



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATİT B' YE BAĞLI SİROZ GELİŞEN HASTALARDA PLATELET VE
DERİVELERİNİN DEKOMPANSASYONA GİDİŞTEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aylin DOLU KARACA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ

MALATYA -2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER.....	VIII
TABLolar.....	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.5. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar.....	4
2.6. HBV Enfeksiyonunda Tanı	7
2.7. Karaciğer Fibrozisi ve Siroz.....	10
2.8. Karaciğer Yetmezliğinde Trombositopeni	15
BİREYLER VE YÖNTEM.....	17
3.1. Hasta Grupları ve Değerlendirme	17
3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	22
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
KAYNAKLAR	27

TEŞEKKÜR

Asistanlık tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKİRAN başta olmak üzere yetişmemde büyük emekleri olan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili eşim Yücel KARACA'ya, canım oğlum Emir Arslan KARACA'ya, sevgileri ve ilgileriyle yanımda olan aileme göstermiş oldukları anlayış ve sabırlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

HEPATİT B' YE BAĞLI SİROZ GELİŞEN HASTALARDA PLATELET VE DERİVELERİNİN DEKOMPANSASYONA GİDİŞTEKİ ETKİSİ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı Hepatit B' ye bağlı siroz gelişen hastalarda kompensasyondan dekompanseasyona gidişte platelet (PLT) ve deriveleri olan mean platelet volüme (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT) değerlerinin belirteç olarak kullanılabilirliği incelendi.

Gereç ve Yöntem:

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Ocak 2010-2016 yılları arasında HBV'ye bağlı klinik ve laboratuvar olarak siroz tanısı alan 131 hasta dosyası geriye dönük olarak sistem üzerinden incelendi.

Bulgular:

HBV'ye bağlı siroz gelişmiş 131 hasta kompanse ve dekompanse olarak asit, varis, koma, ikter durumuna ve CHILD skoruna göre değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın 44 ü kompanse siroz, 87 si dekompanse sirozdu. Hastalarda dekompanseasyona gidişatı gösterebilecek parametreler incelendi. Kompanse ve dekompanse grupta PLT, MPV, PDW, PCT değerleri incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç:

Dekompanseasyona gidişte asit ,varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter gibi bir komplikasyon dışında laboratuvar olarak bize yol gösterici olabilecek PLT, MPV, PCT, PDW bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamakla birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: HBV' ye bağlı siroz, dekompanseasyon, platelet deriveleri

ABSTRACT

Aim:

The aim of this study was to evaluate the use of platelet (MPV), platelet distribution width (PDW) and plateletcrit (PCT) as a marker of platelet (PLT) and derivatives in patients with hepatitis B-induced cirrhosis.

Materials and Methods:

A total of 131 patients with cirrhosis and clinical and laboratory diagnosis of HBV between January 2010 and 2016 were evaluated retrospectively in İnönü University Turgut Özal Medical Center.

Results:

131 patients with cirrhosis due to HBV were evaluated according to acid, varicose, coma, icter status and CHILD score as compensated and decompensated. Of the 131 patients included in the study, 44 had compensated cirrhosis and 87 had decompensated cirrhosis. The parameters of decompensation were investigated. When the PLT, MPV, PDW, PCT values were examined in the compensated and decompensated group, there was no significant difference ($p > 0.05$).

Conclusion:

In our study, PLT, MPV, PCT, PDW which may be guiding us to laboratory as a result of a complication such as acid, variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy and icteris in the course of decompensation, there is no need for further study in this study.

Key Words: HBV-induced cirrhosis, decompensation, platelet derivatives

KISALTMALAR

ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BUN	:	Kan üre azotu
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit
EDTA:		Etilendiamin tetraasetik asit
GGT:		Gama glutamil transferaz
Hbcag:		Hepatit B Core Antijen
Hbsag:		Hepatit B yüzey antijeni
HBV:		Hepatit B virüsü
HCC:		Hepatosellüler karsinom
HGB:		Hemoglobin
IGG:		İmmünglobulin G
IGM:		İmmünglobulin M
INR:		International normalized ratio
İTP:		İmmün trombositopenik purpura
MELD:		Model for end-stage liver diseases
MPV:		Mean platelet volüme
NTCP:		Sodyum taurokolat ko-taşıma polipeptidi
PCT:		Plateletcrit

PDW:	Platelet distribution width
PLT:	Platelet
RNA:	Ribonükleik asit
WBC:	White blood cell
WT:	Wild type



ŞEKİLLER

Şekil 2. 1: Akut hepatiti izleyerek kronikleşen HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler.....	4
Şekil 2. 2: Kronik HBV olan hastaların doğal seyri ve değerlendirilmesi	7



TABLÖLAR

Tablo 2. 1: Hepatit B hastalarında serolojik profil	9
Tablo 2. 2: Sirozda laboratuvar testleri ve bulguları-1	11
Tablo 2. 3: Sirozda laboratuvar testleri ve bulguları-2	12
Tablo 2. 4: Düzeltilmiş Child-Pugh sınıflaması	14
Tablo 4. 1: Koagülasyon parametresinin karşılaştırılması	20
Tablo 4. 2: Ensefalopatinin evresine göre karşılaştırılması	20
Tablo 4. 3: Asitin derecesine göre karşılaştırılması	21
Tablo 4. 4: Varisin derecesine göre karşılaştırılması	21
Tablo 4. 5: Özefagus varislerinin endoskopik olarak sınıflandırılması	22
Tablo 4. 6: Hepatoselüler kanser gelişme yönünden karşılaştırılması	22

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun 3'te birinde Hbsag (hepatit B yüzey antijeni) pozitif olduğu kanıtlanmıştır ve 350-400 milyon insanın kronik Hbsag taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun doğal seyri değişkendir, inaktif taşıyıcılıktan aktif HBV enfeksiyonuna, kronik hepatite, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) ilerleyebilir (1,2).

Kronik karaciğer hastalığının çoğu formunda son aşama, klinik dekompanseasyon ile siroz iken, önceki aşamalarda daha düşük derecelerde fibroz veya siroz vardır (3). Kompanse sirozlu hastaların %5-7' si birkaç yıl içinde dekompanse siroza ilerlemektedir. Dekompansasyon oluştuğunda siroz sistemik hale gelmiştir. Dekompansasyon durumunda; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter bulgularından biri veya daha fazlası ortaya çıkmıştır (4,5). Hem derece hem de evre prognozu tahmin etmede ve terapötik müdahaleyi yönlendirmede önem arz etmektedir (3).

Trombositopeni, kronik karaciğer hastalarının rutin bakımını etkileyebilir, potansiyel olarak karaciğer biyopsisi, antiviral tedavi ve tıbbi olarak belirtilen veya elektif cerrahi dahil olmak üzere tanı ve tedavi prosedürlerini erteleyebilir veya engelleyebilir (6).

Bizim çalışmamızda İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Ocak 2010-2016 yılları arasında HBV'ye bağlı klinik ve laboratuvar olarak siroz tanısı alan 131 hasta kompanse ve dekompanse olarak iki gruba ayrılarak platelet (PLT) ve deriveleri mean platelet volüme (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT) incelendi.

GENEL BİLGİLER

2.1. HBV'nin Genel Özellikleri ve Epidemiyolojisi

HBV insanı enfekte eden Hepadnaviridae familyasına ait en küçük deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür (7). Dünya Sağlık Örgütü, 240 milyon insanın HBV ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir (8). Ülkemizde 20 milyon kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, 3,5-4 milyon taşıyıcının bulunduğu, 500.000-1.000.000 arasında kronik HBV'li hastanın var olduğu düşünülmektedir (9). HBV filogenetik olarak 9 genotip, A-I olarak sınıflandırılmıştır. Varsayılan bir 10. genotip olarak "J", tek bir bireyden izole edilmiştir. Genotipler, HBV'nin endemik olduğu güney Doğu Asya ve Afrika'da hakim olan genotiplerle birlikte farklı küresel ve yerel coğrafi dağılımlara sahiptir. HBV hepatositleri enfekte ederek asemptomatik bir taşıyıcıdan, akut veya kronik hepatit, karaciğer sirozu, HCC ve diğer ciddi karaciğer hastalıklarını içeren geniş bir klinik spektruma neden olur (7). Hastaların çoğunda hepatik komplikasyon gelişmemekle birlikte, yaşamları boyunca % 15–40 oranında ciddi sekellerin gelişebileceği tahmin edilmektedir (8).

2.2. HBV Enfeksiyonun Bulaşma Yolları

HBV, enfekte olmuş vücut sıvılarına temas yoluyla yayılır ve tek doğal konak insandır. Kan, bulaşma için en önemli araçtır, ancak sperm ve tükürük dahil diğer vücut sıvıları ile de bulaşma olabilmektedir. Halihazırda üç HBV iletim modu tanımlanmıştır: perinatal, cinsel ve parenteral/ perkütan iletim. Havadaki enfeksiyonların ve dışkıların enfeksiyon kaynağı olmadığına dair güvenilir bir kanıt yoktur. HBV bulaşmış yiyecek ve su, böcekler veya diğer vektörler tarafından bulaşmaz. HBV perinatal olarak uterustan transplasental olarak; doğum sırasında ve doğum sonrası bakım sırasında veya anne sütü yoluyla bulaşır. Parenteral iletim enjeksiyon, transfüzyonlar ve diyaliz, akupunktur, sağlık bakımı alanında çalışma, dövme ve ev temasını içerir. Cinsel temas, intravenöz ilaç kullanımı, transfüzyon ve akupunktur yoluyla bulaşmada kroniklik riski düşüktür (% 5'ten az). Bu iletim modları için risk altındaki bireyler genellikle ergenlik döneminde veya yetişkinlikte bağışıklık toleransı olmadan HBV enfeksiyonunu kazanır. Hastalık doğrudan bağışıklık oluşturma aşamasına ilerler ve muhtemelen kısa sürede kendiliğinden düzelme sağlanır (10).

2.4. HBV Enfeksiyonun İmmünpatogenezi

HBV sitolitik bir virüs değildir ve yüksek viral yüke sahip olmasına rağmen çok az karaciğer hasarı olan birçok asemptomatik HBV taşıyıcısının bulunmasının nedeni budur (11).

Kan dolaşımındaki bir dakika HBV viryonlarının hepatosit enfeksiyonu için yeterlidir. HBV viryonu, bazolateral membran üzerinde bulunan bir safra reseptörü olan sodyum taurokolat ko-taşıma polipeptidi (NTCP) yoluyla hepatosit içine girer. Zarf proteininin füzyonuna aracılık ettikten sonra viral ve endozomal membranlar, kapsid sitoplazmaya girer ve viral DNA nükleer porlar yoluyla çekirdeğe salınır. Çekirdeğe aktarıldığında, HBV, konakçı genomuna entegre olabilir veya bütünleşmemiş cccDNA olarak bulunabilir. CccDNA molekülü, daha fazla hepatositin enfeksiyonuna yol açan replikasyon için bir şablon görevi görür ve HBsAg kaybından sonra bile devam edebilir. Dolaşımdaki kan karaciğerden geçerken, HBV diğer hepatositlere kolayca yayılabilir (12).

Genel olarak, doğuştan gelen bağışıklık, enfeksiyonun yayılmasını sınırlamak ve uyarlanabilir bir bağışıklık tepkisinin etkili bir şekilde gelişimini başlatmak için patojenle temas ettikten hemen sonra enfeksiyonun kontrolünde önemlidir. Doğal bağışıklık sistemi, çift sarmallı ribonükleik asit (RNA) ve bakteri duvarı bileşenleri gibi patojenler üzerindeki spesifik yapıları tanıyan düzen tanıma reseptörleri kullanılarak patojenler tarafından aktive edilir.

Hem HBV-DNA hem de HBV antijenleri enfeksiyondan yaklaşık 5 hafta sonra saptanabilir hale gelir, bundan sonra viral titreler logaritmik genişleme fazına sahiptir ve HBV çoğu hepatositi enfekte eder. Bu ilk replikasyon gecikmesinin virüsün doğuştan gelen bağışıklık tepkisi tarafından etkin bir şekilde kontrol edilmesinin bir sonucu olduğunu tahmin etmek cazip gelse de, hayvan çalışmaları bunun böyle olmadığını, aksine virüsün tanınmayı engellediğini belirtmiştir (13).

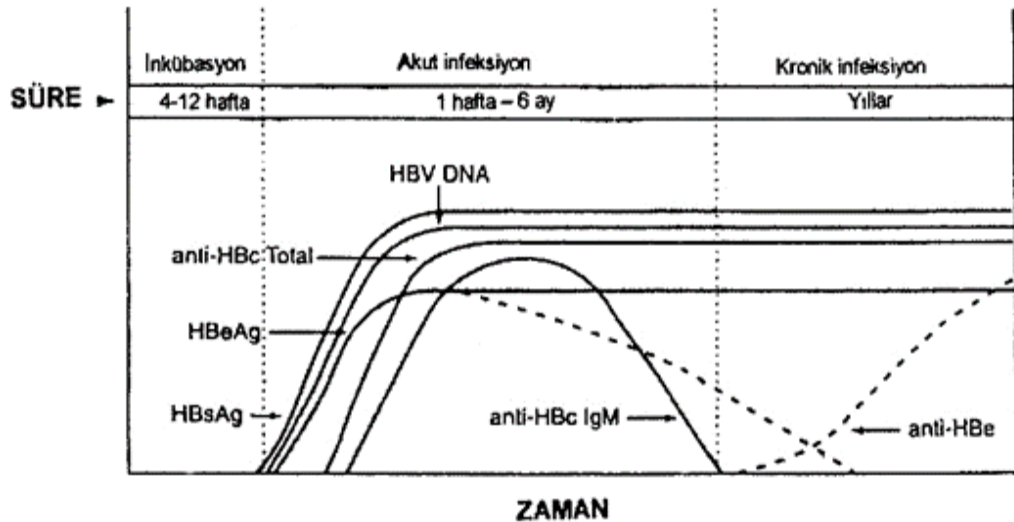
2.5. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar

Kontaminasyondan sonra, hepatit oluşumunun inkübasyon süresi 2 ila 3 ay (1-6 ay) arasındadır. Karaciğer hücrelerinde ifade edilen yabancı viral antijenlere karşı bağışıklık tepkisi yoğunluğuna bağlı olarak, hafif ila şiddetli hepatit arasında değişmektedir. İnkübasyon periyodunu hafif ateş, halsizlik, anoreksi, bulantı, karın ağrısı ve vücut ağrıları; nadiren erupsiyonu içeren 2 haftadan daha az bir prodromal dönem takip eder.

2.5.1. Akut Hepatit B

Gerçekten de, %60 ila %80 vakalarda, akut HBV enfeksiyonu klinik olarak asemptomatik ve transaminaz enzimlerinin seviyesinde bir artışa dayanan hafif bir subklinik hastalığa sahiptir: serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), yüksek düzeyde HBsAg ve HBV DNA ile ilişkilidir. Hafif semptomlar olarak yorgunluk ve mide bulantısı görülür. Olguların üçte birinden azında, koyu idrar ve sarılık ortaya çıkabilir. 1 ila 2 hafta süren akut fazdan sonra, HBsAg temizlenirken asteni birkaç ay devam edebilir ve ardından serum HBV DNA kaybolur.

Şekil 2. 1: Akut hepatiti izleyerek kronikleşen HBV enfeksiyonunda serolojik göstergeler



2.5.2. Kronik Hepatit B

HBV, klasik olarak wild tip (wt) virüsleri tanımlamaktadır: virüs HbeAg'i ifade edebilir. Prec / C mutant virüsü ise Hbe proteinini ifade edememektedir. Kronik hepatit B son zamanlarda beş aşamadan tanımlanmıştır. Kronik HBV taşıyıcısı klasik olarak 6 aydan daha uzun süre serumda HBsAg saptanan bireylerdir (14). Kronik hepatit B beş aşamaya ayrılmıştır.

Faz 1: Önceden "immün tolerans" aşaması olarak adlandırılan HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu; yüksek serum HBeAg, yüksek düzeyde HBV DNA ve normal ALT seviyesi görülür. Karaciğerde, karaciğer nekroinflamasyonu veya fibrozu minimal veya yoktur, ancak yüksek düzeyde HBV DNA entegrasyonu ve klonal hepatosit genişlemesi, enfeksiyonun bu erken evresinde hepatokarsinogenezin devam edebileceğini düşündürmektedir (15). Bu faz, perinatal olarak enfekte olan kişilerde veya erken çocukluk döneminde enfeksiyon elde edildiğinde ortaya çıkar. WT " HBV enfeksiyonu sırasında, spontan HBeAg pozitiflik kaybı oranı çok düşüktür, yüksek HBV DNA düzeylerinde dolayı bulaştırıcılık yüksektir (14).

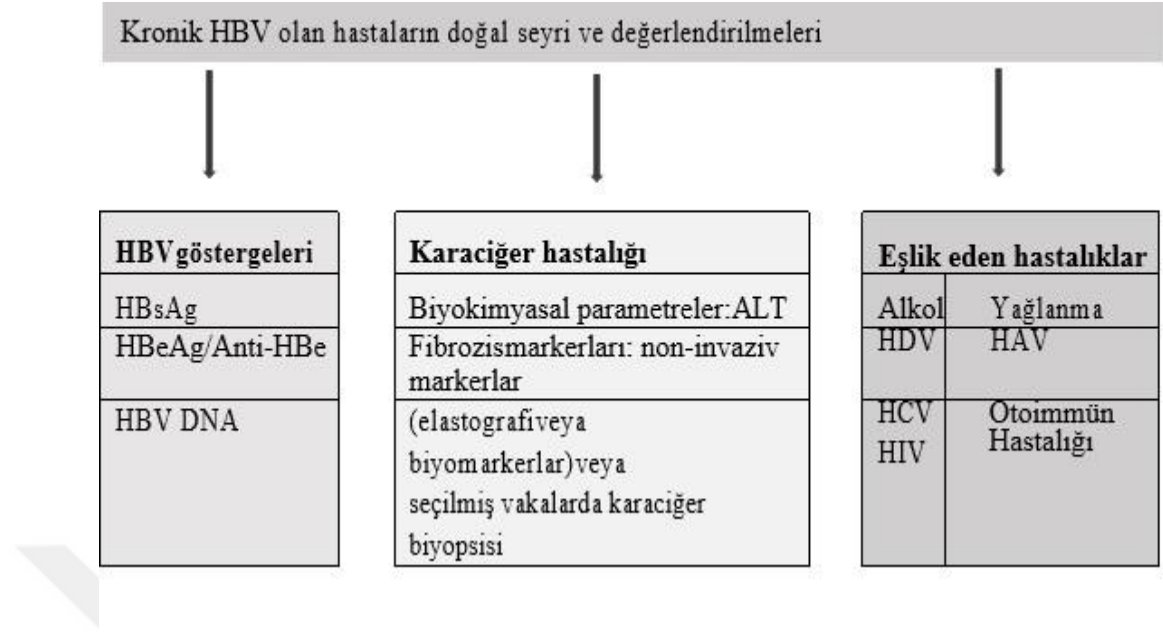
Faz 2: Önceden immun-reaktif HBeAg pozitif faz olarak bilinen HBeAg-pozitif kronik B hepatiti, yüksek serum HBeAg, yüksek HBV DNA seviyeleri ve yüksek ALT seviyesi görülür. İlk aşamadan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir ve yetişkinlik döneminde enfekte olmuş kişilerde daha sık ve / veya daha hızlı bir şekilde ulaşılabilir. Bu fazın sonucu değişkendir. Çoğu hastanın seyrinde HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu görülebilir ve HBeAg negatif enfeksiyon fazına girebilir.

Faz 3: Önceden inaktif taşıyıcı faz olarak adlandırılan HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg karşı oluşmuş serum antikoru (anti-HBe), saptanamayan veya düşük (<2.000 IU / ml) HBV DNA seviyeleri ve normal ALT [strandart olarak bilinen normalin üst sınırı (ULN) değer 40 IU] değerleri görülür. Bununla birlikte, bu fazdaki bazı hastalar, sürekli normal ALT ve sadece minimal hepatik nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibrozis eşliğinde HBV DNA seviyelerine [2.000 IU / ml (genellikle <20.000 IU / ml)] sahip olabilir. Bu hastalar bu fazda kalırlarsa siroz veya HCC'ye ilerleme riski düşüktür, ancak genellikle HBeAg negatif hastalarda kronik hepatite ilerleyebilir. Tipik olarak, bu hastalarda düşük serum HBsAg seviyeleri (<1,000 IU / ml) olabilir.

Faz 4: HBeAg-negatif kronik B hepatiti, genellikle tespit edilebilir anti-HBe ile serum HBeAg eksikliği ile karakterizedir ve orta veya yüksek seviyelerde serum HBV DNA'sının (genellikle HBeAg-pozitif hastalardan daha düşük) ve ALT değerlerinin kalıcı veya dalgalanması ile karakterizedir. Karaciğer histolojisinde nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Bu hastaların çoğu HBeAg ekspresyonunu bozan veya ortadan kaldıran ön-çekirdekte ve / veya bazal çekirdek pro-promoter bölgelerinde HBV varyantlarını barındırır. Bu fazda spontan remisyon oranları düşüktür.

Faz 5: HBsAg-negatif faz; occult HBV enfeksiyonu olarak da adlandırılır, serum negatif HBsAg ve anti-HBc pozitifliği, anti-HBs var veya yoktur. Bu aşamadaki hastalar genellikle normal ALT değerlerine sahiptir, ancak her zaman saptanamayan serum HBV DNA'sı vardır. HBV DNA (cccDNA) karaciğerde sıklıkla tespit edilebilir. Sirozun başlamasından önceki HBsAg kaybı, minimal siroz, dekompanseasyon ve HCC riski ve sağkalımda iyileşme ile ilişkilidir. Bununla birlikte, eğer siroz HBsAg kaybından önce gelişmişse, hastalar HCC riski altında kalır, bu nedenle HCC gözetimi devam etmelidir. İmmünsüpresyon bu hastalarda yeniden aktivasyona neden olabilir (15).

Şekil 2. 2:Kronik HBV olan hastaların doğal seyri ve değerlendirilmesi (15)



	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit	Kronik infeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer hastalığı	Yok/hafif	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

2.6. HBV Enfeksiyonunda Tanı

HBV ilişkili hastalıkların tanısında klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik bulgular baz alınır (16).

2.6.1 Biyokimyasal Bulgular:

Karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için biyokimyasal markerlardan ALT, AST, GGT (gama glutamil transferaz), ALP (alkalen fosfataz), bilirubin, serum albümin ve globulinleri, tam kan sayımı, protrombin zamanı bakılmalıdır. Genellikle ALT seviyeleri AST'den yüksektir. Ancak hastalık siroza ilerlediginde bu oran tersine

dönebilir (17). Viral markerların görülmesinden sonra birkaç hafta içinde serum ALT ve AST seviyeleri yükselmeye başlar ve sarılık görülebilir (16).

2.6.2 Serolojik testler:

Hasta serumunda HBV'ye ait antijen ve antikorların saptanması enfeksiyonun özgül tanısını koymak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Viral antijenlere karşı gelişen anti-HBc IgM, anti-HBc IgG (total anti-HBc), total anti-HBs ve anti-HBe IgG antikorları serumda saptanabilir. Bu testler HBV enfeksiyonunun akut ve kronik dönemlerinin ayırımında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranmasında rutin olarak kullanılmaktadır (17).

HBsAg ve Anti-HBs Antikoru

HBsAg pozitifliği, HBV enfeksiyonu tanısında köşe taşı oluşturur. HBsAg, HBV maruziyeti sonrası 1-10 haftada serumda görülür. İyileşen hastalarda genellikle 4-6 ayda kaybolur. HBsAg kaybını, anti-HBs antikorlarının ortaya çıkışı takip eder. Anti-HBs antikorları koruyucu olup bağışıklık geliştiğini gösterir. Akut enfeksiyonun seyrinde HBsAg'nin kaybolmasını takiben anti-HBs antikorlarının serumda ortaya çıkması arasında birkaç hafta sürebilen ve her iki belirtecin de serumda saptanamadığı bir "pencere dönemi" izlenebilir. Serumda HBsAg nin altı aydan daha uzun süre olması HBV enfeksiyonunun kronikleştiğini gösterir (18).

HBcAg (Hepatit B Core Antijen) ve Anti-HBc Antikoru

HBcAg, enfekte hepatositlerde intrasellüler olarak eksprese edilir ve serumda tespit edilemez. Anti-HBc antikoru ise HBV maruziyetinin bir göstergesi olarak, akut enfeksiyon döneminden başlamak üzere, iyileşen ve kronikleşen tüm hastalarda ömür boyu serumda pozitif kalır. Akut enfeksiyonda immünglobulin M (Ig M) türünde anti-HBc antikorları serumda saptanırken, akut enfeksiyondan iyileşen hastalarda anti-HBs antikorlarıyla birlikte anti-HBc immünglobulin G (Ig G) pozitifliği ve kronikleşen hastalarda da daha önce de belirtildiği gibi 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği ve buna eşlik eden Ig G türünde anti-HBc antikorlarının varlığı yapılan kan testleriyle gösterilebilir (19).

Tablo 2. 1: Hepatit B hastalarında serolojik profil (20)

Serolojik Test	Duyarlı	HBV Aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg taşıyıcılığı	Okült HBV
HBs Ag	-	-	+	-	+	+	-
Anti-HBs	-	+	-	+	-	-	+/-
Anti-HBc	-	-	+	+	+	+	-/+
Anti-HBc IgM	-	-	+	-	-	-	-
Anti-HBe	-	-	-	+	-/+	+	-/+
HBe Ag	-	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA	-	-	+	-	+	+	+
					>10 ⁵ kopya	<10 ⁴ kopya	<10 ³ kopya

HBeAg ve Anti-HBeAg,

HBV'nin replikasyon ve infektivitesini gösteren bir belirteçtir. Akut enfeksiyonun iyileşme döneminde, HbsAg-anti-HBs serokonversiyonundan önce HBeAg-anti-HBe serokonversiyonu gelişir. Ancak kronik enfeksiyonda bu serokonversiyon izlenmesi yıllar alabilir ve serum HBV DNA'sında bir miktar azalma ve karaciğer hastalığında remisyon ile ilişkilidir (21).

2.6.3 Moleküler testler:

Serum HBV DNA testlerinin kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ana klinik rolü, HBV replikasyonunu ve antiviral tedavi için aday olanları değerlendirmektir. HBV tedavisi için endikasyonlar, aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV DNA seviyelerinin varlığına dayanır. HBeAg-pozitif hastalarda tedavinin başlatılması için 20.000 uluslararası birim / mL'lik bir kesim ve HBeAg-negatif hastalar için daha düşük bir 2000 uluslararası birim / mL eşiği önerilmiştir (22).

2.7. Karaciğer Fibrozisi ve Siroz

Fibrozis; parankimal organlarda bağ dokusunun aşırı birikimidir. Fibrozisin oluşum mekanizmasında interstisyel kollajen başta olmak üzere diğer matriks bileşenlerinin birikimi rol oynar (23).

Normalde ekstrasellüler matriks yapımı ve yıkımı dengeliyken fibrozis sürecinde bu denge bozulur. Karaciğer fibrozisi, ilerleyici karaciğer hasarının bir göstergesidir. Karaciğer hasarına yol açan bütün etkenler karaciğerde enflamasyon ve nekrozla birlikte fibrozise yol açarlar. Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenme sürecinde rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun komplikasyonları ile seyrederek ilerler (24,25). Fibrozis, siroz ile aynı anlama gelmemektedir. Karaciğer fibrozisinde lobuler yapı ve kanlanma korunmuştur.

Siroz; karaciğer parankiminin farklı nedenlerle oluşan inflamasyonu ve yıkımı (nekroz), nodül oluşturarak yenilenmesi (rejenerasyon), yaygın fibrozis ve parankim içinde oluşan fibröz bantların görüldüğü karaciğer hastalığıdır (26). Siroz fonksiyonel olarak sınıflandığında kompanse ve dekompanse olarak iki sınıfa ayrılır. Kronik karaciğer hastalığının çoğu formunda, son aşama klinik dekompanse ile siroz iken, önceki aşamalarda daha düşük derecelerde fibroz veya siroz vardır (3). Kompanse sirozlu hastaların %5-7 si birkaç yıl içinde dekompanse siroza ilerlemektedir. Dekompansasyon oluştuğunda siroz sistemik hale gelmiştir. Splanknik dolaşım bölgesinde meydana gelen periferik arteriyel vazodilatasyon ve buna bağlı ortaya çıkan hiperdinamik sirkülasyon, dekompanse sirozun klinik bulgularına neden olmaktadır. Dekompansasyon durumunda; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter bulgularından biri veya daha fazlası ortaya çıkmıştır (4,5). Hem derece hem de evre prognozu tahmin etmede ve terapötik müdahaleyi yönlendirmede önem arz etmektedir (3). Dekompansasyon gerçekleştiğinde, transplantasyon olmadan mortalite 5 yıl boyunca % 85 kadar yüksektir (27).

HBV enfeksiyonunun karmaşık öyküsünden dolayı biyokimyayı, viral serolojiyi yorumlamak ve hastalığın uygun bir şekilde evrenmesi sağlayarak tedaviyi başlatmak gerekir. Karaciğer fibrozisinin tespiti ve incelenmesi, HBV'li bir birey için hastalık yönetimi ve prognostiklemesinde önemli rol oynar (28). İnvaziv karaciğer biyopsisinin hastalığın evresine olan bağımlılığı ve komplikasyon riski, çoğu durumda güvenilir bir

şekilde devreye girebilen non-invaziv kan ve görüntüleme tabanlı algoritmaların ortaya çıkmasıyla azalmaktadır (29).

Siroz morbidite riskinde artışa ve hayatta kalma olasılığının düşmesine neden olur. Hastalık belirtileri ortaya çıkana kadar sessiz seyreder. Karaciğer biyopsisi kullanılarak siroz tanısı kesin fakat komplikasyon riski taşır. Ayrıca biyopsi büyüklüğü, yeri ve patolog yorumuna bağlı olarak fibrozis evresinin değerlendirilmesinde değişkenlik gösterebilir. Siroz tanısı, klinik bulgular ve görüntüleme çalışmalarından açıkça belirtilmişse (örn., Dekompansasyon kanıtı, asit ve bozulmuş hepatik biyosentezi), karaciğer biyopsisi gereksizdir ve hatta kontrendikedir (30).

Tablo 2. 2: Sirozda laboratuvar testleri ve bulguları-1 (27)

	Açıklama	Nedeni
AST, ALT	Genelde normal veya orta derecede yüksek	Hepatosit hasarlanması; AST-ALT oranı genellikle > 1
ALP	3 katın altında artış	Kolestaz
γ-GT	Karaciğere daha spesifik, 3 katın altında artış	Kolestaz
Bilirubin	ALP ve GGT den sonra yükselir, mortalitenin önemli bir göstergesi	Kolestaz, hepatosit ve böbrek fonksiyonunun azalması (sistemik inflamasyon ile alevlenir)
Albümin	İleri sirozda azalır	Azalan hepatik üretim, asit ve interstitiuma sekestrasyon (sistemik iltihapta alevlenir)

Tablo 2. 3: Sirozda laboratuvar testleri ve bulguları-2 (27)

	Açıklama	Nedeni
Protrombin zamanı	İleri siroz da azalır	Azalan V / VII faktörünün hepatik üretimi (trombin üretimi devam ederken)
Immünglobulinler	Azalır (özellikle IgG)	Plazma hücrelerinin uyarılması sonucu oluşan intestinal antijenlerin lenf dokularına taşıyan portal venöz kanın şantlanması
Sodyum imbalansı	Hiponatremi	Böbreklerden antidiüretik hormon aktivitesinin artması sebebiyle
Anemi	Makrositik, normositik veya mikrositik anemi	Folat eksikliği, hipersplenizm, direkt toksisite (alkol), gastrointestinal kan kaybı (örn., Özofagus varyasyonları yoluyla)
Trombosit ve lökosit	Trombositopeni (lökopeni)	Hipersplenizm, disfibrinojemi, hepatik trombopoetin üretiminin azalması

2.7.1 Sirozda prognoz ve tedavi yaklaşımları

Siroz hastalarının yönetimindeki önemli basamaklar arasında;

- Karaciğer hastalığının progresyonunu yavaşlatmak, durdurmak veya geri dönüşümünü sağlamak,
- İlaç kullanımı durumunda dikkatli davranmak,
- Başka hastalıklara karşı önlem almak,
- Anormal semptom ve laboratuvar sonuçlarını yönetip, tedavi etmek,
- Sirozun komplikasyonlarını önlemek, tanı koyup, tedavi etmek
- Karaciğer transplantasyonu için durumu ve uygun zamanı belirlemek

Sirozda prognoz; etyolojiye, bulunan komorbid hastalıklara ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Dekompansasyon geliştiğinde mortalite hızı artmaktadır. Majör komplikasyon gelişmemiş olan hasta kompanse durumdadır. Ortalama sağ kalım 12 yılın üzerindedir (4). Model for End-stage Liver Disease (MELD) ve Child-Pugh skoru prognozun belirlenmesinde ve hastaların karaciğer yetmezliğinin derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan modellerdir. Child-Pugh sınıflaması özellikle intraabdominal cerrahilerdeki mortaliteyi predikte etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca sağ kalımla korelasyonu da gösterilmiştir (31).

MELD skoru kreatinin, bilirubin ve INR değerleri ve siroz etyolojisine göre hesaplanır. Karaciğer transplantasyonu listelerinde hastaların önceliğini belirlemede kullanılan bu skora serum sodyumu da dahil edilmiştir (31,32).

Tablo 2. 4: Düzeltilmiş Child-Pugh sınıflaması (32)

Parametreler	1	2	3
Total serum bilirubin düzeyi	<2 mg/dL (34 µmol/L)	2-3 mg/dL (35-51 µmol/L)	>3 mg/dL (>52 µmol/L)
Serum albümin düzeyi	>3.5g/dL (35 g/dL)	2.8-3.5 g/dL (28- 35 g/L)	<2.8 g/dL (<28 g/L)
International normalized ratio (protrombin zamanı) (INR)	<1.70	1.71-2.20	>2.20
Asit	Yok	Hafif veya medikal tedavi ile kontrol altında	Ciddi veya tedaviye dirençli
Hepatik ensefalopati	Yok	Grade 1-2 veya tedavi ile kontrollü	Grade 3-4 veya tedavi ile refrakter

Child A sınıfı: 5-6 puan, Child B sınıfı: 7-9 puan Child C sınıfı: 10-15 puan

2.8. Karaciğer Yetmezliğinde Trombositopeni

Trombositopeni (trombosit sayısı $<150.000 / \mu\text{L}$) kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda da sık görülen bir komplikasyondur. Orta trombositopeni (trombosit sayısı, $50.000 / \mu\text{L} - 75.000 / \mu\text{L}$) sirozlu hastaların yaklaşık %13'ünde görülür. Splenik trombosit sekestrasyonu, kronik hepatit C enfeksiyonu ile kemik iliği baskılanması ve interferon bazlı tedaviyle antiviral tedavi de dahil olmak üzere birçok faktör, trombositopeni gelişimine katkıda bulunabilir. Hematopoetik büyüme faktörü trombopoietinin seviyesindeki veya aktivitesindeki azalma da bir rol oynayabilir. Trombositopeni, kronik karaciğer hastalarının rutin bakımını etkileyebilir, potansiyel olarak karaciğer biyopsisi, antiviral tedavi ve tıbbi olarak belirtilen veya elektif cerrahi dahil olmak üzere tanı ve tedavi prosedürlerini erteleyebilir veya engelleyebilir (6).

2.8.1 Hemogramda bulunan Trombositler ve Göstergeleri

MPV (Ortalama trombosit hacmi): Trombosit büyüklüğünü gösteren bir belirteç olup dolaylı olarak da trombosit fonksiyonunu gösterir. Trombositlerin hacmi, cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermez ve megakaryositten ayrılırken belirlenir. Trombositlerin yapısı ve şekli ölçümde kullanılan metoda, eklenen antikoagülan maddeye ve ortam ısısına bağlı olarak değişebilir. Normal MPV değeri 4,5-8,5 fL iken, EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) kullanılarak yapılan ölçümlerde bu değer 7-13 fL'ye çıkmaktadır.

MPV, periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artarken, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır (33). Genç olan trombosit daha büyük olup agregasyon fonksiyonu artmıştır.

Trombositopenisi olan hastalarda sorunun üretim azlığından mı yıkım fazlalığından mı olduğunun ayırt edilmesinde MPV yardımcı bir belirteç olabilir (34). Diyabet, iskemik inme, hiperkolesterolemi, derin ven trombozu, ailevi Akdeniz ateşi, Raynaud fenomeni ve immün trombositopenik purpura (İTP) gibi birçok hastalıkta MPV'nin arttığı gösterilmiştir (35,36). İnflamatuvar süreçlerde trombositlerin tüketilerek, kemik iliğinin uyarılması genç ve büyük trombositlerin üretilmesine bağlı ortalama trombosit hacminde artış görülmüştür. Akut apandisit, aplastik anemi ve kistik fibroziste MPV azalmış olarak bulunmuştur (36,37).

PDW (Trombosit dağılım genişliği): Bir aktivasyon belirteci olup trombositlerin büyüklükleri arasındaki farklılığa dayanır. Trombositler aktive olurken psödopodlar oluşturarak şekilleri değişir ve PDW artar. Normal referans aralığı 9,0-14,0 fL dir. Kemik iliğinde üretimin uyarılmasına bağlı olarak trombositopenisi olan hastalarda genç trombositler perifere atılır böylece PDW artar. MPV'ye göre PDW aktivasyon sürecinde daha spesifik bir belirteçdir (38).

İTP gibi trombosit yıkımının artmasına cevap olarak kemik iliğinin üretimi artırmasına bağlı genç ve olgun farklı boyutlarda trombosit üretimi anizositoza neden olur. Bu nedenle İTP'de PDW artar ama aplastik anemide trombosit üretimindeki yetersizlik nedeniyle PDW düşük olarak saptanır (39). Vasküler olaylarda aktif trombositlerin kullanımına bağlı MPV ve PDW düşük bulunmuştur (40).

PCT: Toplam kan hacminde bulunan trombosit yüzdesini gösterir ve normal referans aralığı % 0,1-0,3 arasındadır.

BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grupları ve Değerlendirme

Bu çalışmamızda İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Ocak 2010-2016 yılları arasında HBV'ye bağlı klinik ve laboratuvar olarak siroz tanısı alan 131 hasta Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak ve Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alınarak dahil edildi. (Onay numarası: 2019/4-35). Hasta dosyaları ve elektronik dosya verileri retrospektif olarak incelenmiştir. İncelenen hastaların 44 ü kompanse siroz olup 14 kadın 30 u erkek, 87 si dekompanse siroz olup 35 kadın 52 si erkektir.

Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden ALT, AST, kan üre azotu (BUN), total protein, kreatinin, albümin, total bilirubin değerleri, hemogram parametrelerinden PLT, MPV, PDW, PCT, HGB, WBC (white blood cell), INR incelenmiştir. Hastaların yaş, CHILD, asit, varis, HCC, koma durumları değerlendirmeye alınmıştır.

3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama (minimum-maximum) ile sunuldu. Ölçülebilir verilerde tanımlayıcı ölçütleri testi kullanıldı. Çoklu verileri karşılaştırmak ve aralarındaki farklılığı saptamak için Pearson Ki- Kare analizi, Unpaired T testi, Independent Samples Test, NPar Test ve Mann- Whitney Test kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2010-2016 yılları arasında HBV'ye bağlı siroz tanısını karaciğer biyopsisi veya klinik, biyolojik ve ultrason bulgularının kombinasyonu ile almış olan 131 hasta dahil edildi. Dekompanse grup düzeltilmiş Child-Pugh skoru 7 ve üzerinde olanlar, asit, varis, ensefalopati, bilirübin değerlerine göre ayrıldı. Kompanse grup CHILD skoru 5 veya 6 puan olanlar ve dekompanseasyona ait kliniği olmayanlar olarak ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın 44 ü kompanse siroz, 87 si dekompanse sirozdur. Kompanse sirozlu hastaların 14 ü kadın (%32), 30 u erkek (%68), dekompanse sirozlu hastaların 35 i kadın (% 40), 52 si erkek (%60) olup cinsiyet yönünden aralarında anlamlı fark saptanmadı. Kompanse sirozluların yaş ortalaması 55.8, dekompanse grubun ise 54.4 olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı

Tablo 4. 1: Yaş ve Cinsiyet Verilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kompanse Siroz	Dekompanse Siroz	p değeri
Hasta sayısı (n)	44	87	
Cinsiyet(kadın/ erkek)	14/30 (% 32/ %68)	35/52 (% 40/ %60)	p=0,228
Yaş	55,8 ± 14,4	54,4 ± 13,4	p= 0,542

Tablo 4. 2: Hemogram Verilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kompanse Siroz	Dekompanse Siroz	p değeri
PLT	125,07 ± 77,8	120,0 ± 111,5	p= 0,361
MPV	9,40 ± 1,75	9,99 ± 3,51	p= 0,770
PCT	0,38 ± 1,75	0,30 ± 1,80	p= 0,154
PDW	15,8 ± 2,53	15,5 ± 3,00	p= 0,722
HGB	11,8 ± 2,92	10,9 ± 2,67	p= 0,078
WBC	7,22 ± 5,02	7,42 ± 5,97	p= 0,821

*Hemogram parametleri kompanse ve dekompanse siroz grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05)

Tablo 4. 3: Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması

Özellikler	Kompanse Siroz	Dekompanse Siroz	p değeri
Kreatinin (mg/dl)	1,49 ± 1,49	2,13 ± 4,47	p= 0,966
ALT (IU/L)	95,6 ± 313,7	223 ± 662,7	p= 0,367
AST (IU/L)	321,1 ± 1593	442 ± 1430,5	p= 0,105
BUN (mg/dL)	28,7 ± 22,4	45,8 ± 44,8	p= 0,210
Total Protein (mg/dL)	6,5 ± 1,11	6,4 ± 1,15	p= 0,617
Albümin (g/dL)	3,21 ± 0,70	2,98 ± 0,71	p= 0,098
Total bilirubin (mg/dL)	3,16 ± 4,96	5,83 ± 7,52	p= 0,008

*Biyokimyasal parametleri kompanse ve dekompanse siroz grubunda karşılaştırıldığında total bilirubin dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. 1: Koagülasyon parametresinin karşılaştırılması

Özellikler	Kompanse Siroz	Dekompanse Siroz	p değeri
INR	1,3 ± 0,63	2,01 ± 1,74	p= 0,015

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Tablo 4. 2: Ensefalopatinin evresine göre karşılaştırılması

Evre	0	1	2	3	4	p değeri
Kompanse Siroz	44	0	0	0	0	0,001
Dekompanse Siroz	67	11	5	3	1	

* Hepatik ensefalopati karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda görülen kompleks bir nöropsikiyatrik sendrom olup varsayımsal olarak barsak kökenli nöroaktif toksinlerin birikiminden kaynaklanır. Hepatik ensefalopati mental durum değişikliğine göre evrelendirilir:

Evre 0: Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışta değişiklik yoktur

Evre 1: Hipersomni, insomni, öfori veya anksiyete, kısa dikkat süresi, irritabilite,

Evre 2: Letarji, dizoryantasyon, bozulmuş kavrama, uygunsuz davranış, konuşma bozukluğu, ataksi

Evre 3: Somnolans, belirgin konfüzyon; ağırlı uyaranlara cevaplılık

Evre 4: Koma; ağırlı uyaranlara cevapsızlık (41).

Hastalar yukarıdaki evrelemeye göre incelendiğinde göre kompanse sirozlu grupta tüm hastalar evre 0 olup, dekompanse grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

ASİT

Tablo 4. 3: Asitin derecesine göre karşılaştırılması

Asit- Grade	0	1	2	3	p değeri
Kompanse Siroz	39	1	2	2	0,000
Dekompanse Siroz	9	16	27	35	

Asit karaciğer sirozunun doğal seyri içerisinde sıklıkla karşımıza çıkan bir dekompensasyon bulgusudur. Klinik pratikte asit grade 1: ultrason ile saptanabilen asit, grade 2: karında simetrik şişlik olarak fark edilebilen miktardaki asit, grade 3: karında ileri derecede şişkinlik ve gerginliğe neden olan asit olarak sınıflandırılır (42). Her iki grupta hastalar asit derecesine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı.

VARİS

Tablo 4. 4: Varisin derecesine göre karşılaştırılması

Varis- Grade	0	1	2	3	p değeri
Kompanse Siroz	33	3	5	3	P<0.05
Dekompanse Siroz	12	10	34	30	

*Sirozlu hastalarda portal hipertansiyona bağlı özefagus varisleri sık görülür. Özofagus varisleri, endoskopik olarak varis olup olmadığı şekli ve boyutu, Japon portal hipertansiyon derneği sınıflandırmasına göre değerlendirilebilir (43).

Tablo 4. 5: Özefagus varislerinin endoskopik olarak sınıflandırılması

Form (F) (şekil ve boyut)

F0: Varis yok

F1: Hava vermekle kaybolan düz küçük kalibreli varisler

F2: Lümenin üçte birinden az yer kaplayan hava vermekle kaybolmayan orta büyüklükte varisler

F3: Belirgin genişlemiş lümeninin üçte birinden fazlasını kaplayan büyük varisler

*Her iki grupta hastalar varis derecesine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

HCC

Tablo 4 6: Hepatoselüler kanser gelişme yönünden karşılaştırılması

HCC	Var	Yok	p değeri
Kompanse Siroz	35	9	0,648
Dekompanse Siroz	63	24	

*Her iki gruptaki hastalarda HCC gelişme yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

HBV hepatositleri enfekte ederek asemptomatik bir taşıyıcıdan, ilerlemesi ile akut veya kronik hepatit, karaciğer sirozu, HCC ve diğer ciddi karaciğer hastalıklarını içeren geniş bir klinik spektruma neden olur (7). Kronik karaciğer hastalığının çoğu formunda, son aşama klinik dekompanseasyon ile sirozdur. Hem derece hem de evre

prognozu tahmin etmede ve terapötik müdahaleyi yönlendirmede önem arz etmektedir (3). Dekompansasyon gerçekleştiğinde, transplantasyon olmadan mortalite 5 yıl boyunca % 85 kadar yüksektir (27).

Karaciğer hastalarında görülen trombosit düşüklüğü portal hipertansiyona bağlı gelişen hipersplenizm sonucu yıkıma bağlanmıştır. Fakat trombosit düşüklüğü ile portal basınç arasında ilişki gösterilememiştir. Bazı siroz hastalarında splenektomi sonrası trombosit düşüklüğü devam etmiştir. Karaciğer nakli sonrası trombosit değerleri normale dönenler olmuştur. Hipersplenizm dışında karaciğer veya kemik iliğindeki baskılanma sonucu azalmış trombopoetin düzeyleri sirozlu hastaların trombositopenisinde sorumlu tutulabilmektedir (44).

Çalışmamızda HBV'ye bağlı siroz gelişmiş 131 hasta kompanse ve dekompanse olarak asit, varis, koma, ikter durumuna ve CHILD skoruna göre değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın 44 ü kompanse siroz, 87 si dekompanse sirozdu. Hastalarda dekompanseasyona gidişatı gösterebilecek parametreler incelendi. Kompanse ve dekompanse grupta PLT, MPV, PDW, PCT HGB, WBC değerleri incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da trombosit değerleri normal aralığı altında saptanmış, kompanse sirozlularda PLT median değeri 125 bin, dekompanse grupta ise 120 bin olup, kompanse durumunda dekompanse duruma geçişi gösterebilen veri elde edilemedi.

Baode chen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada trombosit ve özelliklerinin HBV enfeksiyonunda fibrozis ve siroz gelişimi ile ilgili olup olmadığı araştırılmış. Baode ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hemoglobin (HGB), RDW ve trombositlerin histolojik sonuçlarla ilişkisi incelenmiş. Bu bağımsız belirleyiciler arasında, RDW belirgin fibrozis ve siroz ile pozitif ilişkili, trombositler ve HGB ise belirgin fibrozis ve siroz ile negatif ilişkili bulunmuş. Karaciğer fibrozisi şiddetinin önemli bir ölçüde RDW deki kademeli artışla, HGB ve trombositlerin ise azalışıyla ilişkili olduğu görülmüş. HGB ile karşılaştırıldığında trombosit sayısı fibrozisin derecesi ile daha yakın ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden hemogram parametreleri içinde RDW ve trombositler karaciğer fibrozisinde en güçlü belirleyici risk faktörleri olarak bulunmuştur (45).

Ceylan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kronik hepatit B enfeksiyonunda dolaşımda yeni üretilmiş, boyutları eskilerine göre daha büyük olan

trombositlerin varlığından ötürü yüksek MPV değerleri tespit edilmiştir. Yazarlar, MPV parametresinin diğer parametreler ile birlikte karaciğer inflamasyonunun derecesini tahmin etmede yararlı bilgiler sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (46). 111 kronik hepatit B olgusunda yapılan bir çalışmada, MPV ve PDW'nin karaciğer fibrozis şiddetini belirleyen bağımsız değişkenler olduğu öne sürülmüştür (47). Pan ve arkadaşlarının 677 kronik hepatit B li hastada yaptığı retrospektif çalışmada PLT ve PDW 'nin karaciğer inflamasyon derecesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu gösterdi (her ilişki için $P < 0.05$), % 20,5 inflamasyonun şiddetindeki değişimin MPV ve yaş, karaciğer iltihabı derecesi ile ilişkisi bulunmamıştır (48).

Qamar ve arkadaşlarının yaptığı özefagus varisi olmayan 213 kompanse sirozlu hasta hematolojik indeksler (anemi, lökopeni, trombositopeni) açısından 9 yıl boyunca incelenmiştir. Varis oluşumu, nakil ameliyatı veya ölüm durumlarından sonlandırılmıştır. 5 yıllık ortancadan sonra, normal hematolojik indeksi (HI) olan hastalara kıyasla başlangıçta trombositopeni ile birlikte lökopeni olan hastalarda ölüm veya transplant, mortalite ve klinik dekompanseasyon açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p < 0.001$). Trombositopeni sirozlu hastalarda en sık görülen ve ilk anormal HI olup, bunu lökopeni ve anemi izlemiştir (28).

Muhammad ve arkadaşlarının 2006 ve 2016 yılları arasında yaptığı çalışmada trombositopeni saptanan 203 hasta kemik iliği biyopsisi yapılarak incelenmiştir. Hastaların 179 unda (%88) önceden bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı yoktu, %12 sinde ise bilinen bir karaciğer hastalığı vardı. Daha önce karaciğer hastalığı olmayan 47 trombositopenili hastanın (%25) ise sirozlu olduğu tespit edilmiştir (49).

Mukker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar 40 sirozlu, 43 sirozu olup sepsisi olanlar ve 61 sağlıklı olan 3 grup PLT, MPV, PDW, PCT değerleri karşılaştırılarak incelenmiştir. PCT siroz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (0.09'a karşılık % 0.22, p değeri < 0.05). Ve bu çalışmada MPV ve PDW kontrol popülasyonuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17.83'e karşılık 16.56 fl, p değeri < 0.05) (50).

Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit C tanısı alan 144 hastanın MPV, PDW ve PCT değerleri incelenmiştir. MPV, PDW ve hepatik fibröz skorları arasında bir ilişki bulunmazken ileri fibrozlu kronik hepatit C hastalarında PCT de anlamlı düşüklük bulunmuştur (51).

Purnak ve arkadaşlarının 59 kronik hepatit C li ve 25 kontrol grubundan oluşan çalışmada MPV nin artışı ile fibrozisin ilerlemesi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (52).

Trombosit sayısı, ALT ve AST karaciğer hücre ölümü ile ilişkilidir. (53). KHB hastalarında fibrozisin tanımlanmasındaki laboratuvar testlerinin rolü üzerine yapılan bir çalışmada, trombosit sayısı, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, albümin ve INR, karaciğer fibrozis evresi 0 - 1 ve 2 olan hastalar arasında karşılaştırıldı. Bu parametrelerin fibrozis evresine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (54).

Yukarıdaki çalışma sonuçlarını dexterler nitelikte bizim çalışmamızda da siroz gelişmiş olan hastalarda trombosit median değeri 125 bin olup trombositopeni görülmekle beraber dekompanseasyona gidişi göstermemektedir ($p > 0.05$). MPV median değeri ise 9.3 olup normal trombosit yıkımının öne geçtiği durumlarda görüldüğü gibi normal aralığın üstünde bulunmuştur. Fakat dekompanseasyon için bir belirteç olarak bulunmamıştır. Çalışmamızda PDW nin median değeri kompanse grupta 16.5, dekompanse grupta 17 bulunmuş olup normal aralığın üzerinde fakat dekompanseasyon için anlamlı bir belirteç değildir ($p > 0.05$). PCT nin bizim çalışmamızdaki ortalaması kompanse grupta 15.8, dekompanse grupta ise 15.5 dir. Gruplar arası anlamlı fark olmamasına rağmen normal referans aralığının üzerindedir

SONUÇ VE ÖNERİLER

HBV dünyada ve ülkemizde sirozun önemli bir sebebidir. Siroz hastalarının takip ve tedavisinin planlanması ve transplant kararının verilmesinde dekompanseasyon durumu önem arz eder. Trombositopeni hipersplenizm, kemik iliği baskılanması, trombopoetin üretiminin azalması gibi sebeplerle siroz hastalarında görülen bir bulgudur. Bizde çalışmamızda dekompanseasyona gidişte asit ,varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter gibi bir komplikasyon dışında laboratuvar olarak bize yol gösterici olabilecek PLT ve derivelerini inceledik. Literatürde benzer bir çalışma bulunmamakla birlikte tam olarak yol gösterici olması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır



KAYNAKLAR

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39:50–8.
2. Hadziyannis S, Papatheodoridis G. Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B: Natural History and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26:130–41.
3. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47:598–607.
4. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217–31.
5. Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Noventa F, Caregaro L, Sacerdoti D, Gatta A. Prognostic indicators of survival in patients with cirrhosis and esophageal varices, without previous bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:717–22.
6. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48:1000–7.
7. Wu CC, Chen YS, Cao L, Chen XW, Lu MJ. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology.* 2018.
8. Gish RG, Given BD, Lai C-L, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, Schluep T. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res.* 2015;121:47–58.
9. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1020–6.
10. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci.* 2005;2:50–7.
11. Tsai K-N, Kuo C-F, Ou J-HJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol.* 2018;26:33–42.
12. Boeijen LL, Hoogeveen RC, Boonstra A, Lauer GM. Hepatitis B virus infection and the immune response: The big questions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31:265–72.
13. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virol J.* 2014;11:22.
14. Dény P, Zoulim F. Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment. *Pathol Biol.* 2010;58:245–53.
15. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection q.
16. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology.* 2009;49:S13–21.
17. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines:

- Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167–85.
18. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, Milich DR. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106:1006–15.
 19. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet (London, England)*. 1989;2:588–91.
 20. Wu C-CC, Chen Y-SS, Cao L, Chen X-WW, Lu M-JJ. No Title. Baishideng Publishing Group Inc; Aug 21, 2018 p. 3488–99.
 21. Chu C, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36:1408–15.
 22. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056–75.
 23. Friedman SL. Mechanisms of Disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004;1:98–105.
 24. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:135–51.
 25. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*. 2000;275:2247–50.
 26. Sherlock S, Dooley J (James S. Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Science; 2002. 706 p.
 27. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838–51.
 28. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G, Portal Hypertension Collaborative Group PHC. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:689–95.
 29. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med*. 2017;5:40.
 30. Tannapfel A, Dienes H-P, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:477–83.
 31. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen B V, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21:163–74.
 32. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic Review of Noncancer Presentations with a Median Survival of 6 Months or Less. *Am J Med*.

2012;125:512.e1-512.e16.

33. Şenaran H, Ileri M, Altinbaş A, Koşar A, Yetkin E, Öztürk M, Karaaslan Y, Kirazlı S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001;24:405–8.
34. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells*. 1985;11:127–35.
35. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis H, Kehrel B, Gries F. Large Platelets Circulate in an Activated State in Diabetes Mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17:433–8.
36. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 2008;14:281–7.
37. Lee WS, Kim T-Y. Mean platelet volume and platelet distribution width are useful in the differential diagnosis of aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48.
38. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14:28–32.
39. Farias MG, Schunck EG, Dal Bó S, de Castro SM. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48.
40. Liu R, Gao F, Huo J, Yi Q. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Platelets*. 2012;23:11–6.
41. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:241–53.
42. Moore K, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258–66.
43. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci*. 2015;20:1200–7.
44. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, De Angelis V, Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54:894–900.
45. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA-R, Yerian L, Zein NN, Feldstein AE. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:297–302.
46. Ceylan B, Fincanci M, Yardimci C, Eren G, Tözalgan Ü, Müderrisoğlu C, Paşaoğlu E.

- Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:606–12.
47. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgüneş N, Colak O, Gunduz A, Senates E, Ozaras R, İnci A, Tabak F. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125:453–60.
 48. Pan Y, Muheremu A, Wu X, Liu J. Relationship between platelet parameters and hepatic pathology in patients with chronic hepatitis B infection - a retrospective cohort study of 677 patients. *J Int Med Res*. 2016;44:779–86.
 49. Sheikh MY, Raoufi R, Atla PR, Riaz M, Oberer C, Moffett MJ. Prevalence of cirrhosis in patients with thrombocytopenia who receive bone marrow biopsy. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18:257–62.
 50. Mukker P, Haridas A, Kallinkeel N, G AP. Comparative study of platelet indices in cirrhosis, cirrhosis with sepsis and normal population. *Int J Res Med Sci Mukker P al Int J Res Med Sci*. 2016;4:1423–8.
 51. Coskun BDO, Dizdar OS, Baspınar O, Ortaköylüoğlu A. Usefulness of the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet Morphologic Parameters in Predicting Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46:380–6.
 52. Purnak T, Olmez S, Torun S, Efe C, Sayilir A, Ozaslan E, Tenlik I, Kalkan IH, Beyazit Y, Yuksel O. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37:41–6.
 53. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:428–34.
 54. Zeng D-W, Dong J, Liu Y-R, Jiang J-J, Zhu Y-Y. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6663–72.