondurma ve çözmeye oldukça dirençli olup virüse böylece kişiden kişiye geçişteki etkinlik ve dezenfektan direnci sağlanır (5).

Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu, ülkemizde karaciğer hastalıklarının en önde gelen sebebi olup bu virüse bağlı olarak gelişen akut hepatit, fulminant hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve HCC gibi tablolar, ülkemizin sağlık sorunları arasında önemli yer tutan hastalık gruplarını oluşturmaktadırlar. Dünya üzerinde hali hazırda iki milyar kişi HBV ile karşılaşmıştır ve bunların serolojik delilleri mevcuttur (6).

Dünyada yaklaşık olarak 240 milyon kişinin HBV ile enfekte oldukları düşünülmektedir ve bu hastaların tedavisiz kalmaları durumunda 1/4'ünün siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonlar ile hayatlarını kaybedecekleri düşünülmektedir (7). HBV enfeksiyon sıklığı endemik özelliklere göre %2 ile %8 arasında ülkeden ülkeye değişmekte olup ülkemizde HBV prevalansı %4,7'dir (8). Hepatit B prevalansı (HBsAg pozitifliği) açısından dünya üzerinde belirlenen üç ayrı prevalans bölgesi göz önünde bulundurulduğunda, Türkiye %4,7 ile orta prevalans bölgesinde yer almaktadır ve enfeksiyon erken çocukluk döneminde edinilmektedir.

Türkiye'de yirmi milyon kişinin HBV ile karşılaştığı ve üç buçuk-dört milyon taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik hepatit B hastasının var olduğu düşünülmektedir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında ülkemizde gerçekleştirilen TURK-HEP çalışmasında HBsAg (hepatit B

surface antijeni) pozitifliği %4, Anti-HBc (hepatit B kor antikoru) total pozitifliği %30,6, anti-HBs (hepatit B surface antikoru) pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır (9).

2.2.1.2. HBV Bulaş Yolları

HBV enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının deri ve mukoza ile teması sonucu bulaşmaktadır (10). Kan transfüzyonu ve diyaliz, HBV bulaşı açısından olguların %3'ünden azında etken olarak görülmektedir. Sağlık çalışanları özellikle de cerrahlar, hemodiyaliz çalışanları ve patoloji uzmanları daha yüksek riske sahiptirler ve bununla beraber kontamine iğne batmasına bağlı HBV enfeksiyon riski, kaynağın hepatit B zarf antijeni (HBeAg) belirtecinin pozitif olmasıyla beraber artış göstermektedir (11). HBV'nin oral yol ile bulaşının net bir kanıtı olmamasıyla beraber HBsAg ve HBV DNA, kronik hepatit B enfeksiyonlu annelerin sütünde bulunmuştur. Bağışıklanmış çocuklarda, anne sütü ile beslenmeye bağlı HBV bulaşında artmış risk mevcut değildir (12). Sarılmak, kucaklamak, öpmek, öksürmek, aksırmak, aynı çatal bıçağı kullanmakla bulaşmadığı kabul edilmektedir.

Pek çok endemik bölgede anneden bebeğine vertikal bulaş enfeksiyonun esas kaynağı olup enfekte annenin bebeğine bulaş oranı %40-50'dir. HBeAg pozitif bir annede bulaş oranı daha yüksektir. Anneden bebeğe bulaşma, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte materyal sıvılarla bebeğin teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının bebek tarafından yutulması, sezeryan sırasında anne kanı ile bebeğin teması veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenler ile oluşmaktadır. Intrauterin bulaş oranı %5-10 civarında kabul edilmektedir (13). Kan bulaşmış sekresyonlar ile mukoza ya da sağlam olmayan cildin uzun dönemli, sık temasları sonucu da HBV enfeksiyonu bulaşabilmektedir. Anne ve çocuk, kardeşler, arkadaşlar arası yakın temaslarda, küçük cilt sıyrıkları, ısırıklar ile bulaş olabileceği gösterilmiştir (14).

Kan transfüzyonu ve güvenilir olmayan enjeksiyon, pek çok gelişmekte olan ülkedeki HBV bulaşının ana sebebini oluşturmaktadır. HBV vücut dışında haftalarca yaşayabilmekte ve tıraş bıçağı, diş fırçası gibi cansız yüzeylerde bulunabilmektedir (15).

2.2.1.3. Kronik Hepatit B Klinik Özellikleri

Hepatit B infeksiyonu klinik olarak viral replikasyon ve transaminaz değerleri göz önüne alınarak; immün toleran faz, immün yanıt (temizlenme) dönemi, inaktif kronik hepatit dönemi ve reaktivasyon dönemi olarak birbirini takip etme kuralı olmayan 4 döneme ayrılmıştı. Ancak, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2017 kılavuzunda kronik hepatitin doğal seyri hepatit B zarf antijen (HBeAg) pozitifliği ve hepatit bulgularının varlığına göre beş döneme ayrılmıştır (16). Önceki tanımlamada olduğu gibi bu beş faz da birbirini takip eden dönemler olarak algılanmamalıdır.

Faz 1: HBeAg-pozitif kronik HBV infeksiyonu (immün toleran faz): Daha önce immun-toleran faz olarak adlandırılan fazdır. HBeAg pozitifliği, HBV DNA yüksekliği, ALT'nin normal ancak üst sınırdaki değerleri (üst sınır 40 IU/mL), karaciğerde nekroinflamasyonun ve fibrozisin hiç olmaması veya minimal olması bu fazın özellikleridir. Bu faz çok uzun süren bir faz olup çok bulaşıcıdır ve HBeAg'nin spontan negatifleşmesi çok düşük bir olasılıktır. Yüksek HBV DNA düzeylerine bağlı olarak bu hastalar çok bulaştırıcıdır (17).

Faz 2: HBeAg-pozitif kronik hepatit B: Serum HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyleri, yüksek ALT düzeyi vardır. Karaciğerde orta ve şiddetli nekroinflamasyon ve fibroze hızlı bir gidiş vardır. Bu fazın sonuçları oldukça değişkendir: Birçok hastada HBeAg serokonversiyonu gelişir, HBV DNA süpresyonu ve HBeAg negatif faza dönebilir. Bazı hastalar ise HBeAg negatif kronik hepatit B infeksiyonu fazına ilerleyebilir (18).

Faz 3: HBeAg-negatif kronik HBV infeksiyonu: Önceden inaktif taşıyıcı faz olarak adlandırılmakta olan bu faz anti-HBe varlığı, düşük veya saptanamayan HBV DNA düzeyleri (<2000 IU/mL), normal ALT düzeyleri (yaklaşık olarak cut-off değeri 40 U/ml) ile karakterize olup bazı hastalar bu fazda HBV DNA>2000 IU/mL (genellikle < 20.000 IU/mL) normal ALT düzeyleri ve minimal nekroinflamasyon ve düşük fibrozis ile birlikte. Hastaların %1-3'de HBsAg kaybı ve/veya serokonversiyon spontan olarak gelişebilmektedir. Tipik olarak böyle hastalarda düşük düzeyde serum HBsAg düzeyleri vardır (<1000 IU/mL) (18).

Faz 4: HBeAg-negatif kronik hepatit: HBeAg düzeyinin düşüklüğü ve Anti HBeAg ölçülebilir düzeyleri ile birlikte. Persistan veya fluktuasyon gösteren HBV DNA düzeyleri ve devamlı yüksek seyreden veya fluktuasyon gösteren ALT düzeyleri görülmektedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis vardır (7).

Faz 5: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-negatif faz: Bu fazda HBsAg negatif olup anti-hepatit B kor antijeni (anti- HBc) pozitifdir. Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) pozitif veya negatif olabilir. HBV DNA genellikle negatiftir ancak karaciğerde cccDNA saptanabilir. Bu faz “occult HBV enfeksiyonu” olarak da bilinmektedir. HBsAg kaybı, siroz gelişmeden önce ortaya çıkarsa, dekompanse ve HCC gelişme riskinin yok denecek kadar az olduğu manasına gelmektedir. Ancak HBsAg kaybı, siroz geliştikten sonra ortaya çıktı ise bu hastaların HCC açısından yakın takibine devam edilmesi gerekmektedir (7).

Kronik hepatit B’nin klinik evreleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Akut hepatit B virüs enfeksiyonu ardından, hastaların %5-10’unda kronikleşme olabilmektedir ve altı aydan daha uzun süren HBsAg pozitifliği saptanması durumunda kronik enfeksiyon araştırılmalıdır. Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitifdir hem de virüs replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam etmektedir (19). Bu iki gruptaki ayrım karaciğerin histopatolojik incelemesi ile konulur. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immünohistokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (19). Kronik hepatit çoğunlukla sessiz seyreden bir hastalıktır ve genellikle tesadüfen HBsAg pozitif bulunduğu orta derecede transaminaz yüksekliği de varsa tanısı konabilir. Yorgunluk en önemli semptomdur ve bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları eşlik edebilir. Klinik bulgu olarak da sarılık, spider nevüs, splenomegali ile küçülmüş veya büyümüş karaciğer görülebilir (19). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda siroz, HCC ve karaciğer yetmezliği gelişme riskleri artmıştır (6).

Tablo 4. Kronik hepatit B'nin klinik evreleri (16).

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik HBV Enfeksiyonu	Kronik Hepatit B	Kronik HBV Enfeksiyonu	Kronik Hepatit B
HBsAg IU/mL	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA IU/mL	$>10^7$	10^4 - 10^7	<2000	>2000
ALT U/L	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok /Minimal	İlmlı /Şiddetli	Yok	Orta ve ya şiddetli
Eski Terminoloji	İmmün Toleran Faz	İmmün Reaktif faz	İnaktif Taşıyıcı	HBeAg negatif Kronik Hepatit B

2.2.1.4. Kronik Hepatit B Tanısı

HBsAg, serumda 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak kalıyorsa hastalığın kronikleştiğini düşündürmektedir. HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı, bulaşma yoluna ve yaşa göre değişiklik göstermekte olup enfeksiyonun edinilme yaşı ile kronikleşme riski ters orantılıdır.

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerin ilk değerlendirilmesi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene içermelidir ve koenfeksiyonlar açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, aşılama durumu, ailede HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri sorgulanmalıdır. Biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HIV, HCV, HDV gibi diğer hepatit nedenleri dışlanmalıdır (20).

Biyokimyasal testlerden ALT, AST, alkalin fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT), bilirübin, albümin, protrombin zamanı (PT) kullanılmaktadır. AST ve ALT' nin normal serum değerleri 30-40 U/L'nin altıdır. ALT esas olarak hepatositlerde ve sitozolde bulunmakta olup hepatosit hasarında seruma salınmaktadır ve serum düzeyleri yükselmektedir. ALT'den farklı olarak AST, sadece karaciğerde değil kalp, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, dalak, akciğer gibi organlarda da bulunmaktadır ve bu organlardan seruma salınabilmektedir. ALT, AST'ye göre karaciğer hastalıklarında daha spesifik bir belirteçtir ve serum ALT düzeyinin artması hepatositteki

nekroinflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olmakla beraber ALT düzeylerinin normal olması nekroinflamasyon veya fibrozisin olmadığı anlamına da gelmemektedir.

ALP, karaciğerdeki safra kanaliküllerindeki villüslerde bulunmakta olup karaciğer hasarında, safra yolu obstruksiyonlarında ve kemik hastalıklarında serum düzeyleri artmaktadır. İzole ALP yükseklikleri genelde karaciğer dışı patolojilere sekonderdir. GGT, karaciğerde, safra kanallarında, böbrek, kalp, beyin ve seminal veziküllerde bulunur; bu organ ve dokuları etkileyen hastalıklarda düzeyleri artabilir. Alkole sekonder karaciğer hasarında izole GGT yüksekliği görülmektedir. ALP ve GGT'nin birlikte artması, karaciğer kaynaklı bir hastalığın olduğu konusunda uyarması bakımından son derece önemlidir.

Serolojik testler; HBsAg, HBcAg, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, HBeAg ve anti-HBe'dir. HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik tanısının en önemli göstergesi olup genellikle enzim-linked immünoassay (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanmaktadır. HBcAg, enfekte hepatositlerde üretilen hücre içi bir antijendir; serumda saptanamaz. Kor antikorları ise serumda saptanabilir. Anti-HBc IgM, akut hepatit B tanısında önemli bir belirteçtir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın göstergesidir ve aşılanan kişilerde tek başına pozitifdir. HBeAg, prekor proteini tarafından kodlanarak üretilen ve genellikle replikasyonu ve infektiviteyi gösteren bir antijendir.

Moleküler testler, HBV DNA ve genotip tayini olup serum HBV DNA düzeyi, kalitatif veya kantitatif olarak farklı metodlarla saptanabilir ve HBV replikasyonu bu testlerle değerlendirilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real time-PCR) tekniğidir. Genotip tayini rutin olarak yapılmamakla beraber, ülkemizde genotip D baskındır.

Histopatolojik değerlendirme için yapılan karaciğer iğne biyopsisi, kronik hepatit B tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozisin belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir. Ayrıca karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekartasyonunda yarar sağlamaktadır. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), kronik hepatit B tedavi giderlerini karşılamak için, karaciğer sirozu mevcut olan hastalar gibi belli özel durumlar dışında tedavi öncesi karaciğer biyopsisi yapılmasını öngörmektedir (21).

Non-invaziv fibrozis değerlendirme yöntemleri arasında, karaciğer sertliğini ölçen görüntülemeler (transient elastografi, MR elastografi) ve karaciğer biyopsisine alternatif testler (serumda ALT, AST, PT, GGT, apolipoprotein, kolesterol, alfa2-makroglobulin, trombosit sayısı, trombosit hacmi, haptoglobulin gibi) ve bunların çeşitli şekillerde formülasyonu ile oluşan indeksler (APRI, FIB-4, FibroTest) bulunmaktadır. Karaciğer sertliği ölçümü, ileri derecede fibrozisi değerlendirmede (Metavir 3) diğer serum testlerine göre en iyi yöntem olarak bulunmuştur ancak bu noninvaziv testler karaciğer biyopsisinin yerini tümüyle almamış olup, tanıda tamamlayıcı testler olarak kullanılabilirler (22).

2.2.1.5. Kronik Hepatit B Tedavisi

HBV infeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ailede HCC ve siroz hikayesi ile karaciğer dışı bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. Serum HBV DNA, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve karaciğer hastalığının düzeyi bu kararın alınmasında en önemli kriterler olup karaciğer sirozu olmayan bir hastada HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT >40 IU/ml olarak saptanması ve karaciğer biyopsisi ile orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzeyde fibrozis, tedavi kararı verilmesini gerektirir. Karaciğer biyopsisi, her ne kadar karaciğer histolojisi hakkında ek bilgiler verse de genellikle tedavi kararını değiştirmemektedir. Bu amaçla karaciğer fibrozisinin non-invaziv yöntemler ile değerlendirilmesi tedavi kararının alınmasında kullanışlı bir yöntem olarak görülmektedir. Kılavuzların tedavi ve takip nerileri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Kronik hepatit B tedavisinde hali hazırda onaylanmış olan tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) ve nükleotid analoglarıdır(adefovir dipivoksil ve tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir alafenamid). Nükleosid analogları/Nükleotid analogları (NA) hepatit B virüsünün ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılabilir. Buna göre lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerine sahip ilaçlar iken, entekavir ve tenefovir yüksek direnç bariyerine sahip olan ilaçlardır. Bu amaçla kronik hepatit B tedavisinde NA seçilirken öncelikle yüksek direnç bariyerine sahip olan entekavir ve tenefovir ilk tercih olarak kullanılan ilaçlar haline gelmiş olup

bu ilaçlar HBV DNA'yı uzun süre baskılamaları yanında yan etkilerinin düşük olması nedeni ile de güvenle kullanılabilirler (23).

Tablo 5. Kılavuzlara göre kronik hepatit B tedavi ve takip önerileri

HBeAg Pozitif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	ALT >NÜS	EASL	3-6 ayda bir takip Karaciğer biyopsisi önerilebilir. Orta ciddi inflamasyon/fibrozis varsa tedavi
HBV DNA >20.000 IU/ml	ALT 1-2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip ALT sürekli yüksekse, yaş>40 ve ailede HCC öyküsü varsa biyopsi yap Biyopsi sonucuna göre takip veya tedavi
	ALT >2xNÜS	AASLD, APASL, EASL	3-6 ayda bir takip Spontan HBeAg kaybı yoksa tedavi
HBeAg Negatif Hastalar			
HBV DNA <2.000 IU/ml ALT normal		AASLD, APASL, EASL	Takip
HBV DNA 2.000-20.000 IU/ml	AASLD	ALT 1-2xNÜS	Karaciğer biyopsisi Biyopsi sonucuna göre tedavi veya takip
	APASL	ALT >2xNÜS	Tedavi
		ALT 1-2xNÜS	1-3 ayda bir takip 40 yaş üzeri biyopsi Biyopsiye göre tedavi veya takip
	EASL	ALT >2xNÜS	Karaciğer biyopsisi Biyopsiye göre tedavi veya takip
HBV DNA >20.000 IU/ml ALT >2xNÜS		AASLD, APASL, EASL	Tedavi et Biyopsi opsiyonel

HBeAg: Hepatit B e antijeni. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. NÜS: Normalin üst sınırı. AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği. APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği. EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği. HCC: Hepatosellüler kanser.

Kronik Hepatit B Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

Tedavi başlanmış kronik hepatit B'li hastalarda tedaviye cevap değerlendirilirken virolojik cevap, serolojik cevap, biyokimyasal cevap ve histolojik cevap tanımlamaları önem kazanmaktadır (Tablo 6). Tedaviye verilen cevabın doğru bir şekilde yorumlanması ve gerektiğinde tedavi şeklinin değiştirilmesi virüse bağlı gelişebilecek komplikasyonların etkin şekilde ve zamanında azalmasını sağlar. Kronik HBV tedavisi için kullanılan güncel ilaçlar HBV replikasyonunu etkin şekilde baskılayabilmekte olup bu baskılamaya rağmen HCC gelişme riski tamamen ortadan kalkmamaktadır. Bu

tedaviler ile HBsAg serokonversiyonu sağlansa bile cccDNA havuzunda ya herhangi bir değişiklik olmamakta, ya da cccDNA'ya etki çok az olmaktadır. Hücre çekirdeği içinde kalan cccDNA konak genomuna integre olarak HCC gelişimi açısından risk oluşturmaya devam edebilmektedir. Son dönemlerde cccDNA'ya klirensini amaçlayan ve artıran ilaç tedavileri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu sebeple ortaya çıkan yeni tanımlamada; tedavi altında HBV DNA baskılanmış ve anti-HBs gelişsin ya da gelişmesin HBsAg kaybı olması nedeni ile tedavi kesilme kararı alınan hastalar için fonksiyonel kür tanımı, cccDNA'nın elimine edildiği hastalarda ise tam kür tanımı kullanılmaya başlanmıştır (23). HBV'nin yaşam siklusu daha iyi anlaşılmaya başladıkça geliştirilmeye çalışılan tedavilerin amacı tam kür elde etmek olmuştur.

Tablo 6. Kronik Hepatit B Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi

Virolojik cevap	NA tedavisi için: Tedavi ile HBV DNA < 10 IU/ml (saptanamaz düzeye) inmesidir. Üç aylık tedaviye rağmen HBV DNA'nın 1 log'dan az düşmesi ise primer cevapsızlık olarak tanımlanır. Bir yıl sonunda, HBV DNA'da 1 log'dan fazla düşüş olmasına karşın saptanabilir HBV DNA olması parsiyel cevap olarak tanımlanır. Tedavi altında saptanabilen en düşük HBV DNA düzeyinden 1 log daha yüksek HBV DNA saptanması virolojik breakthrough olarak tanımlanır. Tedavi ile düşen ALT seviyelerinin tekrar yükselmesi biyokimyasal breakthrough olarak tanımlanır. Tedavi sonrası kalıcı cevap: Tedavi bitiminin 12. ayından sonra HBV DNA'nın <2.000 IU/ml olması durumudur. IFN tedavisi için: Tedavinin 6. ayı ve tedavi sonunda HBV DNA <2.000 IU/ml olması virolojik cevap olarak tanımlanır. Tedavi sonrası kalıcı cevap; tedavi sonlandıktan sonra 12. ayda HBV DNA <2.000 IU/ml olmasıdır.
Serolojik cevap	HBeAg için: HBeAg-pozitif olan hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyonun gelişmesi HBsAg için: HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesi
Biyokimyasal cevap	Tedavi ile ALT normalizasyonu (<40 IU/ml). Üç ay ara ile bir yıl süre ile bakılan ALT'nin normal olması kalıcı biyokimyasal yanıt olarak tanımlansa da bunu her zaman saptamak kolay olmayabilir.
Histolojik cevap	Tedavi öncesi histolojik bulgulara göre tedavi sonrası nekroinflamatuvar aktivitede ve Ishak Fibrozis skorunda ≥ 2 düzelme olması.

NA: Nükleosid/nükleotid analogları. HBV: Hepatit B virüsü. ALT: Alanin aminotransferaz. IFN: İnterferon. HBeAg: Hepatit B e antijeni. HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni.

2.2.2. Kronik Hepatit C

2.2.2.1. Kronik Hepatit C Epidemiyolojisi

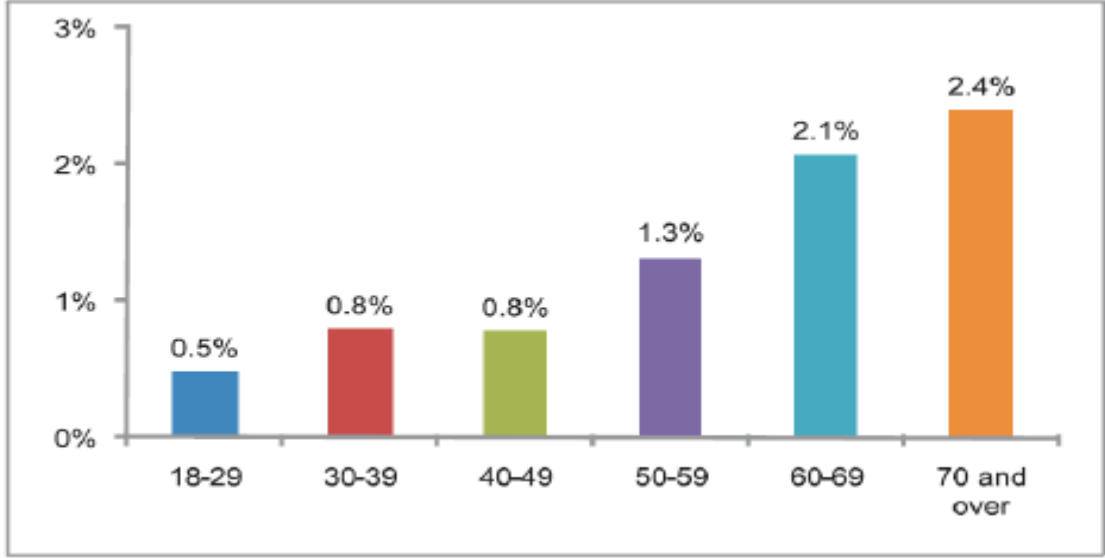
HCV, Flaviviridae ailesinden Hepacivirüs genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde lipit zarf taşıyan tek zincirli RNA virüsüdür. Hepacivirüs genusunda bulunan tek virüs

olmakla beraber flaviviridae ailesinde bulunan virüsler tek zincirli, pozitif yönelimli RNA genomları ile karakterizedir (24).

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmekte olup dünyada, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılı verilerine göre, 184 milyon kişi HCV ile enfekte olmuştur (25). HCV'nin insidans ve prevalansı zaman ve coğrafik değişiklikler göstermekte olup tahmini prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa'da HCV prevalansı %1'den düşüktür, prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika'da yer almaktadır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (%1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır'dan (%15-20) bildirilmiştir (26). Düşük prevalansı olan ancak nüfusu büyük gelişmiş ülkelerde örneğin Almanya'da prevalans %0,6, Kanada'da %0,8, Fransa'da %1,1, Avustralya'da %1,1'dir. Düşük, fakat biraz daha yüksek prevalans oranları Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden (%1,8), Japonya'dan (%1,5-2,3) ve İtalya'dan (%2,2) bildirilmiştir. Türkiye, dünya haritasında prevalansı %1-1,9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır. Çin'de prevalans %3,2, Hindistan'da %0,9'dur. 70 milyonluk bir ülke olan Mısır'da ise prevalans yaklaşık %15-20'dir (27,28). Dünyanın çeşitli bölgelerinde seropozitiflik oranı, %0,4-%16,8 arasında değişmektedir (29,30). Ülkemiz, %0,03-0,56 arasında bulunan HCV seropozitiflik oranı ile dünyadaki düşük seroprevalanslı ülkeler arasında yer almaktadır. Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV seropozitiflik oranı %1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun olarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV seropozitiflik oranının daha yüksek çıktığı belirlenmiştir. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1,15'tir (31). Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon'da %1,03-1,75 arasında, Erzurum'da %1,2, İzmir'de %1,3 ve Tokat'ta %2,1 olduğu görülmektedir (32). Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelere göre yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe kademeli olarak artmaktadır. Bu ülkelerde ve ülkemizde anti-HCV seropozitif olanların büyük kısmı 50 yaş üzerindedir. TÜRKHEP 2010, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı çalışmasında HBV ve HCV taşıyıcılığının cinslere göre dağılımına bakıldığında HBV taşıyıcılığı kadınlarda erkeklere göre daha azken, HCV kadınlarda erkeklere göre bir

miktar daha fazla bulunmuştur. Yaşa göre dağılıma bakıldığında ise HCV sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (Şekil 2). HBV ise yine yaşla doğru orantılı olarak artmakta ancak 50-59 yaş gurubunda en yüksek orana ulaşmakta, daha ileri yaşlarda ise biraz azalmaktadır (33).

Şekil 2. Hepatit C virüsü sıklığının yaşa göre dağılımı



2.2.2.2. Hepatit C Virüs Bulaş Yolları

HCV' nin bulaş yolları parenteral ve nonparenteral olarak ikiye ayrılmakta olup parenteral bulaş HCV hastalarının %30-60'ından sorumludur (34). Parenteral bulaş yolları içerisinde özellikle 1990'dan önce yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonu, intravenöz ilaç bağımlılığı, hemodiyaliz, nozokomiyal bulaş, organ transplantasyonu, tatuaj, akupunktur gösterilmektedir. Hemodiyaliz ünitelerinde HCV prevalansı, sağlıklı topluma göre daha yüksek olup bu grup hastalarda risk kan transfüzyonu sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV prevalansı ile alakalıdır. Nonparenteral bulaş yolları ise anneden bebeğe geçiş, cinsel yolla bulaş, intrafamilyal bulaş, parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı olarak sıralanabilir. Buna rağmen Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10'unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörü belirlenememektedir (35).

HCV kanda oda ısısında 60 güne kadar infektivitesini sürdürmektedir. İnkübasyon süresi ortalama 50 gündür (14-120 gün) (36).

2.2.2.3. Kronik Hepatit C Klinik Özellikleri

HCV ile karşılaşmadan sonraki bir iki gün içinde virüs kanda saptanabilir. Hastaların sadece %25 kadarında ikterik formda hepatit gelişmekte olup geri kalanlar enfeksiyonu asemptomatik olarak geçirdiği için akut dönemde tanı koymak önemlidir. Çünkü tedavi ile kronikleşme olasılığının azaltılabileceği gösterilmiş olup bu yüzden iğne batması gibi inokülasyon zamanı bilinen vakalarda haftalık ALT bakılması ve yükselme olunca HCV RNA bakılması önerilmektedir. AntiHCV seropozitifliği gelişmesinin 3 aya kadar uzayabileceği unutulmamalıdır. Akut Hepatit C enfeksiyonu geçiren kişilerin %10-25 kadarında kendiliğinden iyileşme beklenmekle beraber %70-80 oranında asemptomatik seyreden akut hepatit C'li hastalarda yaklaşık %70-85 oranında kronikleşme görülmektedir. Yapılan çalışmalar kronikleşme oranının %50-95 arasında değiştiğini göstermektedir. Kronikleşen olguların %20-30'u siroz ve terminal dönem karaciğer hastalığına ilerlemekle beraber siroza ilerlememiş kronik hepatit C'de HCC gelişme riski düşüktür (37).

HCV ile temastan sonra inkübasyon süresi 2-26 hafta arasında değişmekle beraber ortalama 6-8 haftadır ve akut hepatit C hastalarının çoğu subklinik ve anikterik olduğu için bu dönemde tanı koymak oldukça zordur. Temastan sonra genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşmekte olup AntiHCV antikorları virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşmektedir. Akut hepatit C hastalarının % 15-20'si tam olarak iyileşirken geri kalan kısmı kronikleşmektedir (38). HCV RNA'nın saptanmasından sonra 6 ay veya daha uzun süreli varlığının devam etmesi kronikleşme olarak tanımlanmaktadır. Kronikleşme oranları çocuk ve genç bayanlarda % 50-60 arasında iken daha yaşlı bireylerde bu oran % 90'lara kadar çıkabilmektedir (39). Posttransfüzyon HCV enfeksiyonlu hastaların arşiv kayıtlarına dayalı bir çalışmanın retrospektif değerlendirilmesi sonucu 10-20 yıllık takipleri sonunda %10 oranında siroz gelişmiş olmakla beraber bu takip sonucu HCC ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm görülen olguların oranı %1-3 arasında bulunmuştur. İtalya'da kalp ameliyatı sonrası posttransfüzyon C hepatiti gelişen 135 hasta ortalama 7,5 yıl takip edilmiştir ve bunların

%77'sinde kronik hepatit C infeksiyonu gelişmiştir. Biyopsi yapılan 65 hastanın 21'inde (%32,3) bulunmuştur. Bu bulgular ışığında siroz gelişim sıklığı, kronik hepatitli hastalarda %21 ve tüm akut hepatit C'li hastalarda %15,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kronik hepatitli olguların %4,8'i karaciğer yetmezliğinden kaybedilmiştir. Yeni çalışmalarda akut hepatit C'nin iyileşme oranları %29-53 gibi yüksek düzeylerde olduğu bildirilmektedir (40). Özellikle klinikte ikter ve belirgin transaminaz yüksekliği ile beliren, yani semptomatik akut hepatit C sonrası viral klirens daha yüksektir. Bu vakalarda belirgin immün yanıtın oluştuğu ve hepatosit lizisinin yoğun olduğu, bunun da HCV infeksiyonunun iyileşmesini sağladığı düşünülmektedir (41).

Hepatit C infeksiyonunda erkek cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, infeksiyonun bulaşma şekli ve süresi, alkol kullanımı, diyabet, ileri yaş, etnik köken (zencilerde beyazlara göre daha fazla), klinik olarak hafif, anikterik geçirme, IL-28 polimorfizmi, insan lökosit antijen (HLA) haplotiplerinden HLA-B54 olması ve immünolojik baskılanma olarak sayılan faktörler hastalığın doğal seyrini etkilemektedir (41). Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha çok görülmektedir. Birlikte alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza gidiş riskini arttıran faktörlerdendir (42). Epidemiyolojik ve klinik verilere göre HCV, kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en önemli nedenlerinden biri olup karaciğer transplatasyonu endikasyonları içinde ilk sıralarda yer almaktadır (43).

Ülkemizde antiHCV pozitifliği %0,5-1,8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit, siroz havuzunda HCV'nin kapladığı yer giderek artmakta olup (44) bunun nedeni HCV infeksiyonunun yüksek oranlarda kronikleşme göstermesidir. Hastalığın doğal seyrinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayamakta olup hastalığın seyrini en iyi öngören faktörler histolojik bulgulardır. Bu yüzden tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsisi hem karaciğer hasarının derecesini tanımlamakta, hem de önündeki 10-20 yıllık süreçteki ilerlemenin nasıl olabileceğini tahminde yardımcı olmaktadır. Farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55, HCC gelişmesi ise %1-2 oranında bulunmuştur. Hafif kronik hepatitli hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitli hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişmektedir (45). ALT yüksekliği ve/veya antiHCV pozitifliği sebebiyle bir üst merkeze gönderilmiş posttransfüzyonel hepatitli 131 hastayı içeren

çalışmada; biyopsi yapılan 101 hastanın %21'inde kronik hepatit, %23'ünde kronik aktif hepatit, %51'inde siroz ve %5'inde HCC tespit edilmiştir (46).

HCV enfeksiyonu, karaciğer hastalıkları dışında, miks kriyoglobulinemi, B-hücreli non-hodgkin lenfoma, porfira cutanea tarda, tiroidit, diabetes mellitus, artmış otoantikor seviyeleri gibi karaciğer dışı hastalık veya bulgularla da görülebilir. HCV'nin hepatotropik olmasının yanında lenfotropizm göstermesinin de bu hastalıkların patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir (47).

2.2.2.4. Kronik Hepatit C Tanısı

HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan en pratik yöntem kanda Enzim İmmünassay (EIA) ile antiHCV antikorlarının belirlenmesi olup oluşan antikorlar immüniteyi değil, HCV enfeksiyonunu gösterir. Üçüncü kuşak EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü, ikinci kuşak testlerden daha yüksektir ve %95'in üzerindedir (48).

Tarama testlerindeki gelişmeler ile kan donörlerinin taranması sonucu, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu oranı sıfıra yaklaşmıştır. Virüs alındıktan 4-10 hafta sonra antikorlar kanda tespit edilebilmekle beraber immünsüprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında kanda antikor varlığı belirlenemeyebilir. Otoimmün hepatiti olan hastalarda ve HCV prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranının artmakta olduğu bulunmuştur (49). Böyle durumlarda RIBA (rekombinant immunoblot assay) testleri ile doğrulama yapılması önerilmiştir. Ancak ELISA'ya göre duyarlılığı daha azdır. RIBA'da kullanılan antijenlerden en az iki tanesine karşı pozitiflik oluşması, testin doğrulanması için yeterli kabul edilir. Tek bir antijen pozitifliği 'indetermine' denilen doğrulanamama durumunu oluşturmaktadır. RIBA'nın özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle, günümüzde ELISA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağır basmış olup bu nedenle artık RIBA, doğrulama testi olarak çok fazla kullanılmamaktadır (50).

HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntem, altın standart olarak kabul edilen ve viremiyi gösteren HCV RNA tayinidir. Akut HCV enfeksiyonunda aminotransferazların yükselmesinden ve antiHCV'nin pozitifleşmesinden önce serumda HCV RNA tespit

edilebilmektedir. Karaciğer enzimleri normal olan asemptomatik taşıyıcılarda HCV RNA pozitif olarak saptanabilmektedir (51). Standartizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonel ünite (IU) olarak verilmesi önerilmekte olup viral yük, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddetini direkt olarak gösteremez. Klinikte HCV RNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların ve yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde birincil olarak kullanılmaktadır (52).

HCV genotipi ELISA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi ile de serolojik olarak tespit edilebilmektedir. Ticari olarak (Murex; 1-6 HCO2, Abbott Lab. North Chicago, Illinois) kitlerde kronik enfekte hastaların yaklaşık %90'ında yorumlanabilir sonuçlar elde edilmektedir. Bu ticari kitler genotip 1-6 ayrımını yapabilir, ancak alt tip ayrımını yapamamaktadır (53). HCV genotipleri direkt sekans analizleri veya revers hibridizasyon yöntemleri ile de saptanabilmektedir. Günümüzde onay almış kitlerde hatalı tiplendirme nadirdir. Yüzde bir ile dört oranında karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilmektedir. HCV enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını, tedavi süresini ve RBV dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılması güncel pratikteki yerini almıştır (54).

Karaciğer biyopsisi genellikle kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirilmesinde önerilir. Karaciğer biyopsisi, fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır (55). Karaciğer biyopsisi hastalığın şiddeti, ilerlemesi ve prognozu hakkında en güvenilir bilgileri veren tanı yöntemi olmakla beraber biyopsi klinik tanının doğrulanmasının yanında eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozisi değerlendiren değişik skorlama sistemleri kullanılmaktadır (56).

HCV enfeksiyonu tanısı genellikle antiHCV pozitifliği ile konmakta olup AntiHCV seropozitifliği olan hastalarda HCV RNA bakılarak hastalığın persistan olup olmadığı araştırılmalıdır. AntiHCV pozitif, HCV RNA negatif olan hastalarda 6 ay sonra HCV RNA ve ALT tekrarlanır. HCV RNA negatif ve ALT normal ise HCV enfeksiyonunun

iyileştiği sylenabilir. Ancak yalancı EIA pozitifliği, yalancı HCV RNA negatifliği veya nadiren intermitant ya da düşük düzeyde viremi söz konusu olabilmektedir. Akut ile kronik HCV infeksiyonunu ayıracak güvenilir bir test bulunmamaktadır. Akut hepatit C şüphesi olan hastalarda antiHCV antikoru ve HCV RNA bakılmalıdır (57).

Hepatik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri ciddi karaciğer hastalığı bulguları ve HCC tespit etmekte kullanılan yöntemlerdendir.

2.2.2.5. Kronik Hepatit C Tedavisi

HCV infeksiyonlarında tedavinin amacı, virüsün tamamen dolaşımdan temizlenmesi olup günümüzde standart tedavi protokolü olarak pegile IFN/ribavirin kombinasyonu kullanılmaktadır (58). Tedavinin etkinliği HCV RNA seviyesi ile takip edilmek le beraber tedavi etkinliği, HCV RNA'nın belirli zamanlarda ölçülmesi ile değerlendirilmektedir. Buna göre, tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA'nın negatif bulunması hızlı virolojik cevap olarak kabul edilmekte olup tedavinin 12. haftasında HCV RNA negatif veya ≥ 2 log₁₀ (100 kat) azalma olması erken virolojik cevap olarak kabul edilmektedir. Tedavi bitiminde ve altı ay sonraki kontrollerde HCV RNA negatif olması kalıcı virolojik cevap olarak kabul edilmiştir (59). Bu değerlendirmeler arasında hızlı virolojik cevap, kalıcı viral cevabı göstermesi açısından pozitif prediktif değer en yüksek yanıt şekliidir. Tedavinin 4. haftasında HCV RNA pozitifse tedavinin 6. haftasında HCV RNA tekrar bakılır, düşme eğilimi varsa tedaviye devam edilir, yükselme eğiliminde ise (1 log) tedavi kesilir.

Tedavi almamış veya deneyimli, kontrendikasyonu olmayan bütün HCV RNA pozitif hastalar tedavi adaydır. Karaciğer/karaciğer dışı nedenlerle yaşam beklentisi sınırlı olan (bir yıldan kısa) hastalarda tedavi önerilmemekle beraber böyle durumlar hasta bazında değerlendirilmelidir. MELD skoru>20 ise ve transplantasyon planlanıyorsa antiviral tedavi transplantasyon sonrasına bırakılmalıdır ancak transplantasyon için bekleme süresi 6 ayın üzerinde ise nakil öncesi antiviral tedavi yapılabilir (60).

Tedavi şekli ve süresi genotip ve subtiye göre değerliklik göstermektedir. Genotip ve subtip tayini için 5' translasyon olmayan bölge ve core kodlayan bölge veya NS5B

kodlayan bölgeyi analiz eden bir test kullanılmalıdır. Genotip 1 olan hastalarda subtip tayini yapılamadığı takdirde hastalar G1a ile enfekte gibi tedavi edilmelidir (61).

İleri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini ve rejimini ve tedavi sonrası prognoz ve takibi belirlemede olup ileri karaciğer hastalığını belirlemede invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Eğer yöntemler arasında uyumsuzluk varsa veya klinikle bağdaşmayan bulgular elde edilirse; başka bir karaciğer hastalığının varlığının ayırt edilmesi gerekirse (otoimmün karaciğer hastalıkları veya steatohepatit gibi) karaciğer biyopsisi planlanmalıdır (62).

Kalıcı virolojik cevap gelişen hastaların takibinde tedavi bittikten sonra 12, 24. ve 48. haftada HCV RNA ve ALT takibi yapılmalıdır. Non sirotik hastalarda tedavi bitiminden sonra 48. Haftada HCV RNA negatif ise takipten çıkartılabilir. Sirozu/ileri fibrozisi (ishak ≥ 4) olan hastalarda ultrasonografi ve AFP ile HCC yönünden takibe devam edilmelidir. HCV bulaş riski devam eden hastalarda yılda bir defa HCV RNA bakılmalıdır. İmmünsüpresif tedavi veya kemoterapi alan hastalarda HCV rekürrens takibi yapılmaz. Kalıcı virolojik cevap gelişmeyen hastalar yeni tedaviler açısından değerlendirilmelidir (60,62).

Son 30 yılda kronik hepatit C tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. 1990'ların başında 6 aylık IFN- α monoterapisi kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde onay almış ilk tedavi olarak karşımıza çıkmış ve bu tedavi ile %6-12 kalıcı virolojik cevap oranları elde edilmiş olup tedavi süresinin 12 aya uzatılması ile %16-20 ve IFN- α tedavisine RBV'nin eklenmesi ile %35-40 kalıcı virolojik cevap oranlarına ulaşılmıştır. Sonrasında IFN- α 'nın pegile formunun RBV ile kombine edilmesi ile kalıcı virolojik cevap oranları %55-60'a kadar yükseltilmiştir (63). Peg-IFN- α ve RBV tedavisine dayalı klinik araştırmalar ile genotip 2 ve 3'ün genotip 1 ile karşılaştırıldığında daha yüksek kalıcı virolojik cevap oranları ile ilişkili olduğu belirlenmiş olup genotip 2 ve 3 ile enfekte olgularda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavi süresinin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (64). HCV için bir hücre kültürü sisteminin geliştirilmesi ve sonrasında HCV yaşam döngüsünün detaylı değerlendirilmesi, HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen yeni tedaviler olan direkt etkili antiviral (DEA) geliştirilmesinin önünü açmıştır (65). 2008 yılında ilk DEA'ler olan NS3/4A proteaz inhibitörleri telaprevir veya boceprevir geliştirilmiş ve test edilmiştir. 2011'de bu

ajanlar peg-IFN α ve RBV ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere HCV genotip 1 tedavisi için onay almış ve bu ajanlarla kalıcı virolojik cevap oranları %75'lere kadar yükselmiştir. Ancak bu ajanların ciddi yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olması, karmaşık tedavi rejimleri ve sirotik hastalar ile önceki tedavisi başarısız hastalardaki kalıcı virolojik cevap oranlarının daha düşük olması nedeniyle kullanımları belirgin oranda kısıtlanmıştır (66). 2011'den sonra daha az yan etki ile %90'lara ulaşan kalıcı virolojik cevap oranları elde edilebilen yeni DEA'ların geliştirilmesi ile IFN'siz rejimler gündeme gelmiş ve 2012'de NS3/4A proteaz inhibitörü Asunaprevir ve NS5A inhibitörü Daclatasvir'in birlikte kullanıldığı bir çalışma ile ilk adımlar atılmaya başlanmıştır (67). Günümüzde peg-IFN α ile RBV'yi içermeyen ve sadece oral antivirallerden oluşan kombine rejimler olan Ledipasvir (NS5A inhibitörü) ile Sofosbuvir (NS5B inhibitörü) ve 3'lü Paritaprevir(NS3/4A), Ombitasvir(NS5A,) Ritonavir ile Dasabuvir(NS5B inhibitörü) kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile %90'ların üzerinde kalıcı virolojik cevap oranlarına ulaşılabilir (68). Yeni DEA'lar ile tedavi edilen hastaların çoğunda kür sağlanabilse de, bu yeni tedaviler reinfeksiyonlara karşı koruma sağlayamayacaktır ve buna ek olarak yüksek maliyet ve ilaca dirençli varyantların gelişme riski yeni DEA'ların kullanımını kısıtlayabilir (69).

Kronik HCV enfeksiyonu için DEA tedavilerle yüksek oranda virolojik yanıt görülmesine karşın, muhtemelen viral direncin oluşmasıyla virolojik başarısızlık ortaya çıkabilir ve bu da tedavinin etkinliğini düşürebilir. Tüm oral direkt etkili antiviral tedavi rejimleri ile tedavi başarısız olmuş kronik HCV'li hastalar için tekrar tedavi seçenekleri sınırlıdır. Fakat yeni geliştirilen tedavi rejimleri umut vericidir. NS5A inhibitorü içeren ya da NS5A inhibitorü içermeyen direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi başarısız olmuş genotip I'den VI'e kadar 600'ün üzerinde olguyu kapsayan POLARIS-1 ve POLARIS-4 çalışmaları 2 fazlı olarak yürütülmüştür. Bu çalışmalarda 12 hafta boyunca sofosbuvir (nükleotid polimeraz inhibitörü)+velpatasvir (NS5A inhibitörü)+voxilaprevir (yeni proteaz inhibitörü) verilerek tedavi başarısı değerlendirilmiştir. POLARIS-1 çalışmasında önceden NS5A inhibitörü içeren tedavi rejimi alan HCV genotip I'li hastalar rastgele 1;1 oranında seçilmiş ve velpatasvir+sofosbuvir+voxilaprevir ile 12 haftalık kombine tedavi rejimini alan 150 hasta ile 150 placebo grubu karşılaştırılmıştır. Tedavi alan grupta kalıcı virolojik cevap %96 oranındayken plasebo grubunda %0 olarak tespit edilmiştir. POLARIS-4 çalışmasında ise, HCV genotip 1, 2, 3 ile enfekte

daha önce direkt etkili antiviral ajan rejimi alan fakat NS5A inhibitörü kullanmayan hastalar rastgele 1;1 oranında seçilmiş ve bir gruba sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir (163 hasta), diğer gruba sofosbuvir+velpatasvir (151 hasta) 12 hafta süreyle verilmiş. Üçlü tedavi alan grupta tedavi başarısı %98, ikili tedavi alan grupta tedavi başarısı %90 olarak tespit edilmiştir (70). Sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir ile 12 haftalık tedavinin kalıcı virolojik yanıt oranı daha önce DEA'larla tedavisi başarısız olmuş kronik HCV'li hastalarda yüksek bulunmuştur. Açık etiketli, faz II MAGELLAN-1 çalışmasında daha önce DEA'larla tedavi başarısız hastalara glecaprevir (GLE)+pibrentasvir(PIB) ve/veya ribavirin (RBV)'li rejimler verilerek tedavi başarısı araştırılmıştır. Çalışma sirozu olmayan toplam 50 hasta ile 3 kolda yürütülmüş olup bu çalışmada birinci grup (Grup A); 200 mg GLE+80 mg PIB, ikinci grup (Grup B); 300 mg GLE+120 mg PIB+800 mg/gun RBV ve üçüncü grup (Grup C); 300 mg GLE+120 mg PIB, tedavisini 12 hafta boyunca kullanmışlardır. Bu protokollerde tedavi sonu başarı sırasıyla %100, %95, %86 olarak bulunmuştur. GLE ve PIB kombinasyonu kalıcı virolojik cevabı sağlamada oldukça üstün ajanlar olarak görülmüş olup bu rejimlerde tedaviye ribavirin eklenmesi tedavi başarı oranını artırmamıştır (71).

2.3. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer 1200-1500 gram ağırlığında vücudun en büyük parankimatöz organı olmakla beraber karaciğer başlıca 4 ayrı yapı elemanından oluşmaktadır. Bunlar hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağ dokusudur (72). Hepatositler karaciğerin esas hücreleri olup, birçok işlevin yürütülmesinden sorumludur. Safra sistemi hepatositler arasında safra kanalikülleri olarak başlar ve duodenumda ampulla vateri ile sonlanır. Günde ortalama 600-1600 ml arasında üretilen safra, safra kesesinde depolanarak 10 kat yoğunlaştırılır. Karaciğere iki damar sistemi ile kan taşınır. Portal ven ile özefagus dışı bütün gastrointestinal sistemin, pankreas ve dalağın venöz kanları doğrudan karaciğere taşınır. Hepatik arter ile bol oksijenli ve yüksek basınçlı kan, karaciğer kapiller damarları olan sinüzoidler ile karışarak hepatositlerin beslenmesini sağlamaktadır. Vücut savunma sisteminin en geniş ağını teşkil eden kupffer hücreleri sinüzoid duvarlarına yerleşmiş olup, kan ile karaciğere ulaşan zararlı ve gereksiz maddelerin filtrasyonunu sağlamaktadır. Karaciğer birçok önemli fonksiyona sahip hayati bir organdır.

Karaciğer sirozu hepatositlerde meydana gelen inflamasyon, nekroz, hücreler arası matriks materyalinin aşırı artmasıyla oluşan yaygın fibrozis ve nodüler rejenerasyon ile karakterize karaciğerin kronik ve ilerleyici bir hastalığı olup (73) siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından ortaya atılmıştır. Otopsilerde karaciğerin portakal kabuğu görünümü için kullanılan eski yunanca bir terim olan scirrhos kelimesinden köken almaktadır. Etyolojik etmenler farklı olsa da sirotik karaciğerde ortak bulgular yaygın fibrozis ve nodül oluşumudur ve bu iki parametrenin birlikteliği gerekmektedir. Sadece bağ dokusu artışı (örnek: konjenital hepatik fibröz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli kabul edilmemektedir. Klinikte hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon (PHT) bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır. Sirozlu olgularının %40'ı asemptomatiktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında meydana gelen ölüm nedenleri araştırıldığında siroz 12. sırada yer almaktadır (74). Karaciğer transplantasyonunun en sık endikasyonu karaciğer sirozudur (75). Karaciğer sirozu morfolojik özelliklere, fonksiyonel duruma, klinik evreye veya etyolojik nedenlere dayanılarak sınıflandırılmakta olup klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır. Fonksiyonel olarak aktif ve inaktif olarak iki grupta sınıflandırılabilirken klinik olarak kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönem izlenmektedir ve hastaların ancak %25-30'u kompanse dönemde tanı alır (76).

2.3.1. Karaciğer Sirozu Etyolojisi

Gelişmiş ülkelerde en sık sebepler alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit C olmakla beraber Avrupa ve Kuzey Amerika'daki siroz vakalarının yaklaşık %40-60'ı alkol kullanımına, %25-30'u kronik viral hepatite bağlı bulunmuştur. Buna karşın Asya'da ve Sahraaltı Afrika'da hepatit B ana nedeni oluşturmaktadır. Herediter hemokromatozis eskiden zannedildiği gibi nadir bir sebep değildir. Yapılan bütün tanısal çalışmalara rağmen sirozun %10'unun nedeni bilinmemekte olup bunlar kriptojenik karaciğer sirozu olarak isimlendirilmektedir (77). Bugüne kadar olan kriptojenik karaciğer sirozu vakalarının yaklaşık %70'inin, insülin rezistansı ve metabolik sendrom ile birlikte olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sonucunda oluştuğuna inanılmakla beraber geriye kalan %30'luk kısmın ise bilinmeyen virüsler, metabolik bozukluklar veya otoimmün mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Düzenli alkol kullanımı, 50 yaşından büyük

olmak, erkek cinsiyet, hepatit C infeksiyonu gibi bazı faktörler siroz gelişme riskini arttırmaktadır (78). Nonalkolik steatohepatitte (NASH) ise, ileri yaş, obezite, insülin resistansı, tip-2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bazı faktörler siroz riskini arttıran etmenlerdir (79). Metabolik sendromdaki karaciğer hastalığının hispanik ve Avrupalı Amerikanlarda kriptojenik karaciğer sirozunun çoğunluğundan sorumlu olması ve Afro-Amerikanlarda bu durumun daha nadir olması, siroz gelişiminde etnik faktörlerin de rol aldığını desteklemektedir (80). Hemokromatoz ve alkol, hepatit C ve alkol gibi bazı etyolojik faktörlerin birlikteliği siroz progresyonunu hızlandırabilmektedirler.

2.3.2. Karaciğer Sirozu Epidemiyolojisi

Karaciğer sirozu, tanı ve tedavideki hızlı gelişmelere rağmen ülkemizde ve dünyada hala mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir sağlık sorunu olarak kabul edilmekle beraber dünyada siroz sıklığı 200-300/100 000 olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaş arasındadır (81). Toplumlar arasında değişiklik gösteren alkol tüketimi yaygınlığı ve viral infeksiyon sıklığına bağlı olarak prevalansta coğrafi farklılık göstermekle beraber uzun yıllar hasta ve doktor tarafından fark edilmeden klinik olarak sessiz bir sürecin sonucunda oluştuğu için insidansı ve prevelansı tam olarak bilinmemektedir. Otopsi serilerinde %30-40 oranında tespit edilmiştir (82). USG ve BT tekniklerinin oldukça yaygın kullanımı ile çoğu sirotik vaka daha erken yakalanabilmektedir. Kompanse siroz uzun süre fark edilemeyebileceği için, toplumun %1'inde histolojik siroz olduğu tahmin edilmektedir. Bazı veriler, kahve içiminin siroz riskini azalttığını desteklemektedir (83,84).

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1994-1997 yıllarını kapsayan bir çalışmada, sirozun etyolojisinde viral hepatitlerin % 60, alkolün % 11, alkol ve viral hepatitin birlikte %4 ve diğer nedenlerin %9 oranında rol oynadığı, %16 vakada ise bir neden bulunamadığı belirtilmiştir (85).

2.3.3. Karaciğer Sirozu Tanısı

Karaciğer sirozu tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla beraber görüntüleme yöntemleri aracılığıyla konmaktadır. Karaciğer sirozu tanısı için patolojik değerlendirme her ne kadar kesin tanı yöntemi olsa bile eskisi kadar kullanılmamaktadır.

Klinik

Karaciğer sirozunda klinik bulgular temel olarak hepatosellüler yetmezliğe ve PHT'ye bağlı olarak gelişmektedir. Klinik özelliklere göre siroza neden olan etyolojiyi saptamak güçtür buna karşın prognoz ve spesifik tedavi yönünden etyolojinin bilinmesi önemlidir. Hikaye ve fizik muayene de siroz etyolojisini belirlemek için önemlidir, ancak tanı koydurucu değildir.

Etiyolojiyi belirlemenin yanında hastalığın evresi de tespit edilmelidir. Sirozun en çok kullanılan klinik evreleme sistemi Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması olup bu evreleme sisteminin prognostik önemi de mevcuttur (Tablo 7). CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastaların bir yıl içinde kaybedilme olasılığı %50 olarak hesaplanmıştır (86).

Başlangıçta sirozlu olgularda allojenik organ transplantasyonunda önceliği tespit etmek, mortaliteyi tahmin etmek ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılan bir sistem olarak takdim edilen MELD skoru sirozlu hastaların kısa dönem prognozu açısından fikir vermesi için kullanılmaktadır. MELD skoru karaciğer transplantasyonunda önceliği belirlemesi için ABD'de CTP skorunun yerini almıştır (87).

Karaciğer sirozunun klinik spektrumu normal laboratuvar bulguları olan asemptomatik hastadan dekompanse hastalık ve karaciğer yetmezliğine kadar değişir. Tanı anında çoğu hastada kompanse karaciğer sirozu mevcut olmakla beraber bu hastalarda fizik muayene, kronik karaciğer hastalığının bulgularını içermektedir. Az bir hasta grubunda tanı anında asit, özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati ve hepatosellüler karsinomun sistemik bulguları gibi komplikasyonların eşlik ettiği dekompanse hastalık bulunmaktadır.

Siroza ilerleyen tüm kronik karaciğer hastalıklarının ortak histolojik bulguları hepatik fibrozis ve nodüler rejenerasyon görülmesidir. Birçok etyolojik faktörün son dönem bulgusu olan siroz, genel olarak subklinik bir hastalık olup ileri evrelere kadar belirgin semptomlara yol açmamaktadır. Hastaların büyük bir bölümünde tanı sarılık ve asit sonrası konmakta olup, bir kısmında da başka nedenlerden ötürü hastaneye başvuran hastaların yapılan fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda tanı konmaktadır (88).

Hastalık ilerledikçe halsizlik gibi karakteristik olmayan şikayetler başlamaktadır. Hasta uyku problemleri yaşamaya, sabah uyandığında dinlenmemiş ve güçsüz hissetmeye başlar. Sinirlilik, anksiyete ve depresyon gözlenebilir. Genellikle libido kaybı mevcuttur. Dispeptik şikayetler, şişkinlik, iştah kaybı, kilo kaybı gibi yakınmalar dikkati gastrointestinal sisteme yönlendirebilir. Karaciğer sirozlu hastaların %10-15'inde gastrik veya duodenal peptik ülser bulunmaktadır. Sebebi bilinmeyen ateş, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, kilo kaybı veya kiloda artış, dispne, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, ödem, erkeklerde impotans ve jinekomasti, kadınlarda menstrual değişiklikler görülebilmektedir (86). Hastalarda PHT'ye bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sık görülmekte olup bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilmektedir. Abdomen çevresinin artması asit gelişiminin ilk bulgusu olabilir.

Tablo 7. Karaciğer Sirozunda Child-Pugh Sınıflaması

Parametre	Puan		
	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Serum Albumin (gr/dL)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Serum Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Protrombin Zamanında Uzama (sn)	1-4	4-6	>6
Ensefalopati*	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Asit	Yok	Hafif	İleri
Biliyer Sirozlarda Serum Bilirubin (mg/dL)	1-4	4-10	>10

Child-Pugh A: 5-6 Puan

Child-Pugh B: 7-9 Puan

Child-Pugh C: 10-15 puan

* Stages of hepatic coma according to Trey et al. (1966) N Engl J Med 274: 473-81

Fizik muayene bulgularının çoğu hastalığın evresine ve sirozun etyolojisine bağlı olmakla beraber muayene bulguları ile etyolojiyi tespit etmek genellikle mümkün değildir, çünkü bulguların çoğu spesifik değildir. Ayrıca sirozun son evresinde muayene bulguları, bütün etyolojilerde benzerdir. Karaciğer, hepatositin ekskretuar fonksiyonunun bozulması nedeniyle kandaki bilirübini yeterli derecede uzaklaştıramaz. Böylece serum bilirubin seviyesi yükseldikçe ciltte ve korneada sarılık meydana gelir (89). Androstenedionun östron ve östradiol çevriminin artması ve karaciğerde östradiol yıkımının azalması nedeniyle kanda östradiol seviyesi artmasıyla gövdede ve yüzde ışınal tarzda yayılım gösteren spider anjiomalar, avuç içinde palmar eritem, jinekomasti ve erkek tipi kılların kaybı meydana gelmektedir. Fibrozis ve düzensiz rejenerasyon nedeni ile karaciğer nodüler hale gelmektedir. Batın sol tarafta dalak büyüklüğü tespit edilebilir, splenomegalinin nedeni portal hipertansiyona bağlı splenik konjesyon olup yine PHT'ye bağlı olarak abdominal kavitede sıvı birikir ve asit meydana gelir. Asit miktarı 1,5 litreden fazla olursa klinik olarak tespit edilebilir (89). PHT'de umbilikal ven tekrar açılır, kaput medusa adı verilen umblikus çevresinden

perifere doğru yayılan damarsal belirginlikler oluşturarak portal venden şantlar meydana gelebilir. Portal venden umblikal vene şant nedeni ile meydana gelen kaput medusada, epigastrik bölgede vasküler üfürüm duyulabilir ve bu duruma Cruveilhier-Baumgarten sendromu denmektedir. Hipoalbüminemi nedeni ile tırnaklarda horizontal beyaz bantlar görülebilir. Özellikle alkol kullanımı ve diyabette artmış oksidatif stres ve inosin artışı nedeni ile palmar fasciada fibrozis ve kontraksiyon meydana gelerek dupuytren kontraktürü oluşabilir. Demir ve alkolün direk toksik etkisi ile hipogonadizm oluşabilir ve bu durum daha çok alkolik sirozda ve hemokromatoziste görülmektedir. Hepatik ensefalopatide ve motor nöronların disinhibisyonunda flapping tremor görülebilir. Siroz hastalarının %50'den fazlasında iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı kas kütlelerinde azalma, %15-30'unda tip 2 diyabet görülmektedir (89).

Dekompanse siroz hastasının tipik bir görüntüsü vardır. Yaygın kas kaybı nedeni ile bacaklar ince, yüz bölgesindeki yağlar kaybolmuş, yanakları çökmüş, dudaklar koyu kırmızı, papiller atrofi nedeni ile dil düz ve kırmızı olur, ağız kenarlarında çatlaklar mevcuttur. Batındaki masif asit ile beraber karın şişer ve gerginleşir.

Abdominal kıl kaybı nedeni ile karın cildi parlak gözüktür. Yüzeysel abdominal venöz damarlar belirgindir, ancak bu bulgu nadir görülür. Gövdenin üst kısımlarında ve yüzde spider anjiomlar görülür. Hiperdinamik sirkülasyon nedeni ile cilt sıcak ve kurudur, nabız kuvvetlidir. Hastalığın ileri evrelerinde sarılık genellikle vardır, sarılığa kaşıntı da eşlik ediyorsa tırnak izlerine rastlanabilir. Ellerde palmar eritem gözlenir, el sırtı derisi ince, atrofik ve buruşuktur.

Ekstremitelerde genellikle peteşi ve ekimozlar görülür. Hormonal değişiklik nedeni ile erkeklerde feminizasyon; jinekomasti, testiküler atrofi, sekonder kıl büyümesinde azalma olabilir. Kadınlarda amenore görülebilir. İleri karaciğer yetmezliği ile meyvemsi, kötü, fekal kokulu nefes (foetor hepaticus) olması hepatik ensefalopatiyi düşündürür. Bu kokunun portosistemik şant nedeni ile merkaptanların sistemik dolaşıma ve akciğere geçmesinden dolayı kaynaklandığı düşünülür. Kokunun ana sebebi olarak buharlaştırıcı dimetil sülfid suçlanmaktadır (90). Hafıza kaybı, konsantrasyon ve koordinasyon bozukluğu, hepatik ensefalopatinin diğer belirtileridir.

Sirozun son evresinde karaciğer küçük ve serttir, sadece derin inspirasyonla palpe edilebilir. PHT nedeni ile dalak büyüktür ancak splenomegalinin derecesi PHT'nin ağırlığı ile korelasyon göstermez.

Viral hepatite bağlı siroz hastalarından farklı olarak alkolik siroz hastalarında yüz şişkindir, ataksik yürüme, dönerken denge sağlamada zorluk vardır. Karaciğer genellikle büyüktür.

Laboratuvar Bulguları

Karaciğer sirozu tanısında laboratuvar bulguları önemli bir yer tutmaktadır. Laboratuvar bulguları hastalık evresine göre değişiklik göstermektedir.

Sirozlu hastaların %75'inde anemi görülmektedir. Kanamalara, hemolize, folat ve B12 eksikliğine bağlı olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte anemi olabilmesine rağmen çoğunlukla anemi normokrom normositer tiptedir. Bu hastalarda eritropoetin seviyesinde azalma gözlenebilmektedir. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artış olarak düşünülmektedir (91).

PHT'ye bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilmekle beraber hipersplenizm mevcut anemiye artırmaktadır. Trombositopeni dalak büyüklüğü ile paralellik göstermeyebilmekte olup karaciğerde sentezlenen ve trombositler için büyüme faktörü olan TPO'nun yetersiz yapımına bağlı eksiklik sonucu gelişmiş olabilir. Trombosit sayısının $130.000/\text{mm}^3$ seviyesinin altında olması sirozun varlığı için göstergedir (92). Trombosit sayısının $<30.000/\text{mm}^3$ olması nadir olup trombositopeniye sekonder önemli kanama hemen hemen hiç görülmez. Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ile beraber folat eksikliği gelişmesi nedeniyle, makrositer tipte anemi görülebilmektedir.

Protrombin zamanı ve protrombin aktivitesi karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren önemli testlerden biridir (91). Faktör VIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenmektedir. Hepatosellüler yetmezlik nedeniyle sentezleri azalan bu proteinlerin laboratuvar bulguları, protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşme olup bu durum hepatosellüler yetmezlik ile koreledir. K vitamini

verildikten sonra protrombin zamanının normal değerlere dönmemesi, karaciğerdeki hasarın var olduğunun bir kanıtıdır (91).

Hastalığın evresine, etyolojisine ve sirozun aktivitesine göre biyokimyasal parametreler değişiklik göstermekte olup bilirubin, AST, ALT, ALP ve GGT normal veya yükselmiş olabilir. Bilirubin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksek olup bu etyolojilerin dışında şayet bilirubin yüksek tespit edilirse sirozun aktif olduğunu göstermektedir. AST ve ALT düzeyleri olguların bir bölümünde normal olmakla beraber aktif sirozda yüksek olarak bulunmuş olup bu artış nadiren 300 IU'den fazladır. GGT özellikle alkolik sirozlarda yüksek saptanmaktadır. ALP düzeyi çoğu olguda normaldir, genel olarak normalin 2 katını aşmamaktadır (91).

Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi, karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren serum albümin düzeyinde düşme ve karaciğerde retiküloendotelial sistem (RES)'de yapılan gamaglobulin düzeyindeki artıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albümin/globulin oranı tersine dönerek (91) protein elektroforezinde albümin düşük, gamaglobulin yüksek bulunmaktadır. Alkolik ve kriptojenik sirozlarda genelde immunglobulinler artmaktadır.

Viral hepatitte IgG, alkolik sirozda IgA, primer biliyer sirozda (PBS) ise, IgM'deki artış çok belirgindir.

Etyolojide viral hepatitlere yönelik HBV, HCV ve HDV'ye ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özel hastalarda HCV RNA ve HBV DNA bakılmalıdır. Alfafetoprotein (AFP) sirozda hafif artabilmekte olup devamlı bir artış olması, HCC gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır.

Sirozun nadir görülen etyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, alfa-1 antitripsin düzeyi, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti LKM1'e bakılmalıdır. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90'ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (93).

Görüntüleme Yöntemleri

İlerlemiş ve dekompanse siroz tanısı klinik ve laboratuvar bulguların dikkatli bir şekilde yorumlanması ile kesin olarak konulabilir. Görüntüleme yöntemleri sirozun erken evrelerinin tanısının koyulmasında ve sirotik karaciğerde neoplastik değişikliklerin tespitinde kullanılabilir.

USG, BT ve MR, siroz tanısında kullanılan başlıca yöntemlerdir. Siroz tanısında BT ve MR, USG'den daha üstün değildir ve sirotik karaciğerde nodüler HCC'yi tespit etmede her iki teknik de tanısal anlamda birbirine eşit kabul edilmektedir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) karaciğer sol lobunu görüntüleyebilir. EUS ile karaciğerin sistematik bir şekilde görüntülenmesi mümkün değildir. Bu yüzden karaciğer sol lobdaki EUS probunun alanına düşen yerlerdeki durumlar hariç EUS'un karaciğer siroz tanısında yeri yoktur. Nükleer görüntüleme teknikleri siroz tanısında kullanılmazlar.

Siroz tanısında nadir kullanılan bir teknik de laparoskopidir. Minilaparoskopi güvenli bir yöntemdir, işlem kısa sürer, siroz tanısını kolayca koyabilir, direk görerek birkaç karaciğer biyopsisi almaya olanak sağlar ve böylece tanının kesinliğini güçlendirir. Genellikle mikronodüler siroz yapan ve karaciğerde aynı tarzda dağılım göstermeyen biliyer sirozlarda, laparoskopik biyopsi, mevcut olan en iyi evreleme yöntemidir.

Transient Elastografi, karaciğerin elastisitesini ölçen yeni geliştirilen bir metottur. İleri evre fibrozis tanısında gayet başarılıdır ancak erken evre fibroziste çok farklı sonuçlar vardır (94). Fibrozisi göstermede, karaciğer biyopsisine noninvazif bir alternatif olarak düşünülmektedir. Ancak fibrozis, her zaman sirozu göstermez. Ayrıca siroz tanısı konulabilmesi için yapısal bozuklukların ve vasküler yapının bozukluğunun gösterilmesi gereklidir.

Siroz tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Son zamanlarda karaciğer biyopsisi körlemesine yapılmamakta, USG eşliğinde biyopsi tercih edilmektedir. BT eşliğinde ve laparoskopik olarak da yapılabilir. Biyopsi sadece tanı koymayı sağlamaz, aynı zamanda sirozun etiyolojisine yönelik ipuçları da verebilir.

Ancak biyopsi ile siroz tanısı konulmasının bazı zorlukları vardır. Sirotik karaciğerden alınan biyopsi materyali genellikle parçalara ayrılır, bu da yapısal bozuklukları

değerlendirip yorumlamayı olumsuz yönde etkiler. Makronodüler sirozda perkütan biyopsi, örnekleme değişikliklerinden oldukça etkilenir, %30 oranında yanlış negatif sonuç tespit edilebilir (95).

2.3.4. Karaciğer Sirozu Komplikasyonları

Karaciğer sirozunun sık görülen komplikasyonları arasında asit gelişimi, özofagus varisleri ve varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom (HRS) ve HCC gelişimi sayılabilir. Diğer komplikasyonları; gastrik varisler, portal hipertansif gastropati, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, hiperdinamik dolaşım, sirotik kardiyomiyopati, seksüel disfonksiyondur. Son yıllarda sirozun varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit ve ensefalopati gibi komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (96).

Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Trombositopeni

Sirotik hastalarda trombosit sayı ve fonksiyonlarında anormallikler görülebilmektedir. Sirotik hastaların yaklaşık %40'ında kanama zamanı 10 dakikanın üzerinde ve %5-70'inde trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altındadır (97,98). Child-Pugh skoru arttıkça trombositopeni şiddeti artmakta, trombosit sayısı nadiren $50.000/mm^3$ altına inmektedir (98). Trombosit fonksiyonlarından özellikle platelet agregasyonu Child C hastalarda bozulmaktadır. Bunun nedeni olarak da platelet adenosin trifosfat ve 5-hidroksitriptamin düzeyinin azalması gösterilmektedir (99). Ayrıca sirotik hastalarda trombosit ömrü de azalmaktadır (kontrollerde 9,3 gün iken, sirotiklerde 6,5 gün bulunmuştur) (100). Sirotik hastalarda trombosit seviyesi prognostik bir marker olarak da kullanılmaktadır (101); fakat trombositopeni, majör bir cerrahi müdahale yapılmadıkça özofagial varis kanaması veya diğer nedenlerle olan kanama riskinde bir artışa neden olmamaktadır (102,103). Dolaşımdaki trombosit sayılarının düşmesinin nedenlerinin birincisi PHT'ye sekonder splenomegali, ikincisi immünolojik olarak trombositlerin yıkılması, üçüncüsü hepatik TPO yapımının azalmasıdır (104). Bunun yanı sıra HCV gibi viral ajanların myelosüpressif aktiviteleri (105) ve aşırı alkol alımının toksik etkileri ve de kronik hepatitteki IFN tedavisi de trombositopeniye katkıda bulunabilir (106).

2.3.5. Karaciğer Sirozu Tedavisi

Karaciğer sirozu tanılı hastaların tedavisinde, sirozun dekompanse döneme ilerlemesinin engellemesi veya bu döneme geçiş süresinin uzatması, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kaldırılması, fibrozisin azaltılması ve HCC gelişiminin önlenmesi amaçlanır. Uygulanabilecek en iyi yaklaşım, siroz oluşmadan önceki dönemde tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Siroz geliştikten sonra ise en etkin tedavi seçeneği karaciğer naklidir.

Viral nedenlere bağlı gelişen karaciğer sirozlu hastalarda viral yükü azaltmak amacıyla antiviral tedavi verilmektedir. İmmünize olmayan hastalarda HBV ve HAV enfeksiyonuna yönelik aşılama yapılmalıdır. Hemokromatoziste, Wilson hastalığında ve otoimmün hepatitte spesifik tedaviler yapılmaktadır. Bedensel yorgunluktan, travma, cerrahi girişimler ve hepatotoksik ajanlardan sakınılmalıdır. Anemi ve enfeksiyonlar önlenmeli veya tedavi edilmelidir. Karbonhidratından zengin, normal protein ve yağlı, yüksek kalorili bir diyet uygulanmalı, alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda komplikasyonlara yönelik tedaviler de yapılmaktadır. Asitli hastalarda asite yönelik tedaviler uygulanır. Asit tedavisinde ilk basamak, asit oluşum nedeninin doğru saptanmasıdır; sonrasında ise diyetle tuz kısıtlanması, diüretik tedavi ve paracentez tedavisi yapılır. Dirençli asit tedavisinde ek olarak şant yöntemleri ve karaciğer nakil tedavisi de yapılabilir. Ayrıca Child C siroz hastalarında karaciğer transplantasyonu en ideal tedavi yöntemidir (107).

2.4. TROMBOPOETİN

Mpl-ligand, megapoetin veya megakaryosit büyüme veya geliştirme faktörü (MGDF) olarak da bilinen TPO, trombosit üretimini fizyolojik olarak düzenleyen en güçlü sitokindir (108). TPO, megakaryosit gelişimi için primer fizyolojik büyüme faktörüdür. Aynı zamanda hematopoetik kök hücrenin çoğalması ve yaşamını devam ettirmesinde de ana rol oynar (109).

TPO, 1994'de beş bağımsız grup tarafından bulunmuştur. İki grup büyük miktarda trombositopenik hayvan plazmasından direk olarak TPO'yu saflaştırırken diğer gruplar TPO reseptörlerinin tanınması esasına dayanan bir yaklaşım gösterdiler (110,111).

1990’da yeni bir hemopoetik reseptörün bütün özelliklerine sahip olan ve bir membran proteininin sitoplazmik kısmını kodlayan retroviral bir onkogen (v-mpl), fare myeloproliferatif lösemik virüslerinde tanımlandı. Bu reseptörün tüm yapısı klonlandığında, mRNA’sının esas olarak trombositlerde, megakaryositlerde ve küçük bir kısmında CD34+ hücrelerde mevcut olduğu gösterilmiştir. TPO reseptörünün tanımlanması, CFU-Megakaryosit oluşumunun gösterilmesiyle daha da desteklenmiştir. Kemik iliği kültürüne c-Mpl antisens yapıların ilave edilmesi sonucu protein sentezi inhibe edildiği halde granulosit-makrofaj koloni oluşturunca birim (CFU-GM) veya eritrosit burst oluşturunca birim (BFU-E) de azalma görülmemiştir (112).

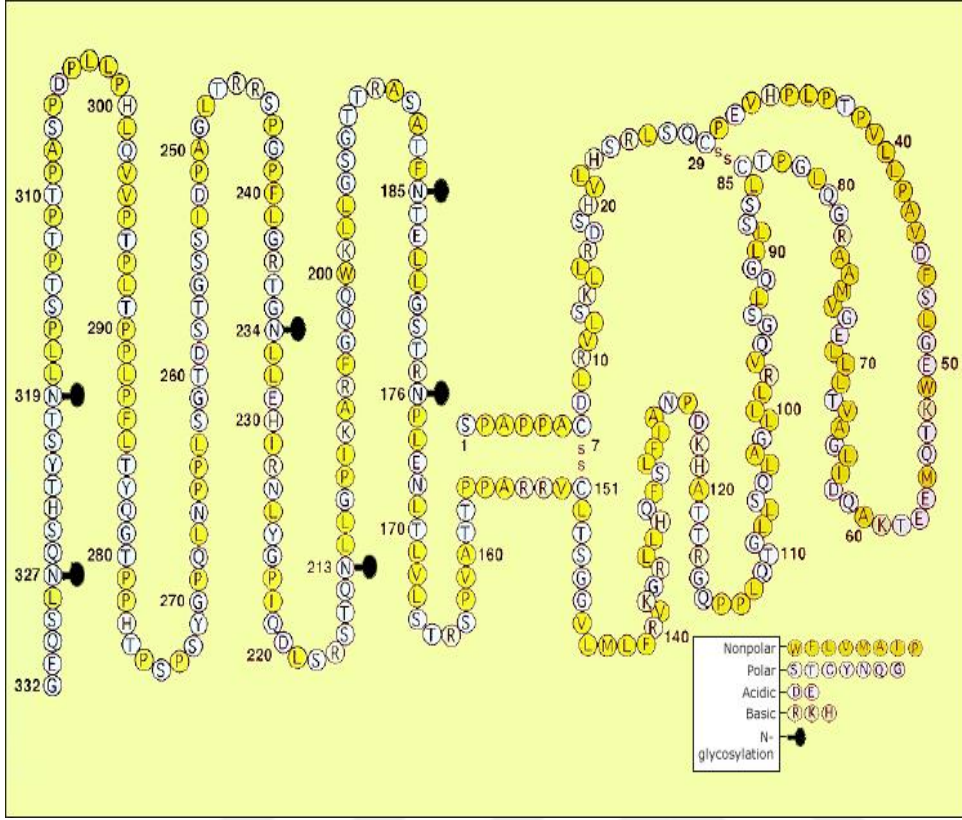
Dolaşan trombositler normal hemostazın devam etmesinde önemli görev üstlenmektedir. Trombositler doku hasar yerine yapışarak kümeleşirler ve primer hemostatik plağı oluşturunca. TPO fibrin pıhtısını oluşturan aktif faktörler üzerine de etkili olduğundan trombositlerin yokluğunda bu fonksiyonların ikisi de yetersiz kalır ve kanamaya yol açar. Bununla birlikte, yine de bu konuda bazı tartışmalar mevcuttur (113). Genel olarak hemostaz için $50.000/mm^3$ üzerinde trombosit sayısı olması yeterli görülmekle beraber trombosit sayısının $10.000/mm^3$ altında olması ağır kanamalara yol açmaktadır. Normal kişiler, hemostaz için gerekli miktardan çok daha fazlasına sahiptirler (114).

Vücutta regüle edilen trombosit sayısı değil dolaşan trombosit kitlesidir. Hastalıklar vasıtasıyla değişmedikçe herhangi bir kimsede trombosit sayısı sabittir. Toplumdaki normal kişiler arasında $150-450 \text{ bin}/mm^3$ arasında geniş bir aralık vardır. Sayıdaki bu büyük fark trombosit sayısı ve trombosit hacmi arasında mevcut olan ters ilişkiyle ayarlanmaktadır. Dalağın büyüklüğündeki değişiklikler de bu durumu etkileyebilir. Normal olarak trombositlerin $1/3$ ’ü dalakta sekestre olur. Splenomegalinin artması ile trombositopeni giderek ağırlaşır da vücuttaki total trombosit sayısı (dolaşan ve dalak havuzu) sabit kalır. Bu dolaşan sabit trombosit kitlesini, organizmanın nasıl dengelediği önemli araştırma konusu olmuştur. Kemik iliğinde pluripotent kök hücreler koloni oluşturunca birim (CFU)-Megakaryosit diye adlandırılan prekürsör hücrelere farklılaşırlar. CFU-Megakaryositler başlangıçta mitotik hücreler olsa da daha sonra hücre bölünmesi durur. İmmatür megakaryositler daha sonra büyüyerek gelişir ve kemik iliği sinüzoidleri içine trombositlerin dökülmesine neden olan matür megakaryositlere

gelişir. Trombosit ihtiyacı arttıkça megakaryositlerin sayısı ve büyüklüğü artar. Bu sırada ortalama megakaryosit ploidi de (kromozomun) artar ve trombosit üretimi 11 kat artarak maksimuma ulaşır. Bu cevabı ayarlayan hemopoetik faktörlerin en önemlisi TPO'dur (115).

2.4.1. Trombopoetinin Yapısı

TPO'nun reseptörü olan c-Mpl, megakaryosit progenitörlerinde, olgun megakaryositlerde ve trombositlerde belirginleşir. TPO tedavisi trombositlerde fosfotidil inozitol 3 kinaz subüniti ile c-Mpl reseptörü gibi bazı hücrel proteinlerin tirozin fosforilasyonuna neden olur. TPO, trombosit-hücre dışı matriks etkileşimlerini de ayarlamaktadır. C-Mpl ligand oluşumunu sağlayan gen, kromozom 3q 26-27 üzerinde lokalizedir ve moleküler ağırlığı 36 kd olan 353 aminoasitli bir perkürsör protein meydana getirir (116). 21 aminoasitlik sinyal peptidinin uzaklaştırılması sonucu geriye kalan kısımdan 332 aminoasitli 60-70 KD'luk glikolize bir protein oluşur. Matür proteinin ilk 133 aminoasidi human eritropoetini ile %23 oranında benzerdir ve tutucu aminoasit yer değişimleri de göz önüne alındığında bu benzerlik %50'ye çıkar. Bu bölge keza 4 sistein rezidüsü içerir ve farklı türler arasında da oldukça iyi korunmuştur. Yapı-fonksiyon incelemeleri göstermiştir ki, c-Mpl ligandı ilk 153 aminoasitten oluşurken trombopoetik etki için hepsi gereklidir. İn vitro olarak bu budanmış molekül, doğal protein ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki yarı ömrünün stabilize olduğu veya uzadığı farz edilmektedir (117). Benzer karbonhidrat dizisi eritropoetinin stabilitesini de ayarlar. Bununla beraber budandığı zaman, non glikolize c-Mpl ligandı polietilenglikol (PEG) ile eşleşir. Modifiye c-Mpl ligandı (PEGTpo) normal bir dolaşım yarı ömrüne sahiptir. (118).



Şekil 3. Trombopoetin Sekansı

2.4.2. Trombopoetin'in İn Vitro ve İn Vivo Özellikleri (C-Mpl LİGAND)

Başlangıçta megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü olarak adlandırılan c-Mpl ligandı, megapoetin ve TPO olarak da bilinir. TPO, in vitro olarak CFU-Megakaryosit gibi erken megakaryosit gelişimine ilave olarak megakaryosit kromozomu, büyüklüğü ve sayısı gibi geç megakaryosit gelişimiyle ilgili fonksiyonları da uyarır. Kültür ortamında ise TPO, megakaryositleri intakt trombosit oluşturmak için uyarılabilir. BFU-E'nin bazı uyarıları hariç TPO'nun etkisinin megakaryositlerle sınırlı olduğu kabul edilir. TPO'nun Janus Kinazların (Jak-2) hızlı tirozin fosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Tirozin kinazların Jak ailesi, çeşitli STAT (sinyal transduseri ve transkripsiyon aktivatörü) proteinlerinin tirozin fosforilasyonu vasıtasıyla sitokinlerin veya hemopoetik büyüme faktörlerinin bazı etkilerini ayarlayabilir. TPO ayrıca STAT 1, STAT 3 ve STAT 5 proteinlerini aktive eden JAK 2 ve tirozin kinaz-2'nin aktivasyonu ile tirozin fosforilasyonuna da neden olur. Bu proteinler c-Mpl ligandına bağlandıktan sonra sinyal iletiminde de rol oynarlar. Bu olay megakaryopoez, trombopoez ve trombosit

agregasyonunda da etkili olabilir (119). TPO'nun sinyal iletimi için JAK/STAT sinyal yolundan başka sch, vav, raf1 ve mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz sinyal kaskadını da kullandığı gösterilmiştir (120). Son zamanlarda eritroid ve myeloid progenitor hücrelerin yetmezlikleri c-Mpl yetmezlikli farelerde gösterilmiştir. İn vivo olarak c-Mpl ligandı ile tedavinin 2. gününden sonra megakaryositlerin ploidi ve sayısı artar ve sonraki 3. ve 4. günlerde trombosit sayısı ve büyüklüğü doza bağımlı bir şekilde artmaya başlar (121). Rhesus maymunları kemik iliğinde CFU-Megakaryosit, TPO tedavisinden 3 gün sonra 7 kat, 9 gün sonra 11 kat artar. Bazı hayvanlarda trombosit sayısı 4. gün başlayarak doza bağlı bir artış gösterir ve 12. günde 8 kat artarak hızla maksimuma ulaşır. C-Mpl ligandı ve c-Mpl reseptörünün biyolojik olarak tanımlanmasından sonra bu artışların önlenebileceği ileri sürülmektedir.

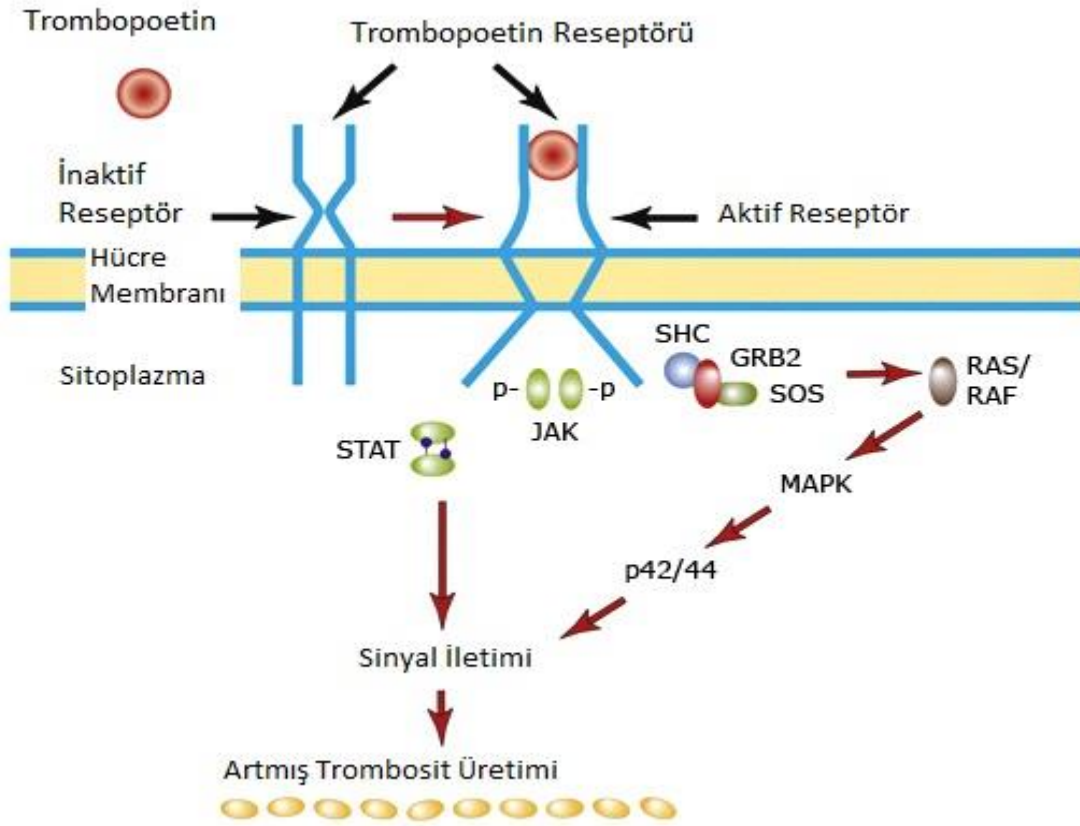
2.4.3. Trombopoetin Reseptörü

TPO, c-Mpl olarak adlandırılan TPO reseptörü aracılığıyla hareket eder. TPO'nun tanımlanmasından önce, bir retroviral onkojen, v-Mpl (yani miyeloproliferatif lösemi) içeren bir murin miyeloproliferatif lösemi virüsü tanımlanmıştır; bu onkojen, yeni bir hematopoetik büyüme faktörü reseptörünün tüm özelliklerine sahip olan bir zar proteininin sitoplazmik kısmını şifreledi (122).

Tam uzunluktaki homolog (c-Mpl) klonlandığında, mRNA'sının esas olarak trombositler ve megakaryositlerde ve CD34+ hücrelerinin küçük bir yüzdesinde (erken hematopoetik öncüler olan) önemli seviyelerde bulunduğu saptanmıştır (123). C-Mpl'nin varsayılan TPO reseptörü olarak tanımlanması, megakaryosit (Meg-CFC) oluşumunun gösterilmesi ile daha da güçlendirilmiştir. C-Mpl antisens yapılarının eklenmesiyle c-Mpl proteininin sentezini inhibe ettiğinde kemik iliği kültüründeki prekürsörler azalmıştır (124).

TPO reseptörünün (c-Mpl) trombositler ve megakaryositler üzerinde ve daha az yoğunluğunda, diğer hematopoietik öncü hücrelerde mevcut olduğu bilinmektedir. İnsan trombositleri ile yapılan çalışmalar, insan trombosit başına yaklaşık olarak 56 ± 17 reseptörün varlığını 163 ± 31 pmol/L afinite ile göstermektedir (125).

TPO'ya bağlanmanın ardından, reseptör, apoptozu önleyen, hücre canlılığını arttıran, büyümeyi destekleyen ve megakaryositlerde farklılaşmayı artıran bir dizi sinyal iletimi olayına yol açan dimerizasyona uğrar (126). Ek olarak, reseptöre bağlanma TPO'nun trombositler ve muhtemelen megakaryositler tarafından dolaşımdan çıkarıldığı ana mekanizmayı sağlar (127). TPO'nun trombositlere bağlanmasından sonra, reseptör-ligand kompleksi internalizasyona uğrar ve bağlı TPO bozulur. Reseptör, trombosit yüzeyinde yeniden eksprese edilmez (128).



Şekil 4. TPO Reseptörünün Aktifleşmesi (129).

2.4.4. Trombopoetinin Fizyolojisi

TPO-mRNA ve protein sentezinin primer yerinin karaciğer olduğu digoksinin 11-UTP işaretli cRNA problrı kullanılarak gösterilmiştir. Daha az miktarda TPO sentezi, böbrek, beyin, iskelet kası, incebarsaklar, dalak, kemik iliği ve testislerde de yapılmaktadır (130). Mevcut veriler göstermektedir ki, TPO'nun önemli bir depo

havuzu yoktur ve eritropoetin gibi TPO da sentez edilir edilmez salınmaktadır. Trombosit kitlesindeki akut azalmaya cevap olarak TPO seviyesi 8 saat içerisinde en fazla %50 oranında artar ve 24 saat içerisinde pik düzeye ulaşır (131). Devamlı trombositopeni varlığında TPO düzeyi artırılır. Benzer bir logaritmik ilişki eritropoetin ile eritrosit kitlesi arasında da vardır. Trombositopenik hayvanlara normalden fazla trombosit transfüzyonunun TPO seviyesini normale döndürdüğü saptanmıştır (132). TPO'nun "very late antigen" (VLA-4, VLA-5) integrinleri vasıtasıyla Mo-7 progenitör hücrelerde fibronektin ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) adezyonunu arttırmak suretiyle hemopoezin erken döneminde etkili olduğu gösterilmiştir. TPO kollajene bağımlı agregasyonları da önemli oranda arttırmaktadır.

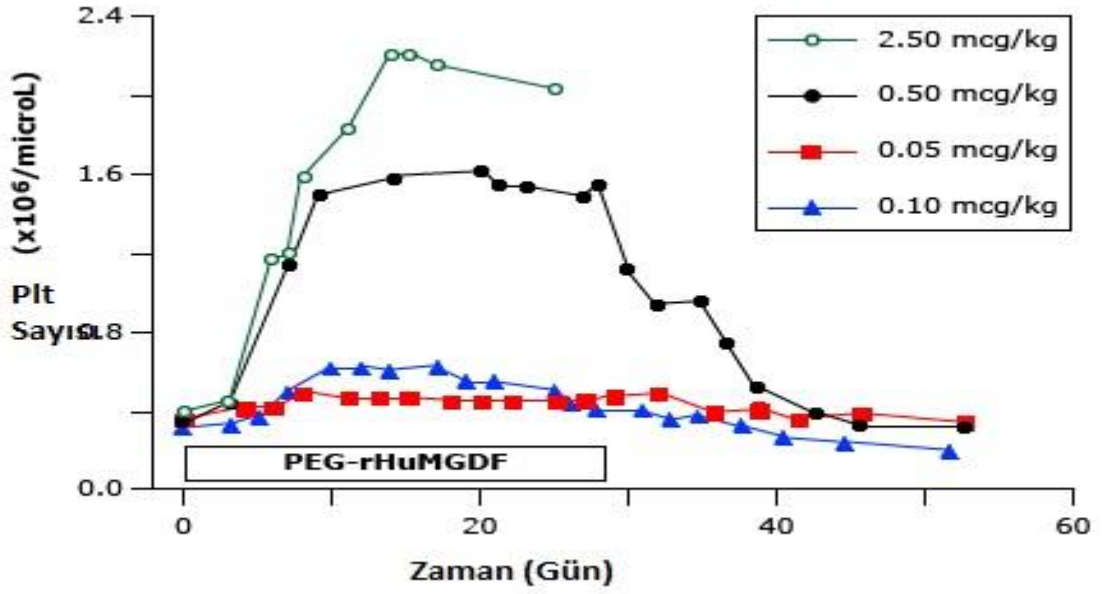
Trombositopeni süresince TPO konsantrasyonundaki artış her zaman TPO-mRNA üretimindeki değişmeye bağlı değildir. Trombositler etkili bağlanmayı sağlayan TPO reseptörleri ihtiva eder ve dolaşımdan TPO'yu uzaklaştırır (133). TPO belirli bir konsantrasyonda dolaşıma salınır. Trombositler yok olduğunda trombositlere bağlı TPO'nun klirensi de biraz azalır ve bu durumda TPO seviyesi artar, kemik iliğinde megakaryositleri uyarır ve trombosit üretimi artar. Aksine olarak, trombosit varlığında TPO klirensi artar, seviyesi azalır, megakaryositler uyarılmaz ve bazal trombosit üretimi devam eder. TPO karaciğer parankim hücreleri tarafından meydana getirildiği için hepatomalarda üretimi artar. Eritrosit mekanizmasından farklı olarak trombosit kitlesinin sensörü yoktur. Dolaşan trombosit kitlesi direk olarak dolaşan TPO seviyesi ile belirlenir. TAR sendromlu hastalarda TPO seviyesinde artış ile birlikte normal reseptör belirginleşmesi vardır. Bu vakalarda C-Mpl ile ilişkili sinyal yolu bozukluğuna bağlı olarak TPO cevap yetersizliği sonucu megakaryopoez ve trombopoezde defekt vardır (134).

TPO miktarı ile trombosit sayısı arasındaki ilişki ile ilgili olarak bir kaç teori vardır. Birincisi, trombositopenin derecesine bağlı olarak zıt bir şekilde TPO seviyesinde endojen bir artış olması gerekir. İkincisinde ise sitokinler veya hastalıklar, TPO ve IL-1 yoluyla TPO analoglarının hepatik üretimini değiştirebilir ve enfeksiyona bağlı olarak da eritropoetin renal üretimi azalır. Üçüncüsü küçük moleküller TPO trombosit klirensini azaltabilir ve bilahare trombosit üretimi artırılır. Vinkristinin düşük dozlarının trombopoetik etkinin bu şeklini değiştirdiği ileri sürülmektedir. Son olarak,

TPO temizlenme yeteneğiyle ilişkili trombositlerin kalıtsal hastalığa bağlı anormallikler TPO seviyesini değiştirebilir (135). Örneğin, anormal trombositler vasıtasıyla azalmış TPO klirensi esansiyel trombositopeni gibi myeloproliferatif sendromlarda görülen artmış trombosit nedenini açıklayabilir.

TPO veya reseptörü farelerde homolog rekombinasyon ile yok edildiğinde, megakaryosit ve trombosit kitlesi normalin yaklaşık yüzde 10'una indirgenir, ancak hayvanlar sağlıklıdır ve kendiliğinden kanamazlar (136). Nötrofil ve eritrosit sayımı normaldir. TPO genlerinden sadece birinin silinmiş olduğu hayvanlarda, trombosit sayısı normalin yaklaşık %65'ine indirilir. Bu tür TPO eksikliği olan fareler, interlökin (IL) -6, IL-11 ve kök hücre faktörü (c-kit ligandı) gibi diğer trombopoetik büyüme faktörleri ile tedavi edilirlse trombosit sayısını arttırabilirler (137). Bununla birlikte, bu hayvanlarda kalan trombosit üretiminden ne endojen IL-6 ne de endojen IL-11 sorumlu değildir. TPO'nun reseptörüne bağlanması megakaryositlerin apoptozunu önler ve onların sayısını, büyüklüğünü ve ploidiyi arttırır. Hücresel olgunlaşma oranı da muhtemelen artmaktadır. Bu olaylara JAK, STAT ve diğer hücre içi aracılari içeren sinyal iletim yolları aracılığıyla aracılık edilir. Ayrıca, kültürde CD34+ hücrelerine TPO ilavesi, hücrelerin çoğunluğunun megakaryosit haline gelmesini ve daha sonra bunların da trombositlere dönüşmesini sağlamaktadır. Bu son adım aslında TPO varlığında inhibe de olabilmektedir (138).

Bir rekombinant TPO formunun normal babunlara günlük uygulamasından sonra tahmin edilebilir bir cevap ortaya çıktığı gösterilmiştir (139). Uygulamanın ilk dört günü boyunca, kemik iliği megakaryosit ploidi maksimum düzeye çıkar ancak trombosit sayısında bir değişiklik olmaz. Beşinci günde, trombosit sayısı yükselmeye başlar ve doza bağlı bir hızda artış görülür. TPO uygulamasına devam edilerek, 8 ila 12. günlerde doza bağımlı bir plato trombosit sayısı elde edilir. TPO dozu ve plato trombosit sayısı arasında en yüksek yanıt trombosit hızında altı kat artışla log-lineer bir ilişki vardır. TPO kesildikten sonra, trombosit sayısı, rebound trombositopeni olmaksızın 10 gün sonra başlangıç değerine döner.



Şekil 5. Rekombinan TPO'ya Cevap (140).

Günlük subkutan PEG-rHuMGDF enjeksiyonlarının 28 gün boyunca trombosit sayısında babunlarda doz cevabı. Günlük dozlar 0.05 (kareler), 0.10 (üçgenler), 0.50 (kapalı daire) ve 2.50 (açık daire) mcg / kg idi. Periferik trombosit sayısı, log-lineer doz-cevap şeklinde artmıştır.

TPO, megakaryositlerin ve trombositlerin sayısının artmasına ek olarak trombositlerin işlevini de etkileyebilir. TPO trombosit reseptörüne bağlandığında, c-Mpl reseptörünün fosforilasyonunu ve birkaç farklı sinyal transdüksiyon yolunda bir dizi başka molekülü indükler (141). TPO doğrudan trombosit aktivasyonuna neden olmamasına rağmen, ADP ve kollajen gibi diğer trombosit agonistleri tarafından aktivasyon eşikini % 50 azaltır. Bunun tromboz için risk oluşturan klinik olarak anlamlı bir etki olup olmadığı belirsizdir.

Her ne kadar TPO, sadece megakaryositlerde geç hücrel olgunlaşma olaylarını etkilese de, onun ve reseptörünün (c-Mpl), diğer serilerin erken öncülerinin ve pluripotential kök hücrenin bile büyümesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (142). Çoğu kanıt TPO'nun c-Mpl'ye bağlanmasının, kök hücrelerden farklı bir gerçekleşme uyarımı yerine, zaten işlenmiş öncü hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını arttırdığını ileri sürer. C-Mpl için genin, c-Mpl'nin hücre dışı alanı ve G-

CSF reseptörünün sitoplazmik alanından oluşan bir kimerik molekül için bir gen ile değiştirildiği homozigot fareler, normal bir trombosit sayısına sahiptir (143). G-CSF reseptörünün hücre içi alanı işlevsel olarak c-Mpl'nin sinyal aktivitesini değiştirebildiğinden, bu sonuç TPO'nun esas olarak megakaryositer seriye zaten bağlı olan hücreleri etkilediğini düşündürmektedir. Normal hayvanlara uygulandığında, TPO kemik iliğini ve periferik kan megakaryosit öncü hücrelerini (Meg-CFC), kemik iliği megakaryositlerini ve trombosit sayısını artırır. Ayrıca hem eritroid hem de multipotansiyel prekürsör hücreler kemik iliğinde ve periferik kanda artar, ancak eritrosit veya nötrofil sayısını etkilemez.

TPO veya reseptörü (c-Mpl) eksik olan hayvanlarda, Meg-CFC beklendiği gibi yüzde 90 ila 95 oranında azalır ve miyeloid ve eritroid öncü hücreleri yüzde 60 ila 80 oranında azalır (137). Bu hayvanlarda normal nötrofil ve eritrosit sayımları, muhtemelen G-CSF ve eritropoetinin aracılık ettiği intakt geri besleme mekanizmaları ile korunur.

2.4.5. Trombopoetin ve Trombopoetin Reseptör Bozuklukları

TPO'nun fizyolojisinin anlaşılması, fazla TPO üretiminden, TPO reseptörünün ekspresyonunun azalmasına kadar bir dizi olası klinik bozukluğun ortaya çıkmasına neden olmuştur (144). Bu bozuklukların bazıları, insanlarda veya hayvanlarda tanımlanmıştır.

Kalıtsal trombositemi veya trombositoz olarak da adlandırılan ailesel trombositemi, otozomal dominant aktarılan nadir bir hastalıktır. Bu bozukluk, TPO veya c-Mpl genlerindeki aktive edici mutasyonlardan veya diğer proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. TPO veya c-Mpl genlerindeki mutasyonlar, çok daha yaygın ve sporadik görülen esansiyel trombositemi vakalarında yer almamaktadır.

Karaciğer TPO üretiminin birincil bölgesi olduğu ve TPO geni indüklenemediği için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen trombositopeni için TPO eksikliği (belki de splenik sekestrasyonla birlikte) sorumlu olabilir. Hayvanların karaciğerindeki kısmi rezeksiyon, trombosit sayısında orantılı bir azalmaya neden olur (145) ve sirozlu hastalarda plazma TPO konsantrasyonları uygunsuz olarak düşük bulunabilir (146). Karaciğer yetmezliği olan hastalara karaciğer nakli yapıldığında TPO seviyeleri yükselir

ve trombosit sayısı normal seviyelere döner (147). Bu gözlem, TPO tedavisinin karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkili bir tedavi olabileceği yönündeki önerilere yol açmıştır.

Bir klinik denemede, bir rekombinan TPO, PEG-rHuMGDF formunun uygulanması, bazı deneklerde rekombinan moleküle karşı antikorların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Antikor, endojen TPO ile çapraz reaksiyona girerek aktivitesini nötralize etmiştir. TPO, konstitütif olarak üretildiğinden, bu hastalar TPO eksikliği ve şiddetli amegakaryositik trombositopeni geliştirmiştir (148). Amegakaryositik trombositopeni olan bir başka birey, bir anti-TPO antikoru ile teşhis edildi ve rekombinan TPO'ya daha önce hiç maruz kalmamıştı. Bu hastada ciddi trombositopeni vardı ve siklosporin A ile tedavi sonrası düzeldi (149). Daha sonra, immün trombositopeni (ITP) olan birçok hasta tarandı; tarama yapılan 205 ITP hastasının sadece bir tanesinin trombositopeni için genetik olarak anti-TPO antikoruна sahip olduğu bulunmuştur (150).

Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT), kemik iliğinde ciddi trombositopeni ve megakaryosit yokluğu ile seyreden nadir bir hastalıktır. Bu hastaların bazıları, c-Mpl reseptörü bulunmayan farelerde görülenlere benzer şekilde minimal trombosit üretimine yol açan inaktif bir TPO reseptörü (c-Mpl) üreten mutasyonlar için homozigot bulunmuştur (151). Bu hastaların bir kısmı eninde sonunda TPO aktivitesinin çok potansiyelli etkisini doğrulayan kemik iliği aplazisi geliştirir (152).

TPO reseptöründeki (MPL eksonu 10) mutasyonlar, ya esansiyel trombositemi veya primer miyelofibrozisi olan hastaların < % 5'inde bulunur, ancak polisitemi veralı hastalarda yoktur. MPL mutasyonu olan primer miyelofibrozisi olanların genel sağ kalımı, JAK2 V617F mutasyonu taşıyan hastalardan farklı değildir (sırasıyla 8 ve 11 yıl) ancak CALR mutasyonuna sahip hastalardan daha kısadır (21 yıl) (153). Esansiyel trombositemi ve MPL mutasyonu olan hastaların genel sağ kalımı, JAK2 V617F veya CALR mutasyonlarını taşıyan hastalardan farklı değildi. MPL mutasyonuna bağlı düşük sayıda hastaya bağlı olarak, JAK2 V617F veya CALR mutasyonlarına karşı MPL mutasyonuna bağlı göreceli trombotik riskler bilinmemektedir.

Dolaşımdaki TPO konsantrasyonunun ölçümü klinik olarak yararlı olabilir (154); ticari ELISA analizleri mevcuttur. Bu alan hızla gelişmesine rağmen, aşağıdaki gibi bazı sonuçlar doğurabilir.

TPO seviyeleri genel olarak periferik trombosit sayısı ile ters orantılıdır. Değerler, ağırlık konsantrasyonu (pg/ml) veya molar konsantrasyonu (tam uzunluktaki TPO'nun yaklaşık 100 pg'sine denk 1 fmol/ml) ile ifade edilir (155). TPO seviyeleri normal insan serumunda yaklaşık 0.4 ila 1.2 fmol/ml'dir ve aplastik anemi (AA) ve esansiyel trombositemi olan hastalarda 5-25 fmol/ml'ye yükselir, ancak hepatik sirozlu hastalarda hepatik TPO üretiminin bozulması nedeniyle normal düzeyde kalır. Dolaşan kandaki serbest TPO konsantrasyonları, TPO'nun total Mpl trombosit kütesine ve vücuttaki megakaryositlere bağlanma kapasitesi ile düzenlenir. Kuter'in önerdiği bu “sünger” teorisine göre (131), trombosit yıkımı olan ve trombosit degradasyonu olan İTP hastalarında TPO düzeyleri yükselmiş, ancak sistemik total Mpl kitlesi nedeniyle normalden hafifçe daha yüksektir.

TPO konsantrasyonları aplastik anemi veya myeloablatif kemoterapiyi takiben kemik iliği yetmezliği durumlarında normalin üzerinde 10 ila 20 kat artabilmektedir. (156)

TPO seviyeleri, kemik iliği yetmezliği durumlarında görülenlere benzer trombosit sayılarına sahip İTP hastalarında normalin sadece biraz üzerinde yükselmiş olarak bulunmuştur (156). İTP'deki nispeten normal plazma TPO konsantrasyonu, muhtemelen kemik iliği megakaryositleri kitlesinin artması ve trombositlerin dolaşıma akışının artması nedeniyle gelişmiş TPO açıklığının yansımasıdır.

TPO seviyeleri, esansiyel trombositemide normal veya hafif yüksek olabilir (157).

2.4.6. Trombopoetin ve Kronik Karaciğer Hastalığı

TPO üretimi fonksiyonel karaciğer hücre kitlesine bağlıdır ve trombositopeni ile karaciğer hücre fonksiyonları arasında bağlantı vardır (158). Serum TPO düzeyini belirleyen iki temel faktör vardır: Birincisi karaciğerde üretilen TPO ikincisi de trombosit ve megakaryositlerde lokalize olan TPO bağlayan reseptörlerdir (159).

Dolaşımdaki TPO'nun klirensi periferik trombosit sayısına bağlı olmakla beraber değişik derecelerde sirozu olanlarda serum TPO düzeyini ölçen birçok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda serum TPO düzeyi kontrollerle karşılaştırıldığında değişmemiş, hafif artmış ya da azalmış olarak bulunmakla birlikte tüm çalışmalarda TPO seviyeleri normal aralık içinde bulunmuştur (146,160-163). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda sağlıklı kontrollere nazaran TPO düzeyinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalarda; TPO düzeyinin trombosit sayısı ile ters korelasyon gösterdiği, sirozlularda kronik hepatitlere nazaran TPO düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum sirotiklerde trombositopeninin daha derin olması nedeniyle TPO'nun daha fazla salındığı şeklinde yorumlanmıştır (164). Kronik karaciğer hastalığı olanlarda TPO'nun düştüğünü bildiren çalışmalarda fonksiyonel karaciğer kitlesi azaldıkça TPO düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (165). Hatta kronik hepatit evresindeyken fibrozis skoru ile TPO seviyesi arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir (166). Ortotopik ya da heterotopik karaciğer transplantasyonundan sonra 14 gün içinde trombositopeninin hızla düzeldiği gösterilmiştir (167). TPO seviyesi transplantasyondan sonra hızla yükselmekte ve trombosit sayısı artmaya başlar başlamaz 6 gün civarında normal seviyesine dönmektedir (147). Bu neden sonuç ilişkisi rekombinant TPO uygulamasını takiben artmış periferik trombosit sayısı arasında da gözlenmiştir (148). Serum TPO düzeyindeki artış transplant öncesi trombosit sayısına bağlı olup sadece trombositopenisi olanlarda posttransplant TPO düzeyi artarken pretransplant normal trombosit değerine sahip olanlarda bu artış gözlenmemektedir (149). Transplantasyonu takiben trombosit sayısındaki bu artış sadece PHT'nin düzeltilmesinin bir yansıması olmayıp karaciğer greft fonksiyonu ile de ilişkilidir. Bu değişiklik sadece trombositlere spesifik olup transplantasyonu takiben 14 gün içinde ne hemoglobin ne de beyaz küre sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (147). Literatürdeki bu verilere karşın trombositopenisi olan kronik karaciğerli hastalarda TPO düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bunu destekler nitelikte yapılan bir çalışmada HCV'ye sekonder sirozu olanlarda trombositopeni daha sık ve derin bulunmuş, ancak TPO düzeyleri açısından HBV ve HCV'e bağlı sirozlu hastalarla kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (169).

TPO aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Akut inflamasyon durumunda ve yenidoğan çocuklarda infeksiyon varlığında serum TPO düzeyleri artmakta olup (170,171) bu

artışın sebebi olarak IL-6'daki artış gösterilmiştir. İnfeksiyon halinde başlangıç fazında TPO düzeyleri artmakta ve daha sonra trombositoz gelişmektedir (172). Sepsisin erken döneminde serum TPO seviyelerinde belirgin artış görülmüştür. Hepatik koma gibi durumlarda serum TPO seviyelerinin değişmediği görülmüştür (173). Ciddi travma ve fulminant meningokokal menenjitte serum TPO seviyeleri ilk bir hafta içinde en üst değerlere ulaşmaktadır (174,175). İlginç olarak trombositopeninin geliştiği her iki durumda da trombosit sayısı ile TPO seviyeleri arasında travmalı hastalar için ters korelasyon mevcutken meningokokal sepsiste bu ilişki izlenmemiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Etik Yönü

‘Serum TPO Seviyelerinin Kronik Viral Hepatit ve Karaciğer Sirozu ile İlişkisi’ isimli tez konusu S.B Üniversitesi Kayseri EAH Eğitim Planlama Kurulu 08.12.2016 tarih ve 52332816/59 sayılı kararı ile çalışmaya uygun görülmüştür.

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından (Etik kurul onay numarası:2017/395),onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Çalışma Grubu

Bu prospektif kontrollü çalışmamıza 1 Ağustos 2017 ile 1 Ocak 2018 arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerince takibe alınan kronik hepatit B veya kronik hepatit C tanılı 40 hasta, karaciğer sirozu tanısıyla takipte olan 20 hasta ve 20 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu sayısı belirlenmeden önce yapılan istatistiksel analizde (power analiz) örneklem büyüklüğünün ve dağılımının bu şekilde olması halinde TPO açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edileceği tespit edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü hasta (yeni tanı kronik viral hepatit veya takipli karaciğer sirozu bulunan) ve sağlıklı kişiler,
2. Biyopsi ile fibrozis skoru 1 ve üzeri olduğu kanıtlanan kronik hepatit B veya C hastaları(bu grup fibrozis skoruna göre ikiye ayrılacak; birinci grup fibrozis skoru 1-2-3 olanlar,ikinci grup ise fibrozis skoru 4-5-6 olanlar),
3. Biyokimyasal, radyolojik ve klinik olarak karaciğer sirozu bulunan hastalar,
3. Gebe olmayanlar,
4. Gönüllü olur formuna onay verenler,

5. Belirgin psikiyatrik ve mental sorunu olmayanlar,
6. Malignite ve/veya infeksiyonu olmayanlar,
7. Yatağa bağımlı olmayıp bakıma muhtaç olmayan, kendi işini görebilenler,

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Onkoloji bölümünden takipli kemoterapi ve/veya radyoterapi gören hastalar,
2. Psikiyatri bölümünden takipli belirgin psikolojik tedavi gerektiren hastalar,
3. Kronik böbrek hastalığı tanısıyla hemodiyaliz veya periton diyalizi yapılan hastalar,
4. Gönüllü olur formuna onay vermeyenler,
5. 18 yaşından küçükler,
6. Gebeler,
7. Yatağa bağımlı olup bakıma muhtaçlar,
8. Aktif infeksiyonu olanlar,

Çalışma kriterlerine uyan 45 yeni tanı kronik viral hepatit B veya kronik viral hepatit C hastası, 24 takipli karaciğer sirozu hastası ve 23 sağlıklı birey değerlendirmeye alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak istemeyen 5 yeni tanı kronik viral hepatit hastası, 2 karaciğer sirozu hastası ve 3 sağlıklı birey çalışmamızdan çıkarıldı. Ayrıca 2 karaciğer sirozu hastası aktif infeksiyon tablosu mevcut olduğu için çalışmamızdan çıkarıldı.

Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi, fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi.

Çalışmamıza alınan yeni tanı kronik viral hepatitli hastalar HBV DNA veya HCV

RNA'sı tedavi gerektirecek kadar yüksek olan hastalardı ve bu hastalara tedavi başlamak için gerekli olan karaciğer parankim biyopsisi yapıldı. Bu hastalar, modifiye Knodell skorlama sistemine göre fibrozis skoru 1-2-3 olanlar (yani kronik aktif hepatit hastaları) ve 4-5-6 olanlar (yani presirotik/sirotik hepatit hastalar) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Patoloji verileri olarak, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü rapor verileri baz alındı.

Çalışmamıza alınan karaciğer sirozlu hastalar daha önce Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği tarafından klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle tanısı konmuş ve takibe alınmış hastalardı.

Çalışmamızla hastaların tedavileri arasında ilişki bulunmamaktadır. Hastaların mevcut tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Çalışmamıza alınan sağlıklı kontrol grubundaki bireyler ise İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuru yapan kronik hastalıklar dahil herhangi bir ek hastalığı bulunmayan, aktif enfeksiyonu olmayan ve 18 yaş üstü bireylerdi.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda cinsiyet farkı gözletilmedi. Hasta ve kontrol gruplarından bir adet biyokimya tüpüyle kan alındı ve çalışmamızda her bir grubun TPO seviyeleri ölçülüp kıyaslandı. Kronik viral hepatit hastalarında karaciğer parankim biyopsisiyle eş zamanlı olarak TPO ölçümü için biyokimya tüpüyle kan örneği alındı. TPO için biyokimyasal değerlendirme Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ELİSA (Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay) testiyle yapıldı. Çalışmamızda hasta grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan her biyokimya tüpü 1500-2000 xg'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra çalışma tarihine kadar +4 santigrat derecede saklandı.

İnsan TPO konsantrasyonlarının kantitatif tayini için gerekli olan TPO ELİSA kiti, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulu'nun 52332816/59 sayılı kararıyla, bütçesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Giderleri bütçesinden karşılanması koşuluyla biyokimya laboratuvarımız tarafından temin edildi. Bu test için alınan kitin markası ve tam ismi The Quantikine® Human Thrombopoietin Immunoassay'di. Quantikine® Human Trombopoietin İmmünoassay,

hücre kültürü supernatları, serum ve platelet-fakir plazmada insan TPO'yu pg/ml cinsinden ölçmek için tasarlanmış bir 4,5 saatlik katı faz ELISA'dır. Rekombinan insan TPO ve rekombinant faktöre karşı yükseltilmiş antikorlar içerir. Doğal insan TPO kullanılarak elde edilen sonuçlar, rekombinant Quantikine® kit standartları kullanılarak elde edilen standart eğrilere paralel doz-yanıt eğrileri göstermektedir. Bu sonuçlar, bu kitin doğal insan TPO için göreceli kütle değerlerini belirlemek için kullanılabileceğini göstermektedir. Testin prensibi şu şekildedir;

Bu analiz kantitatif sandviç enzim immunoassay tekniğini kullanır. İnsan TPO'suna özgü bir monoklonal antikor, bir mikropkara üzerine önceden kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler kuyucuklara pipetlenir ve mevcut herhangi bir TPO immobilize antikor tarafından bağlanır. Bağlanmamış substansları yıkadıktan sonra, insanlara özel bir enzim-bağlantılı poliklonal antikor, kuyucuklara ilave edilir. Bağlanmamış antikor enzim tepkime maddesini uzaklaştırmak için bir yıkama işleminin ardından, kuyucuklara bir substrat çözeltisi ilave edilir ve renk, başlangıç aşamasında TPO'nun miktarı ile orantılı olarak gelişir. Renk gelişimi durdurulur ve rengin yoğunluğu ölçülür.

Mevcut hasta gruplarının ve sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), beyaz küre (WBC), trombosit (Plt), albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), hepatit B surface antijen (HbsAg), hepatit B surface antikor (AntiHbs), hepatit C antikor (AntiHCV), kreatinin (cre), Alkalen Fosfataz (ALP), GamaGlutamil Transferaz (GGT), total bilirübin, direkt bilirübin, international normalization ratio (INR) değerleri olarak İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerinde rutin olarak çalışılan tam kan testlerinden ve biyokimya testlerinden elde edilen değerler kullanıldı. Bahsi geçen laboratuvar verilerinde Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarı verileri baz alındı.

Önerilen tez konusu ile ilişkili şimdiye kadar yapılan çalışmalar indekslerce taranan ve taranmayan yayınlar yönünden değerlendirildiğinde söz konusu tez önerisi ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olduğu ve bu konuyla ilgili daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğu anlaşıldı. Bu tez çalışmasının kronik viral hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda serum trombopoetin seviyelerini belirleyeceği ve dolayısıyla serum trombopoetin seviyelerinin çeşitli karaciğer hastalıklarından etkilenme durumunu ortaya koyacağı düşünülmektedir.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 23 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T testi, tek yönlü varyans analizi ve Welch testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nitel verilerin incelenmesi Kikare testi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile incelendi. Normal dağılım gösteren nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (min-mak) şeklinde sunulurken nitel veriler frekans (yüzde) olarak sunuldu. İstatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu prospektif kontrollü çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,115$). Kronik aktif hepatit grubunda kadınların oranı %51,7 ($n=15$), presirotik/sirotik hepatit grubunda %81,8 ($n=9$), karaciğer sirozu grubunda %65 ($n=13$) ve kontrol grubunda da %40 ($n=8$) olarak bulundu ($p=0,115$). Gruplar arasında HbsAg açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kronik aktif hepatit grubunda HbsAg pozitiflik oranı %62,1 ($n=18$), presirotik/sirotik hepatit grubunda %54,5 ($n=6$), karaciğer sirozu grubunda %20 ($n=4$) ve kontrol grubunda da %0 ($n=0$) olarak bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında AntiHbs açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kronik aktif hepatit grubunda AntiHbs pozitiflik oranı %17,2 ($n=5$), presirotik/sirotik hepatit grubunda %0 ($n=0$), karaciğer sirozu grubunda %35 ($n=7$) ve kontrol grubunda da %85 ($n=17$) olarak bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında AntiHCV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,007$). Kronik aktif hepatit grubunda AntiHCV pozitiflik oranı %37,9 ($n=11$), presirotik/sirotik hepatit grubunda %45,5 ($n=5$), karaciğer sirozu grubunda %20 ($n=4$) ve kontrol grubunda da %0 ($n=0$) olarak bulundu ($p=0,007$).

Tablo 8. Tanımlayıcı istatistikler

	Kronik Aktif Hepatit (n=29)	Presirotik/Sirotik Hepatit (n=11)	Kc-S (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	Toplam (n=80)	P
Cinsiyet						
Kadın	15 (51,7)	9 (81,8)	13 (65)	8 (40)	45 (56,3)	0,115
Erkek	14 (48,3)	2 (18,2)	7 (35)	12 (60)	35 (43,8)	
HbsAg						
Pozitif	18 (62,1)	6 (54,5)	4 (20)	0 (0)	28 (35)	<0,001
Negatif	11 (37,9)	5 (45,5)	16 (80)	20 (100)	52 (65)	
AntiHbs						
Pozitif	5 (17,2)	0 (0)	7 (35)	17 (85)	29 (36,3)	<0,001
Negatif	24 (82,8)	11 (100)	13 (65)	3 (15)	51 (63,8)	
AntiHCV						
Pozitif	11 (37,9)	5 (45,5)	4 (20)	0 (0)	20 (25)	0,007
Negatif	18 (62,1)	6 (54,5)	16 (80)	20 (100)	60 (75)	
Fibrozis						
Fibrozis 1,2,3	29 (100)	0 (0)				<0,001
Fibrozis 4,5,6	0 (0)	11 (100)				

n (%), Kc-S: Karaciğer Sirozu

Tablo 9. Parametrelerin karşılaştırılması

	Kronik Aktif Hepatit (n=29)	Presirotik/Sirotik Hepatit (n=11)	Kc-S (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	Test İstatistiği	P
Yaş (yıl)	50,9 ± 3,3 ^a	56,5 ± 4,1 ^{ab}	63,8 ± 2 ^b	42,7 ± 3,1 ^a	11,6*	<0,001
Hgb (g/dl)	13,9 ± 0,3 ^a	13,2 ± 0,7 ^{ab}	12,3 ± 0,4 ^b	14,5 ± 0,5 ^a	4,4**	0,006
Plt (/mm ³)	217.000 ± 10.347,5 ^a	178.000 ± 20.338,9 ^{ab}	117.700 ± 14.811,8 ^b	256.800 ± 14.237,9 ^a	18,4**	<0,001
ALP (U/L)	92,2 ± 5,6 ^{ab}	91,8 ± 6,8 ^{ab}	111 ± 7,8 ^a	79,2 ± 3,8 ^b	4,8*	0,007
Alb (g/dl)	4,3 ± 0,1 ^a	3,8 ± 0,1 ^b	3,2 ± 0,1 ^a	4,4 ± 0,1 ^c	24,3*	<0,001
Cre (mg/dl)	0,71 ± 0,03	0,65 ± 0,05	0,7 ± 0,06	0,69 ± 0,03	0,4*	0,774

*Welch test istatistiği, **Tek yönlü varyans analizi test istatistiği, a,b,c: Aynı harfe sahip gruplar arasında ilgili parametre açısından fark yoktur.

Hgb: Hemogloblin, Plt: Trombosit, ALP: Alkalen Fosfataz, Alb: Albumin, Cre: Kreatinin, Kc-S:Karaciğer Sirozu

Gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Kronik aktif hepatit hastalarında ortalama yaş 50,9 yıl iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 56,5 yıl, karaciğer sirozu hastalarında 63,8 yıl ve kontrol grubunda da 42,7 yıl olarak bulundu. Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama yaş hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Diğer grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hgb ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$). Kronik aktif hepatit hastalarında ortalama Hgb 13,9 g/dl iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 13,2 g/dl, karaciğer sirozu hastalarında 12,3 g/dl ve kontrol grubunda da 14,5 g/dl olarak bulundu. Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama Hgb hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha düşük bulundu ($p=0,006$). Diğer grupların Hgb ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Plt ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kronik aktif hepatit hastalarında ortalama Plt $217.000/\text{mm}^3$ iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda $178.000/\text{mm}^3$, karaciğer sirozu hastalarında $117.700/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda da $256.800/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama Plt hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha düşük bulundu ($p<0,001$). Diğer grupların Plt ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

ALP ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,007$). Kronik aktif hepatit hastalarında ortalama ALP 92,2 U/L iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 91,8 U/L, karaciğer sirozu hastalarında 111 U/L ve kontrol grubunda da 79,2 U/L olarak bulundu. Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama ALP değeri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Diğer grupların ALP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Albümin ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kronik aktif hepatit hastalarında ortalama albümin değeri 4,3 g/dl iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 3,8 g/dl, karaciğer sirozu hastalarında 3,2 g/dl ve kontrol grubunda da 4,4 g/dl olarak bulundu. Kronik aktif hepatitli hastaların ortalama albümin değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ve en yüksek değerler bu iki grupta bulundu. Karaciğer sirozu grubunda en düşük ortalama albümin değeri bulundu ve karaciğer sirozu grubu ile diğer gruplar arasında ortalama albümin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Cre ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,774$). Kronik aktif hepatit hastalarında ortalama Cre 0,71 mg/dl iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 0,65 mg/dl, karaciğer sirozu hastalarında 0,70 mg/dl ve kontrol grubunda da 0,69 mg/dl elde bulundu.

Tablo 10. Parametrelerin karşılaştırılması

	Kronik Aktif Hepatit (n=29)	Presirotik/Sirotik Hepatit (n=11)	Kc-S (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)	Test İstatistiği*	P
TPO (pg/ml)	89,1 (47,1 - 174,8)	94 (69,3 - 151,7)	85,4 (55,3 - 234,9)	99,4 (61,1 - 162,4)	3,1	0,380
WBC (10 ³ /mm ³)	6,4 (3,3 - 13,4)ab	5,9 (2 - 7,3)a	5 (1,8 - 11,6)a	6,9 (5,7 - 13,7)b	13,2	0,004
AST (U/L)	27 (13 - 125)a	41 (23 - 270)b	34,5 (17 - 72)ab	20 (10 - 36)c	27,4	<0,001
ALT (U/L)	28 (12 - 236)bc	35 (12 - 236)b	22,5 (6 - 44)ac	18 (8 - 66)a	15,0	0,002
GGT (U/L)	24 (7 - 214)ab	57 (13 - 157)a	41 (16 - 1339)a	22 (11 - 34)b	17,4	0,001
TBİL (mg/dl)	0,6 (0,3 - 1,7)a	0,7 (0,3 - 1,7)a	1,5 (0,5 - 3,4)b	0,7 (0,2 - 1,8)a	28,0	<0,001
DBİL (mg/dl)	0,1 (0,1 - 0,5)a	0,2 (0,1 - 0,3)a	0,3 (0,1 - 1,4)b	0,1 (0,1 - 2)a	31,5	<0,001
INR	1 (0,8 - 1,4)a	1,1 (0,9 - 1,3)a	1,3 (1 - 3,2)b	1 (0,8 - 1,5)a	32,0	<0,001

*Kruskal Wallis test istatistiği, a,b,c: Aynı harfe sahip gruplar arasında ilgili parametre açısından fark yoktur.

TPO: Trombopoetin, WBC: White Blood Cell, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: GamaGlutamil Transferaz, TBİL: Total Bilirubin, DBİL: Direkt Bilirubin, INR: International Normalization Ratio, Kc-S: Karaciğer Sirozu

Gruplar arasında TPO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,380). Kronik aktif hepatit grubunda TPO ortanca değeri 89,1 pg/ml, presirotik/sirotik hepatit grubunda 94 pg/ml, karaciğer sirozu grubunda 85,4 pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda ise 99,4 pg/ml olarak bulundu (p=0,380).

Gruplar arasında WBC ortanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda $6,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda $5,9 \times 10^3/\text{mm}^3$, karaciğer sirozu hastalarında $5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve kontrol grubunda $6,9 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0,004). Kontrol grubunun ortanca WBC değeri hem presirotik/sirotik hepatit hem de karaciğer sirozu grubundan daha yüksek bulundu.

AST ortalanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda 27 U/L iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 41 U/L, karaciğer sirozu hastalarında 34,5 U/L ve kontrol grubunda 20 U/L olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunda bulunan ortalanca AST değeri diğer tüm gruplardan daha düşüktür ve kronik aktif hepatitli grup ile presirotik/sirotik grup arasında da AST açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

ALT ortalanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda 28 U/L iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 35 U/L, karaciğer sirozu hastalarında 22,5 U/L ve kontrol grubunda 18 U/L olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Kontrol grubunda bulunan ortalanca ALT değeri kronik aktif hepatitli grup ve presirotik/sirotik grup ortalanca ALT değerinden daha düşük bulundu. Presirotik/sirotik hepatit grubu ortalanca ALT değeri ile de karaciğer sirozu grubu ortalanca ALT değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,002$).

GGT ortalanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda 24 U/L iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 57 U/L, karaciğer sirozu hastalarında 41 U/L ve kontrol grubunda 22 U/L olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Kontrol grubunda bulunan ortalanca GGT değeri presirotik/sirotik hepatit grubu ve karaciğer sirozu gruplarında bulunan ortalanca GGT değerinden daha düşük bulundu.

TBİL ortalanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda 0,6 mg/dl iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 0,7 mg/dl, karaciğer sirozu hastalarında 1,5 mg/dl ve kontrol grubunda 0,7 mg/dl olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Karaciğer sirozu grubunda bulunan ortalanca TBİL değeri diğer tüm gruplardan daha yüksek bulundu.

DBİL ortalanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda 0,1 mg/dl iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 0,2 mg/dl, karaciğer sirozu hastalarında 0,3 mg/dl ve kontrol grubunda 0,1 mg/dl olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Karaciğer sirozu grubunda bulunan ortalanca DBİL değeri diğer tüm gruplardan daha yüksek bulundu.

INR ortanca değeri kronik aktif hepatitli hastalarda 1,0 iken presirotik/sirotik hepatit hastalarda 1,1, karaciğer sirozu hastalarında 1,3 ve kontrol grubunda 1,0 olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Karaciğer sirozu grubunda bulunan ortanca INR değeri diğer tüm gruplardan daha yüksek bulundu.

Tablo 11. TPO’ın korelasyon analizi sonuçları

		KRONİK AKTİF HEPATİT	PRESİROTİK/ SİROTİK HEPATİT	KC-S	KONTROL
		TPO	TPO	TPO	TPO
YAŞ (yıl)	R	0,311	-0,309	-0,104	0,702
	P	0,101	0,355	0,663	0,001
ALT (U/L)	R	-0,292	0,501	-0,280	0,130
	P	0,125	0,116	0,232	0,586
Alb (g/dl)	R	-0,184	0,406	0,089	-0,306
	P	0,338	0,216	0,708	0,190
INR	R	-0,164	0,047	0,050	-0,119
	P	0,396	0,891	0,835	0,618
WBC ($10^3/mm^3$)	R	-0,284	0,636	0,211	-0,372
	P	0,135	0,035	0,371	0,107
Plt (mm^3)	R	-0,262	0,032	0,119	-0,440
	P	0,170	0,926	0,618	0,052

r: Spearman korelasyon katsayısı

ALT: Alanin aminotransferaz, Alb: Albumin, INR: International Normalization Ratio, WBC: White Blood Cell, Plt: Trombosit, KC-S: Karaciğer Sirozu, TPO: Trombopoetin

Kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu grubunda yaş, ALT, ALB, INR, WBC ve PLT ile TPO arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Presirotik/sirotik hepatit grubunda WBC ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r= 0,636$, $p=0,035$). Diğer parametreler ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kontrol grubunda da yaş ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r= 0,702$, $p=0,001$). Diğer parametreler ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 12: Kronik viral hepatit hastalarında parametrelerin karşılaştırılması

	Kronik Aktif Hepatit (n=29)	Presirotik/Sirotik Hepatit (n=11)	Test istatistiği	p
YAŞ	50,9 ± 17,7	56,5 ± 13,6	-0,958	0,344
ALT (U/L)	47,4 ± 53,1	67,2 ± 66,2	-0,980	0,333
Alb (g/dl)	4,3 ± 0,3	3,8 ± 0,5	3,254	0,006
INR	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	-0,665	0,510
TPO (pg/ml)	89,6 ± 26,9	98,7 ± 24,2	-0,975	0,336
WBC (10 ³ / mm)	6,5 ± 2,2	5,4 ± 1,7	1,490	0,144
Hgb (g/dl)	13,9 ± 1,8	13,2 ± 2,3	1,076	0,289
Plt (/mm ³)	217000 ± 55723,2	178000 ± 67456,7	1,866	0,070
AST (U/L)	34,9 ± 24	69,6 ± 71,3	-2,340	0,025
ALP (U/L)	92,2 ± 30	91,8 ± 22,6	0,042	0,966
GGT (U/L)	33,3 ± 38	67,3 ± 47,6	-2,351	0,024
TBİL (mg/dl)	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,4	-0,711	0,481
DBİL (mg/dl)	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	-1,315	0,196
Cre (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	1,096	0,280

*Bağımsız örneklem T testi

ALT: Alanin aminotransferaz, Alb: Albumin, INR: International Normalization Ratio, TPO: Trombopoetin, WBC: White Blood Cell, Hgb: Hemoglobin, Plt: Trombosit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, GGT: GamaGlutamil Transferaz, TBİL: Total Bilirubin, DBİL: Direkt Bilirubin, Cre: Kreatinin

Yaş ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir (p=0,344). Kronik aktif hepatit grubunda yaş ortalama değeri 50,9 yıl iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 56,5 yıl olarak bulundu. ALT ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,333). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama ALT değeri 47,4 U/L iken presirotik/sirotik

hepatit grubunda 67,2 U/L olarak bulundu. Albumin ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,006$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama albumin değeri 4,3 g/dl iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 3,8 g/dl olarak bulundu. INR ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,51$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama INR değeri 1,1 iken presirotik/sirotik hepatit grubunda da 1,1 olarak bulundu. TPO ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,336$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama TPO değeri 89,6 pg/ml iken presirotik/sirotik hepatit grubunda ise 98,7 pg/ml olarak bulundu. WBC ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,144$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama WBC değeri $6,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ iken presirotik/sirotik Hepatit grubunda $5,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak bulundu. Hgb ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,289$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama Hgb değeri 13,9 g/dl iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 13,2 g/dl olarak bulundu. Plt ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,07$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama değer $217000 / \text{mm}^3$ iken presirotik/sirotik hepatit grubunda $178000 / \text{mm}^3$ olarak bulundu. AST ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,025$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama AST değeri 34,9 U/L iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 69,6 U/L olarak bulundu. ALP ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,966$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama ALP değeri 92,2 U/L iken presirotik/sirotik hepatit 91,8 U/L olarak bulundu. GGT ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,024$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama GGT değeri 33,3 U/L iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 67,3 U/L olarak bulundu. TBİL ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,481$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama TBİL değeri 0,7 mg/dl iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 0,8 mg/dl olarak bulundu. DBİL ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,196$). Kronik aktif hepatit grubunda ortalama DBİL değeri 0,1 mg/dl iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 0,2 mg/dl olarak bulundu. Cre ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,28$). Kronik

aktif hepatit grubunda ortalama Cre değeri 0,7 mg/dl iken presirotik/sirotik hepatit grubunda 0,6 mg/dl olarak bulundu.



5. TARTIŞMA

Trombopoetin (TPO) karaciğerden sentezlenen trombomimetik özelliği olan doğal bir sitokindir. Serum TPO düzeyini belirleyen iki temel faktörden birincisi karaciğerde sentezlenen TPO, ikincisi de trombosit ve megakaryositlerde lokalize olan TPO bağlayan reseptörlerdir (108,109). TPO seviyesi genel olarak periferik kandaki trombosit sayısı ile ters orantılıdır (155). Periferik kanda yeterli trombosit varlığında TPO klirensi artarken seviyesi azalır, böylelikle megakaryositler uyarılmaz ve bazal trombosit üretimi devam eder. İster kronik viral hepatitler isterse karaciğer sirozu olsun kronik karaciğer hastalıklarında; TPO üretiminin azalması, megakaryopoezin ve trombosit yaşam sürelerinin azalması, dalakta sekestrasyon, immünolojik olarak kemik iliğinde üretimin azalması (miyelosüpresyon) ve artmış trombosit tüketimi, son olarak da karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir takım ajanlar nedeni ile trombositopeniler görülebilir (97,98,100,101,104-106) Trombositopeni, kronik karaciğer hastalarında özellikle de karaciğer sirozu hastalarında sık görülen bir komplikasyondur.

Çalışmamızda periferik kan trombosit sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk ($p<0,001$). Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama trombosit sayısını hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha düşük olarak bulduk ($p<0,001$). Bu bulgu açıkçası çok da beklenmedik bir sonuç değildi. Nitekim karaciğer hasar seviyesi arttıkça serum trombosit seviyelerinin azaldığı gerçeği evvelki bir takım çalışmalarla da kanıtlanmıştır (97,104).

Gruplar arasında serum TPO seviyesinin trombosit sayısı ile korelasyon analizini yaptığımızda istatistiksel olarak korelasyon saptayamadık. Buna karşın Freni ve ark.nın yaptığı çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda, kronik hepatitli hastalara nazaran serum TPO düzeyinin daha yüksek olduğu ve serum TPO düzeyinin trombosit sayısı ile ters korelasyon gösterdiği görülmüştür (164). Ayrıca Fielder ve ark.nın yaptığı çalışmada da TPO seviyesiyle serum trombosit seviyesinin ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (159). Gianini ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada kronik karaciğer hastalığı olanlarda fonksiyonel karaciğer kitlesi azaldıkça serum TPO düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (165). Bu durumu destekler nitelikte, Lok ve ark.nın yaptığı çalışmada da

TPO üretiminin fonksiyonel karaciğer hücre kitlesine bağlı olduğu ve trombositopeni ile karaciğer hücre fonksiyonları arasında bağlantı olduğu bulunmuştur (158).

Serum TPO seviyesi ile periferik kan trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi izah etmeye çalışan bir kaç teori bulunmaktadır. Birincisi, trombositopeni derecesine bağlı olarak zıt bir şekilde TPO seviyesinde endojen bir artış olması gerekir. İkincisinde ise sitokinler veya hastalıklar, TPO ve IL-1 yoluyla TPO analoglarının hepatik üretimini değiştirebilir. Üçüncüsü küçük moleküller TPO ve trombosit klirensini azaltabilir ve sonuç olarak trombosit üretimi artabilir. Bir kemoterapi ajanı olan vinkristinin düşük dozlarının trombopoetik etkisinin bu şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir. Son olarak, TPO temizlenme yeteneğiyle ilişkili trombositlerin kalıtsal hastalığına bağlı anormallikler serum TPO seviyesini değiştirebilir (135). Örneğin, Bellucci ve ark.nın yaptığı çalışmada anormal trombositler vasıtasıyla azalmış TPO klirensi, esansiyel trombositemi gibi miyeloproliferatif sendromlarda görülen artmış trombosit sayısının nedenini açıklayabilir. Ek olarak Horikawa ve ark.nın yaptığı çalışmada TPO seviyeleri, esansiyel trombositemide normal veya hafif yüksek bulunmuştur. (157).

Serum TPO seviyesiyle trombosit sayısı arasında ilişki bulunduğu daha ileri düzey çalışmalarla da kanıtlanmıştır. Peck-Radosavljevic ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ortotopik ya da heterotopik karaciğer transplantasyonundan sonra 14 gün içinde trombositopeni hızla düzelmiştir (167). Yine Peck-Radosavljevic ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, serum TPO seviyesinin transplantasyondan sonra hızla yükseldiği ve trombosit sayısı artmaya başlar başlamaz 6 gün civarında normal seviyesine döndüğü gösterilmiştir (147). Bu neden sonuç ilişkisi Vadhan Raj ve ark.nın yaptığı bir çalışmada rekombinan TPO uygulamasını takiben artmış periferik kan trombosit sayısının gösterilmesiyle de kanıtlanmıştır (168). Ek olarak Shimodaira ve ark.nın yaptığı çalışmada serum TPO düzeyindeki artışın transplant öncesi trombosit sayısına bağlı olduğu, sadece trombositopenisi olanlarda post-transplant TPO düzeyi artarken pre-transplant normal trombosit değerine sahip olanlarda bu artış gözlenmemiştir (161). Transplantasyonu takiben trombosit sayısındaki artışın sadece PHT'nin düzeltilmesinin bir yansıması olmayıp karaciğer greft fonksiyonu ile de ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışma Peck-Radosavljevic ve ark. tarafından yapılmış olup bu çalışmada değişiklik sadece trombositlere spesifik olup transplantasyonu takiben 14 gün içinde ne

hemoglobin ne de beyaz küre sayısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (146). Bunları destekler nitelikte Siemensma ve ark. tarafından yapılan çalışmada hayvanların karaciğerindeki kısmi rezeksiyon, trombosit sayısında orantılı bir azalmaya neden olmuştur (145). Tüm bunlar trombosit sayısı ile serum TPO seviyelerinin ilişkisini güçlü bir şekilde ortaya koyan çalışmalar olup, rekombinan TPO uygulamasının karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkili bir tedavi olabileceği yönündeki önerilere dahi yol açmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında serum TPO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p=0,380$). Karaciğer sirozlu vakaları içeren literatür incelendiğinde serum TPO seviyesinin kimi çalışmalarda değişmediği, kimisinde hafif arttığı kimisinde de azaldığı ortaya konmuş fakat tüm bu çalışmalarda dikkat çeken bulgu TPO seviyelerinin normal aralık içinde bulunmasıdır (146,160-163). Örneğin Peck-Radosavljevic ve ark.nın yaptığı çalışmada karaciğer sirozlu hastaların plazma TPO konsantrasyonları düşük bulunmuştur (146). Kawasaki ve ark.nın yaptığı çalışmada karaciğer hastalığı minimal fibrozisten daha ileri fibrozis ve siroza ilerledikçe serum TPO seviyelerinin gerilediği görülmüştür (176). Ayrıca Shimodaira ve ark.nın yaptığı çalışmada trombositopeni olmasına rağmen karaciğer sirozu hastalarında serum TPO seviyelerinin yükselmediği gösterilmiştir (161). Ishikawa ve ark.nın yaptığı iki çalışmada da karaciğer sirozlu olgularda trombositopeni olmasına rağmen karaciğer TPO-mRNA seviyeleri düşük bulunmuştur (177,178). Bu sonuçlardan yola çıkacak olursak çalışmamızda karaciğer sirozu grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum TPO seviyesinde artış görülmemesinin sebebi karaciğerde TPO-mRNA seviyelerinin azalmasına bağlanabilir. Ancak, Ulich ve ark.nın yaptığı çalışmada trombositopeni süresince serum TPO konsantrasyonundaki oynamanın her zaman TPO-mRNA üretimindeki değişmeye bağlı olmadığı gösterilmiştir (133). Nomura ve ark.nın yaptığı çalışma bize göstermektedir ki; karaciğere kıyasla daha az miktarda TPO sentezi, böbrek, beyin, iskelet kası, ince barsaklar, dalak, kemik iliği ve testisler tarafından da yapılmaktadır (130). Bu noktadan hareketle kronik karaciğer hastalıklarında, karaciğer dışı TPO üretiminin artmış olma ihtimali bulunmaktadır. Bu konuda literatür tarandığında herhangi bir yayına rastlanmamış olup bu durum, başta kemik iliği, böbrek ve beyin olmak üzere karaciğer dışı TPO üretim kaynaklarının karaciğer sirozlu olgularda incelendiği yeni çalışmalara gerek olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda presirotik/sirotik hepatit grubunda, kronik aktif hepatit grubuna göre serum TPO seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. Ayrıca, kronik aktif hepatit ve presirotik/sirotik hepatit grubunda, karaciğer sirozu grubuna kıyasla serum TPO seviyesinde artış görülmüştür ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu bulguların izahı şu olabilir; TPO aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve karaciğer sirozlu olguların yeterince TPO üretememesi, sitokin artışını sağlayamamasından kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda TPO düzeyi diğer gruplara nazaran daha düşük olmasına rağmen yine de normal aralıkta seyretmektedir. Bu bulgu da literatürdeki diğer benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda kronik viral hepatit grubunda (hem kronik aktif hepatit hem de presirotik/sirotik hepatit gruplarında) fibrozis skorlarıyla serum TPO seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulamadık ($r=-0,198$, $p=0,302$). Benzer şekilde Yılmaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da kronik aktif hepatit B hastalarında serum TPO düzeyleri ve karaciğer fibrozis evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (179). Buna karşın Adinolfi ve ark.nın yaptığı çalışmada serum TPO seviyeleri ve karaciğer fibrozis derecesi arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (180). Gianini ve ark.nın yaptığı bir çalışmada kronik hepatit evresindeyken fibrozis skoru ile TPO seviyesi arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir (166). Kawasaki ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrollere göre, serum TPO seviyeleri evre 1 fibrozisli hastalarda %98, evre 2 fibrozisli hastalarda %50, evre 3 fibrozisli hastalarda %21 oranında artmış olup buna karşın karaciğer sirozu hastalarında %4 oranında azalmıştır. Karaciğer sirozu olan hastaların serum TPO düzeyleri, fibrozis evre 1 (% 52, $p: 0.001$) ve evre 2 (% 36, $p: 0.025$) gruptaki hastalardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (176). Bu bağlamda elde ettiğimiz veriler literatür ile kısmi uyumlu bulunmuştur. Bunun sebebi vaka sayımızın azlığı olabilir.

Çalışmamızda ilginç bir bulgu presirotik/sirotik hepatit grubunda beyaz küre sayısı ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki ortaya çıkmasıdır ($r= 0,636$, $p=0,035$). Kontrol grubunun ortanca beyaz küre değeri hem presirotik/sirotik hepatit hem de karaciğer sirozu grubundan daha yüksek bulundu. Bu veri, sağlıklı kontrol grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı

olmamakla birlikte daha yüksek serum TPO seviyesi bulunduğu düşünülünce, serum TPO seviye artışının beyaz küre değerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Desmond ve ark.nın yaptığı çalışmada her ne kadar TPO, sadece megakaryositlerde geç hücrel olgunlaşma olaylarını etkilese de, TPO'nun ve reseptörünün (c-Mpl), eritrosit ve miyeloid erken öncülerinin ve pluripotent kök hücrenin de büyümesinin düzenlenmesinde bir rolü olabileceğini göstermiştir (142). Yine bu durumu destekler nitelikte Carver-Moore ve ark. tarafından yapılan çalışmada TPO veya reseptörü eksik olan hayvanlarda, Meg-CFC beklendiği gibi yüzde 90 ila 95 oranında azalmışken miyeloid ve eritroid öncü hücreleri yüzde 60 ila 80 oranında azalmıştır (137).

Bilindiği üzere karaciğer sirozlu hastaların %75'inde anemi görülmektedir. Anemini en sık sebepleri; kanama, hemoliz, folat ve vitamin B12 eksikliğidir. Ayrıca bu hastaların eritropoetin seviyesinde azalma da anemiye katkıda bulunmaktadır. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artış olarak düşünülmektedir (91). PHT'ye bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilmekle beraber hipersplenizm mevcut anemiyi arttırmaktadır (72). Yukarda bahsi geçen çalışmalar düşünüldüğünde, bu durum artan TPO seviyesinin, beyaz kürenin yanı sıra hemoglobin düzeyini de sınırlı bir düzeyde arttırabileceğini düşündürmektedir. Nitekim aplastik anemi gibi bir takım kemik iliği yetmezliği ile seyreden hastalıklarda TPO'nun rekombinan formu periferik kan trombosit değerlerini yükseltirken, beyaz küre ve hemoglobin değerlerini de kısmi olarak arttırmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama hemoglobin değeri, hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$). Yine bizim çalışmamızda serum TPO seviyesi istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber karaciğer sirozu grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük bulunduğu düşünülünce bu hasta grubunda anemi üzerine serum TPO seviyesinin düşüklüğünün etkisi olup olmadığı planlanacak yeni çalışmalarla araştırılabilir.

Serum TPO seviyeleri ile INR arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulamadık. Ancak çalışmamızda karaciğer sirozu grubunda bulunan ortalama INR değeri diğer tüm gruplardan daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Kawasaki ve ark.nın yaptığı

Çalışma bize sirotik hastalarda, fonksiyonel hepatik kitlenin azalmasının, TPO'nun yanı sıra pıhtılaşma kofaktörlerinin azalmış senteziyle sonuçlandığını ve böylece INR yüksekliğinin sebebinin azalmış pıhtılaşma kofaktörlerinin sentezi olduğunu göstermiştir (176).

Sonuç olarak çalışmamızda, kronik viral hepatit ve karaciğer sirozu olgularında serum TPO seviyesi ile karaciğer parankim hasarının derecesi ve trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu noktada net olarak ispatlanmamış olsa da karaciğerden TPO sentezinin karaciğer hasarının son dönemine kadar devam ettiğini düşünmekteyiz. Ayrıca net olmamakla birlikte karaciğer sirozlu hastalarda böbrek, beyin ve kemik iliği gibi karaciğer dışı kaynaklardan TPO sentezinin kompanse olarak artmış olması ihtimali göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, kronik karaciğer hastalarında trombositopeniden sorumlu tek sebebin karaciğerden yetersiz TPO salınımı olmadığı, hipersplenizm ve immünolojik hadiselerin de trombositopeniye sebep olabileceği unutulmamalıdır. Ancak işbu tez konusundaki sınırlı literatür göz önüne alındığında sonuçların oldukça çelişkili olduğu da bir gerçektir. Günümüz itibariyle literatürdeki verilerin çelişkili olmasının sebepleri hasta seçimindeki farklılıklar, hasta sayıları ve gruplar açısından farklılıklar ve standardize edilmemiş serum TPO seviyesi ölçümündeki teknik farklılıklar olabilir. Bu bileşenlerin bahis edilen konu üzerindeki etki oranları da gelecekte ayrı bir araştırma konusu olacaktır. Son olarak, serum TPO seviyesinin ölçümü için ticari ELISA kitleri mevcut olup bu alan hızla gelişmektedir. Gelişmekte olan duyarlı ve hassas serum TPO seviyesi ölçüm teknikleri sayesinde bu alanda çok sayıda çalışmanın gelecekte karşılık bulacağını da şimdiden söylemek yanlış olmayacaktır.

6. SONUÇLAR

Gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama yaş hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha yüksek bulundu.

Gruplar arasında TPO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,380$). Kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu grubunda yaş, ALT, ALB, INR, WBC ve Plt ile TPO arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Presirotik/sirotik hepatit grubunda WBC ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r= 0,636$, $p=0,035$). Kontrol grubunda yaş ile TPO arasında istatistiksel açıdan pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r= 0,702$, $p=0,001$). Kronik viral hepatit hastalarında fibrozis skoruyla TPO arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=-0,198$, $p=0,302$).

Hgb ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$). Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama Hgb hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha düşük bulundu.

Plt ortalama değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Karaciğer sirozu grubunda elde edilen ortalama Plt hem kontrol hem de kronik aktif hepatit grubundan daha düşük bulundu.

Kontrol grubunun ortanca WBC değeri hem presirotik/sirotik hepatit hem de karaciğer sirozu grubundan daha yüksek bulundu ($p=0,004$).

Kontrol grubunda bulunan ortanca ALT değeri kronik aktif hepatitli grup ve presirotik/sirotik grup ortanca ALT değerinden daha düşük bulundu. Presirotik/sirotik hepatit grubu ortanca ALT değeri ile de karaciğer sirozu grubu ortanca ALT değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Fibrozis skoru ile ALT arasında istatistiksel açıdan pozitif orta düzey anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0,499$; $p=0,006$).

KAYNAKLAR

1. Netter FH, Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology (Çev. Ed: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P) s. 313-327, Günes Tıp Kitabevi, Ankara, 2009.
2. <http://www.onlineverdienen.info/pages/p/portal-lobule/>
3. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22: 696-99.
4. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2008.
5. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virüs mutations by PCR-based methods. The Tohoku journal of experimental medicine. 2006;210(1):67-78.
6. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virüs infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30;2212-9.
7. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virüs infection. J Hepatol. [Practice Guideline]. 2012 Jul;57(1):167-85.
8. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Dec 12;11;337.
9. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. Hepatology 2010;52(Supp 1):697A.
10. Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection. N Engl J Med 1992; 327:419-421.

11. Gerbering JL. The infected health care provider. *N Engl J Med* 1996; 334:594-595.
12. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1049-1052.
13. Chan OK, Lao TT, Suen STT and Leung TK. Deficient knowledge on hepatitis B infection in pregnant women and prevalence of hepatitis B surface antigen carriage in an endemic area: A review. *Hepatitis Research and Treatment* Volume 2012:1-8.
14. Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health*. 2008;122(12):1315-1317.
15. Zachoval R, Fosner G, Deinhardt F and Hoss DH, Persistence of hepatitis B virus antigens in dried blood. *The Lancet*, 1981;18223):article 778.
16. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Apr 18.
17. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology* 2016;151:986-998.
18. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411.
19. Şenol E. Hepatit B. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*, 1(12): 12-17, 1998.
20. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
21. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Derg. 2014;27(Suppl 1):2-18.

22. HEPATİT TKV, REHBERİ TVT, 2015.
23. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions—report of the ANRS workshop on HBV cure. Gut. [Review]. 2015 Aug;64(8):1314-26.
24. Scott JD, Gretch DR. Hepatitis C and G virüs. In:Murray PR, Baron JE, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. (Ed). Manual of Clinical Microbiology, 9.baskı. Washington: D.C, ASM Press; 2007: 1437-1452.
25. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis, WHO.2013.
26. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virüs infection. World J Gastroenterol. 2007;13(17): 2436-41.
27. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidomiology of hepatitis C virüs infection Lancet Infect Dis 2005; 5: 558-67.
28. Barut HŞ, Günel O. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2009;22(2):38-43.
29. Makroo R N, Walia R S, Chowdhry M, Bhatia A, Hegde V, Rosamma N L. Seroprevalence of anti-HCV antibodies among blood donors of north India. Indian J Med Res. 2013; 138: 125-128.
30. Awadalla H, Ragab M H, Nassar N A, Osman M A. Risk factors of hepatitis C infection among Egyptian blood donors. Cent Eur J Public Health. 2011; 19(4):217-221.
31. Mısıtık, R., Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. Viral hepatit, 2007. 1: p. 10-50.
32. Bruggmann, P., et al., Historical epidemiology of hepatitis C virüs (HCV) in selected countries. Journal of viral hepatitis, 2014. 21(s1): p. 5-33.

33. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergönül Ö. A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting® 2010. October 29 November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789, Hepatology Vol 52 S1:697 A.
34. Re, V.L. and J. Kostman, Management of chronic hepatitis C. Postgraduate medical journal, 2005. **81**(956): p. 376-382.
35. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidomiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed.). Viral Hepatit 2007, İstanbul: ViralHepatit Savaşım Derneği; 2007. 208- 19.
36. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virüs replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med. 1991 Jul 11; 325(2): 98-104.
37. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 1999; 30: 956-961.
38. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed.). Viral Hepatit 2007, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2007. 220-6.
39. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis 2004; 24: 3-8.
40. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A. Long-term follow-up of NonA-NonB (type C) posttransfusion hepatitis. J Hepatol. 1992;16:273-81.
41. Akhan S. Hepatit C virüsü. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;2: 1911-1925.
42. Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu. 2004;38:151-157.

43. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 1999;31:17-24.
44. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vaka analizi). TKI Gastroenterohepatoloji. 1995;6:45-8.
45. Bronowicki JP. Patients to transmission of hepatitis C during colonoscopy. N Engl J Med. 1997;337:7-1.
46. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. N Eng J Med. 1995;332:1463-6.
47. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointestin Liver Dis. 2007; 16(1): 65-67.
48. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyonu. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral hepatit 2005:127-150.
49. Dienstag J.L. and J.G. McHutchison, American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology, 2006. **130**(1): p. 231-264.
50. Romero-Gómez, M., et al., Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 636-641.
51. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis.In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. Harrison's principles of internal medicine, 16 th edition. New York, McGraw Hill 2005: 1844-1855.
52. Pearlman, B.L., C. Ehleben, and S. Saifee, Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1–infected slow responders. Hepatology, 2007. **46**(6): p. 1688-1694.

53. Chevaliez, S. and J.-M. Pawlotsky, Hepatitis C virüs serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*, 2006. **3**(2): p. 35-40.
54. Ghany, M.G., et al., Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009. **49**(4): p. 1335-1374.
55. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virüs infection in older adults. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41:1606-1612.
56. Kleiner, D.E. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. in *Seminars in liver disease*. 2005. Published in 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
57. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 suppl 1):S65-73.
58. Abacıoğlu H, Öktem M A. Hepatit C virüsü. Us A D, Ergünay K (Ed.). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. 1. Baskı. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2012: 336-337.
59. Ghany M, Strader D, Thomas L, Seeff L B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *HEPATOLOGY* 2009, 49(4), 1335-1373.
60. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016).
61. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, Lesmana CR, Sollano J, Kumar M, Jindal A, Sharma BC, Hamid SS, Dokmeci AK, Mamun-Al-Mahtab, McCaughan GW, Wasim J, Crawford DH, Kao JH, Yokosuka O, Lau GK, Sarin SK. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016 Sep;10(5):702-26. doi: 10.1007/s12072-016-9717-6.
62. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Erişim tarihi 24.01.2017.

63. Te, H.S., G. Randall, and D.M. Jensen, Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*, 2007. **3**(3): p. 218-25.
64. Hadziyannis, S.J., et al., Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis ca randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*, 2004. **140**(5): p. 346-355.
65. Lohmann, V., et al., Replication of subgenomic hepatitis C virüs RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 1999. **285**(5424): p. 110-113.
66. Myers, R.P., et al., An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015. **29**(1): p. 19-34.
67. Shah, N., T. Pierce, and K.V. Kowdley, Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert opinion on investigational drugs*, 2013. **22**(9): p. 1107-1121.
68. Waheed, Y., Ledipasvir and sofosbuvir: Interferon free therapy for hepatitis C virüs genotype 1 infection. *World journal of virology*, 2015. **4**(1): p. 33.
69. Thomas, D.L., Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature medicine*, 2013. **19**(7): p. 850-858.
70. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *The New England journal of medicine*. 2017 Jun 01;376(22):2134-46. PubMed PMID: 28564569.
71. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virüs genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):389-97. PubMed PMID: 28128852.
72. Tozun N, Simşek H, Ozkan H, Simsek İ, Goren A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2007.

73. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. *Am J Pathol.* 1977;87(1):228-264.
74. Anderson RN. Deaths: leading causes for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002;50(16):1-85.
75. Carithers RL. Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl* 2000;6:122-135.
76. Sherlock S, Dooley J. Hepatocellular failure. Sheila Sherlock and James Dooley Diseases of the liver and biliary system, Blackwell Science Ltd. 1997.
77. Grieve M, Ferrell L, Kim M, Combs C, Roberts J, Ascher N, et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology* 1993;17:593-8.
78. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-80.
79. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 Suppl 1:S5-10.
80. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:292-8.
81. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet.* 2006;367(9504):52-56.
82. Hällén J, Nord J. Liver cirrhosis unsuspected during life: a series of 79 cases. *J Chron Dis* 1965; 17:951-8.
83. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190-5.
84. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 2005;129:1928-36.

85. Okten A. Türkiye’de karaciğer sirozunun etyolojisi. Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu Kitabı’ndan, 16 Ekim 1998, Diyarbakir, s67.
86. Memik F,Dolar E. Karaciğer sirozu. Klinik gastroenteroloji Nobel &Güneş Tıp Kitabevleri 2005; 626-33.
87. Özel M. Karaciğer Sirozu. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji.2007;489-499.
88. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history andprognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology. 2006;217-231.
89. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey EC, eds. Schiff ’s diseases of the liver, 9th edn. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.
90. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. Lancet 1994;343:483.
91. Ilicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. İç Hastalıkları 2003.
92. Tozun N, Simşek H, Ozkan H, Simsek İ, Goren A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007.
93. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. Hepatology 1984;4:25-28.
94. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008;134:960–74.
95. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. Lancet 1986;1:523–25.
96. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001;120:726–48.

97. Violi F, Leo R, Vezza E, et al. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. CALC Group. J Hepatol 1994; 20: 531.
98. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1989; 210: 180-83.
99. Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. Gastroenterology 1992; 103: 641.
100. Martin T, Somberg K, Cohan R, et al. Thrombopoietin may play major role in the thrombocytopenia of cirrhosis. Gastroenterology 1996; 110: A1259.
101. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. J Hepatol 1994; 21: 656-66.
102. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1998; 27: 1207-1212.
103. Basili S, Ferro D, Leo R, et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. J Hepatol 1996; 24: 574-580.
104. Kajiwara E, Akagi K, Azuma K, et al. Evidence for an immunological basis of thrombocytopenia in chronic liver disease. Am. J Gastroenterol 1995; 90: 962.
105. Young NS. Flaviviruses and bone marrow failure. JAMA 1990; 263: 3065-3068.
106. Hoofnagle JH. Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. JAMA 1991; 266: 849.
107. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan D Gastroenteroloji. 2002;1:540-1.

108. Wendling F. Thrombopoietin: its role from early hematopoiesis to platelet production. *Haematologica* 1999; 84: 158-66.
109. Kaushansky K. Thrombopoietin and the hematopoietic stem cell. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1044: 139-41.
110. Kuter DJ, Bleier DL. The purification of megapoietin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and thrombocyte production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11104-8.
111. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994;77:1117-24.
112. Methia N, Akahori H. Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-Mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 1993;82:1395-9.
113. Heckman K, Weiner GJ, Stauss RG, et al. Randomized evaluation of the optimal thrombocyte count for prophylactic transfusions in patients undergoing induction therapy for acute leukemia. *Blood* 1993; 82 (1):192-7.
114. Beutler E. Thrombocyte transfusions. *Blood* 1993;81:1411-3.
115. Kuter DJ, Rosenberg RD. Regulation of megakaryocyte ploidy in vivo the rat. *Blood* 1990;75:74-81.
116. Sohma Y, Akahori H, Seki N, et al. Molecular cloning and chromosomal localization of the human thrombopoietin gene. *FEBS Lett* 1994;353:57-61.
117. Gurney AL, Kuang WJ, Xie MH, et al. Genomic structure, chromosomal localization, and conserved alternative splice forms of thrombopoietin. *Blood* 1995;85:981-8.
118. Hokom MM, Lacey D, Kinstler OB, et al. Pegylated megakaryocyte growth and development factor abrogates the lethal thrombocytopenia associated with carboplatin and irradiation in mice. *Blood* 1995;86:4486-92.

119. Nagata Y, Nagahisa H, Todokoro K. Regulation of megakaryocytopoiesis by Tpo and stromal cell. *Leukemia* 1997;11(3);435-8.
120. Broudy VC, Lin NL, Kaushansky K, Thrombopoietin (c-Mpl ligand) acts synergistically with epo, SCF, and IL-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro, *Blood* 1995;85:402-13.
121. Kobayashi M, Lavir JH, Kato T, et al. Recombinant human thrombopoietin (Mpl-ligand) enhances proliferation of erythroid progenitors. *Blood* 1995;86: 2494-9.
122. Souyri M, Vigon I, Penciolelli JF, et al. A putative truncated cytokine receptor gene transduced by the myeloproliferative leukemia virus immortalizes hematopoietic progenitors. *Cell* 1990; 63:1137.
123. Vigon I, Mornon JP, Cocault L, et al. Molecular cloning and characterization of MPL, the human homolog of the v-mpl oncogene: identification of a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:5640.
124. Methia N, Louache F, Vainchenker W, Wendling F. Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-Mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 1993; 82:1395.
125. Li J, Xia Y, Kuter DJ. Interaction of thrombopoietin with the platelet c-Mpl receptor in plasma: binding, internalization, stability and pharmacokinetics. *Br J Haematol* 1999; 106:345.
126. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995; 86:419.
127. Kuter DJ. Thrombopoietin: Biology and Clinical Applications. *Oncologist* 1996; 1:98.
128. Saur SJ, Sangkhae V, Geddis AE, et al. Ubiquitination and degradation of the thrombopoietin receptor c-Mpl. *Blood* 2010; 115:1254.

129. Illustration by Paulette Dennis. This research was originally published in Blood. Kuter, DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood 2007; 109:4607.
130. Nomura S, Ogamý K, Kawamura K, et al. Cellular localization of Tpo mRNA in the liver by in situ hybridization. Exp Hematol 1997;25(7):565-72.
131. Kuter Dj, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin to changes in the trombosit mass during busulfan-induced thrombocytopenia. J Clin Invest 1995;85:2720-30.
132. Nichol JL, Hokom MM, Hornkohl A, et al. Megakaryocyte growth and development factor: J Clin Ýnvest 1995;95:2973-78.
133. Ulich TR, Castillo J, Yin S, et al. Megakaryocyte growth and development factor amerates carboplatin-induced thrombocytopenia in mice. Blood 1995;86:971-6.
134. Ishiguro A, Nakahata T, Muraoka K, et al. Effects and serum levels of tpo in a case of chronic thrombocytopenia with achondroplasia. Int J Hematol 1997; 66(1):99-102.
135. Nagata Y, ShozakiY, Nagahisa H, et al. Serum TPO level is not regulated by transcription but by the total count of both megakaryocytes and platelets during thrombocytopenia and thrombocytosis. Thromb-Haemost 1997;77(5);808-14.
136. de Sauvage FJ, Carver-Moore K, Luoh SM, et al. Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin. J Exp Med 1996; 183:651.
137. Carver-Moore K, Broxmeyer HE, Luoh SM, et al. Low levels of erythroid and myeloid progenitors in thrombopoietin-and C-Mpl-deficient mice. Blood 1996; 88:803.
138. Gainsford T, Nandurkar H, Metcalf D, et al. The residual megakaryocyte and platelet production in C-Mpl-deficient mice is not dependent on the actions of interleukin-6, interleukin-11, or leukemia inhibitory factor. Blood 2000; 95:528.

139. Harker LA, Marzec UM, Hunt P, et al. Dose-response effects of pegylated human megakaryocyte growth and development factor on platelet production and function in nonhuman primates. *Blood* 1996; 88:511.
140. Harker, LA, Marzec, UM, Hunt, P, et al, *Blood* 1996; 88:511.
141. Kubota Y, Arai T, Tanaka T, et al. Thrombopoietin modulates platelet activation in vitro through protein-tyrosine phosphorylation. *Stem Cells* 1996; 14:439.
142. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014; 123:1818.
143. Stoffel R, Ziegler S, Ghilardi N, et al. Permissive role of thrombopoietin and granulocyte colony-stimulating factor receptors in hematopoietic cell fate decisions in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:698.
144. Kuter DJ. The regulation of platelet production. In: *Thrombosis and Thrombopoietins: Molecular, Cellular, Preclinical and Clinical Biology*, Kuter DJ, Hunt P, Sheridan W, et al. (Eds), Humana Press, Totowa 1997. p.377.
145. Siemensma NP, Bathal PS, Penington DG. The effect of massive liver resection on platelet kinetics in the rat. *J Lab Clin Med* 1975; 86:817.
146. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Meng YG, et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol* 1997; 27:127.
147. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000; 95:795.
148. Bassar RL, O'Flaherty E, Green M, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood* 2002; 99:2599.

149. Shiozaki H, Miyawaki S, Kuwaki T, et al. Autoantibodies neutralizing thrombopoietin in a patient with amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2000; 95:2187.
150. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76:205.
151. Heckl D, Wicke DC, Brugman MH, et al. Lentiviral gene transfer regenerates hematopoietic stem cells in a mouse model for Mpl-deficient aplastic anemia. *Blood* 2011; 117:3737.
152. van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000; 110:441.
153. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369:2379.
154. Kuter DJ, Meibohm A, Lopez A. TPO concentrations and response to romiplostim. *Am J Hematol* 2014; 89:1155.
155. Tahara T, Usuki K, Sato H, et al. A sensitive sandwich ELISA for measuring thrombopoietin in human serum: serum thrombopoietin levels in healthy volunteers and in patients with haemopoietic disorders. *Br J Haematol.* 1996;93:783_788.
156. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996; 87:4068.
157. Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, et al. Markedly reduced expression of platelet C-Mpl receptor in essential thrombocythemia. *Blood* 1997; 90: 4031.

158. Lok S, Kaushansky K, Holly RD, et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 1994; 369: 565-8.
159. Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, et al. Regulation of thrombopoietin levels by C-Mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 1996; 87: 2154-61.
160. Goulis J, Chau TN, Jordan S, et al. Thrombopoietin in cirrhosis and after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1998; 28(suppl 1): 64.
161. Shimodaira S, Ishida F, Ichikawa N, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with liver cirrhosis. *Thromb haemost* 1996; 76: 545-548.
162. Harada K, Shiota G, Okubo M, et al. Expression of thrombopoietin in chronic liver diseases. *Hepatology* 1997; 26: 520A.
163. Kato N, Shiratori Y, Ono-Nita SK, et al. Comprassion of serum thrombopoietin levels between patients with cirrhosis and idiopathic portal hypertension. *Hepatology* 1997; 26: 538A.
164. Freni MA, Spadaro A, Ajello A, et al. Serum thrombopoetin in chronic liver disease: relation to sevirity of the disease and spleen size. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(47): 1382-5.
165. Gianini E, Botta F, Borro P, et al. Relation between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virüs infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11): 2516-2520.
166. Gianini E, Borro P, Botta F, et al. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virüs-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 572-7.
167. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 317-323.

168. Vadhan Raj S, Murray LJ, Patel S, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patient with cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126: 673-81.
169. Özer B, Serin E, Sezgin N, et al. Thrombopoietin or IL-6 has no effect on thrombocytopenia of cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2005.
170. Wolber EM, Fandrey J, Frackowski U, et al. Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation. *Thromb Haemost* 2001;86;1421-24.
171. Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, et al. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr* 1999;88:332-37.
172. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. *Br J Haematol* 2002;116:612-18.
173. Schiodt FW, Balko J, Schilsky M, et al. Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology* 2003;37:558-561.
174. Hobicsh-Hagen P, Jelkman W, Mayr A, et al. Low platelet count and elevated serum thrombopoietin after severe trauma. *Eur J Haematol* 2000;64:157-63.
175. Bjerre A, Ovstebo R, Kierulf P, et al. Fulminant meningococcal septicemia: dissociation between plasma thrombopoietin levels and platelet counts. *Clin Infect Dis* 2000;30:643-47.
176. Kawasaki T, Takeshida A, Souda K, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Am J Gastro* 1999;94:1921-22.
177. Ishikawa T, Ichida T, Sugahara S, et al. Thrombopoietin receptor (c-Mpl) is constitutively expressed on platelets of patients with liver cirrhosis, and correlates with its disease progression. *Hepatology Research* 2002;23:115-121.
178. Ishikawa T, Ichida T, Matsuda Y, et al. Reduced expression of thrombopoietin is involved in thrombocytopenia in human and rat liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:907-13.

179. Yılmaz B, Basar Ö, Altınbas A, et al. The utility of thrombopoietin in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(5):1430-1434.
180. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113:590–5.

