

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof.Dr. Ali DEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANI

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA
TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Cihangir ERGÜN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali DEMİR

KONYA 2006

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ VE AMAÇ	3
2	GENEL BİLGİLER	5
3	KARACİĞER ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	5
4	KRONİK HEPATİTLER	6
	a-Tanım	6
	b-Sınıflandırma	6
	c- Klinik ve Laboratuvar Bulguları	11
5	KARACİĞER SİROZU	27
	a- Tanım	27
	b- Etiyoloji	27
	c- Fizyopatoloji	28
	d- Klinik Belirti ve Bulgular	29
	e- Laboratuvar Bulguları	32
	f- Görüntüleme Yöntemleri	33
	g- Komplikasyonlar	34
6	TÜMÖR BELİRLEYİCİLER	36
	a- Tanım	36
	b- Klinik Kullanım	36
	c- Değerlendirme Yöntemleri	37
	d- Sınıflandırma	37
	Spesifik Tümör Belirteçleri	38
	Enzimler	38
	a- Alkalen Fosfataz	39
	b- Kreatin Fosfokinaz	39
	c- Laktik Dehidrogenaz	39
	d- Nöron Spesifik Enolaz	39
	e- Prostatik Asit Fosfataz	40
	f- Prostatik Spesifik Antijen	40
	g- ACTH	40
	h- Calsitonin	40
	ı- Human Koryonik Gonadotropin	41
	i- Onkofetal Antijenler	41

j- Alfafetoprotein	41
k- Karsinoembryonik Antijen	42
l- Karbohidrat Antijeni 125	43
m- Karbohidrat Antijeni 15-3	44
n- Karbohidrat Antijeni 19-9	44
o- Karbohidrat Antijeni 72-4	44
7 Diğer tümör belirleyiciler	
a- Proteinler	45
b- İmmunglobulinler	45
c- Reseptörler	46
d- Genetik Belirteçler	47
e- Baskılayıcı Genler	48
8 MATERYAL VE METOD	50
9 BULGULAR	52
10 TARTIŞMA	67
11 SONUÇLAR	74
12 ÖZET	75
13 SUMMARY	77
14 KAYNAKLAR	78

GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör belirleyicileri (TB) neoplastik ve embriyonel hücreler tarafından üretilir. Klinik onkolojide tanı, izlem, tedaviye cevabı değerlendirme ve relapsları belirlemede rolü olan biyolojik maddelerdir. Malign hastalıklarda çok sayıda hatalık gen ortaya çıkmakta ve bu genler tümör hücrelerinden hormon, enzim, immünoglobulin ve çeşitli protein yapısında madde salınımına neden olmaktadır. Bu maddelerin salınımı metabolik yıkımından daha yüksek olduğunda serumda gösterilebilmektedir (1)

Tümör belirleyicilerinin kullanımı geçen yüzyılın ortalarında başlamıştır. İlk olarak 1847'de Henry Bence Jones idrarda ismiyle anılan proteini, 1867'de de Micheal Foster kanda ve idrarda amilaz enzimini tümör belirleyicileri olarak kullandılar.

1960'lı yıllarda alpha-fetoprotein (AFP) ve karsinoembriyojenik antijen (CEA)'in bulunmalarıyla tümör belirleyicileri konusunda yapılan araştırmalar hız kazanmış; hemen tüm kanserlerle ilgili çok farklı yapı ve sayıda tümör belirleyicileri tanımlanmaya başlanmıştır (1-3).

Tümör Belirleyicilerinin tarama testi olarak kullanımı genellikle önerilmez ve bazı özel durumlar haricinde tümör belirleyicilerinin tanı koydurucu özelliği tartışmalı bir konudur. Bu maddeler normal dokular tarafından da sentezlenmekte, düşük konsantrasyonlarda serumda bulunabilmektedir. Tümör Belirleyicilerinin metabolizması tam olarak açığa kavuşmamıştır ve çeşitli benign hastalıklarda da serum düzeyi yükselebilmektedir (3) .

Bazı tümör belirleyicilerinin özellikle benign hastalıklarda da yükselebilmeleri spesifitelerini dolayısıyla tanı koydurucu özelliklerini azaltmaktadır. Bu arada tümör belirleyicilerinin yükseldiği benign hastalıkların bilinmesi ayırıcı tanı açısından klinisyeni yönlendirir. Ayrıca hastada böbrek veya karaciğer hastalığı varsa bazı belirleyicilerin klirensi azalmış olacağından normalden yüksek bulunabilecekleri akılda tutulmalıdır. Klinikte sık kullanılan tümör belirleyiciler hakkındaki bilgilerimizin artması bunların daha rasyonel kullanımı ve değerlendirilmesini sağlayacaktır (3) .

Malign değişimi olmayan kronik karaciğer hastalıkları değişik tümör belirteçlerinin artışı ile birlikte dir. Karsinoembriyojenik antijen malign olmayan akciğer, karaciğer hastalıklarında ve inflamatuvar barsak patolojilerinde yükselebilmektedir. Muhtemelen artmış nekroz ve rejenarasyona bağlı olarak akut viral hepatit, toksik hepatit, kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi benign karaciğer hastalıklarında serum alfa-fetoprotein düzeyleri yükselmektedir (4,5).

Kronik karaciğer hastalarında tümör belirleyicilerinde bir miktar artış olabildiği bilindiğinden biz bu çalışmada şunları amaçladık:

1) Hangi tümör belirleyici kronik karaciğer hastalığında ne oranda yükselmektedir hangileri etkilenmemektedir?

2) Kronik karaciğer hastalığının derecesi ile tümör belirleyici arasında bir ilişki var mıdır? Varsa hangi belirleyiciler etkilenmiştir?

3) Kanserin tanı ve takibinde tümör belirleyiciler hangi düzeylerde, kronik karaciğer hastalarında ne düzeylerde etkilenmektedir?

GENEL BİLGİLER

Karaciğer Anatomi Ve Fizyolojisi

Karaciğer, vücuttaki en büyük organ olup 1200 - 1500 gram ağırlığındadır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşan karaciğer başlıca dört ayrı yapı elemanından meydana gelir: Hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusu.(5) Karaciğerin kanlanması hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığıyla olmaktadır. Portal ven barsak ve dalaktan venöz kan getirir. Karaciğer metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde geniş ölçüde rol oynar. Ayrıca, birçok temel fizyolojik olaylarda da merkezi bir rolü vardır .

Karaciğerin başlıca görevleri şöyle sıralanabilir:

- (1) Karbonhidrat, özellikle glukoz metabolizması
- (2) Aminoasit ve plazma proteinleri metabolizması,
- (3) Lipid ve lipoprotein sentezi,
- (4) Safra asid sentez ve sekresyonu,
- (5) Vitamin depolanması(B 12,A,D,E ve K)
- (6) Endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu,
- (7) Hem ve safra pigmenti metabolizması,
- (8) Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi,
- (9) Enterohepatik dolaşım ile ilgili fonksiyonları
- (10) İmmün sistemle ilgili görevleri

Kronik Hepatitler

Kronik hepatit terimi en az altı ay süren, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve değişik derecelerde hepatik inflamasyon ve nekrozla karakterize karaciğer hastalıklarını ifade etmektedir. Hafif formları ilerleme göstermez veya yavaş ilerlerken, daha şiddetli formlarında skarlaşma ve yapısal reorganizasyon görülebilir, progresyon göstererek sonunda siroza gidebilir. Kronik hepatitler bir kaç kategoride toplanmıştır. Pek çok vaka klinik ve laboratuvar özelliklerine göre bu üç kategoriden birine girmez; bu "idiyopatik" vakaların otoimmün kronik hepatit olduğuna inanılmaktadır. Son olarak Wilson hastalığı (bakır yüklenmesi) gibi kalıtsal/metabolik hastalıkları olanlarda ve alkolik karaciğer hasarı olan hastalarda seyrek olarak kronik hepatitlerin klinik ve laboratuvar özellikleri gözlenebilir. Her ne kadar kronik hepatitlerin bütün tipleri belli klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri paylaşırsa da, kronik viral ve kronik otoimmün hepatitler arasında ayrı ayrı tartışılmalarına yetecek kadar farklılıklar vardır.(7-9)

Kronik hepatitlerin sınıflandırılması

(1) Nedenine,

(2) Histolojik aktivite veya derecesine (grade) ve

(3) İlerleme derecesi veya evresine (stage) göre yapılmaktadır.

KRONİK HEPATİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

1 Nedene göre

Hepatit B

Hepatit C

Hepatit D

Otoimmün Hepatit

İlaca Bağlı Hepatit

Kriptojenik Hepatit

2 Histolojik aktivite ve derecesine göre(grade)

Knodell İshak Skoru

Histolojik Özellik	Şiddet	Skor
1. Piecemeal nekroz (PN) ve/veya köprüleşme nekrozu (KN) ile birlikte Periportal nekroz	Yok	0
	Hafif PN	1
	Orta PN	3
	Belirgin PN	4
	Orta PN + KN	5
	Belirgin PN + KN	6
	Multilobuler nekroz	10
2. Intralobuler nekroz	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	3
	Belirgin	4
3. Portal inflamasyon	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	3
4. Fibrozis	Yok	0
	Portal traktı genişleten	1
	Köprüleşen fibrozis	3
	Siroz	4
	Maksimum skor	22

3 İlerleme derecesine veya evresine göre

Kronik hepatitlerin bütün formlarında histopatolojik ayırım yaygın olarak karaciğer hasarının lokalizasyonuna ve yayılımına göre yapılmaktadır. Bunlar eskiden kronik persistan hepatit ve kronik lobüler hepatit olarak adlandırılan hafif formlardan, önceden kronik aktif hepatit olarak adlandırılan daha şiddetli formlara kadar değişir. Son zamanlardaki gözlemlerde önemli ölçüde değişen bu ilk sınıflamalar prognostik öneme sahip değildi. Kronik persistan, kronik lobüler ve kronik aktif hepatit şeklindeki histolojik sınıflamanın kullanıldığı iki dekad öncesi döneme göre bugün elimizde kronik hepatitlerin nedenleri, tabii seyri, patogenezi, serolojik özellikleri ve tedavisi hakkında çok daha fazla bilgi mevcuttur. Bu nedenle kronik hepatitlerin primer olarak histopatolojik özellikleri temel alan sınıflandırması, klinik, serolojik ve histolojik değişkenlerin kombinasyonunu temel alan daha fazla bilgilendirici bir sınıflamayla değiştirilmiştir. (8)

Bu suretle kronik hepatit kategorilerini tanımlama ve birbirinden ayırt etmede ne yalnız klinik özellikler ne de histolojik özellikler (karaciğer biyopsisi gerektirir) tek başlarına yeterli değildir.

Nedenine Göre Sınıflama

Klinik ve serolojik özellikler hepatit B, hepatit D ile birlikte hepatit B, hepatit C veya diğer bilinmeyen virüslerin neden olduğu kronik viral hepatitler; serolojik özelliklerine göre tip 1,2 ve 3 gibi alt kategorilere ayrılan otoimmün hepatitler; ilaçlara bağlı kronik hepatitler; ve bilinmeyen nedenlere bağlı kriptojenik otoimmün hepatitlerin tanısını mümkün kılar. Bunlar aşağıda daha detaylı olarak ele alınacaktır.

Kronik Hepatitlerin Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri

Hepatitin Tipi	Tanısal Test(ler)	Otoantikolarlar
Kronik Hepatit B HBeAg, HBV DNA	HBsAg, IgG anti-HBc,	Nadir
Kronik Hepatit C HCV RNA	Anti-HCV (EIA ve RIBA)	Anti-LKMI α
Kronik Hepatit D HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-HDV, HDV RNA,	Anti-LKM3

Kronik Hepatitlerin Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri

Otoimmün hepatit	ANAb (homojen), anti LKMI(±) hiperglobulinemi	ANA, anti LKMI, anti-SLAc
İlaça bağlı		Nadir
Kriptojenik	Hepsi negatif	Yok

Dereceye Göre Sınıflandırma

Derece karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin histolojik olarak belirlenmesidir. Değerlendirilen önemli histopatolojik özellikler periportal nekrozun düzeyi ve periportal hepatositlerce oluşturulan 'limiting plate'in inflamatuvar hücrelerce tahrip edilmesi köprüleşme nekrozu olarak adlandırılan ve damarsal yapılar arasında portal-portal veya daha önemlisi portal-santral ven arasında bağlantılar, köprüler kuran birleştirici nekrozlar; lobül içerisinde hepatosit dejenerasyon derecesi ile fokal nekrozlar; ve portal inflamasyonun derecesidir. Bu histolojik özelliklere göre geliştirilmiş birkaç skorlama sistemi vardır, en popüler olanı ise Knodel ve İshak'ın çalışmasına dayanan numerik histolojik aktivite indeksidir (HAİ) Teknik olarak HAİ primer olarak dereceyi ölçmekte aynı zamanda hastalığın evresini göstermede kullanılan fibrozisi de değerlendirmektedir. Bu HAİ skorlaması klinik çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivitesini belirleme de gittikçe daha çok kullanılmaktadır. Klinik pratikte daha kalitatif derecelendirmeler de yeterlidir. Bu histolojik aktivite göstergelerinin varlığına ve derecesine göre, kronik hepatitler hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmektedir. (8,9)

Evreye göre sınıflama Kronik hepatit evrelemesi hastalığın progresyon derecesini yansıtan fibrozis derecesine göre yapılır. Fibrozis parenkimal nodülleri saran fibröz septa halini alacak kadar yaygınsa ve karaciğer lobülünün normal yapısını bozuyorsa bu histolojik lezyon siroz olarak tanımlanır.

Histolojik sınıflama ile yeni sınıflama bileşkesi hem tarihsel açıdan hem de birkaç dekad içindeki kronik hepatitle ilgili dünya literatüründe kronik persistan hepatit, kronik lobüler hepatit ve kronik aktif hepatit gibi histolojik kategorileri değerlendirmek için yeni sistemle ilişkilendirmek gereklidir.

Kronik persistan hepatitte portal alanlarda genişlemeye neden olan ama burada sınırlı kalan bir mononükleer hücre infiltrasyonu söz konusudur. Periportal hepatositlerin "limiting plate'i sağlamdır ve nekroinflamatuvar prosesin karaciğer lobülü içine uzanması söz konusu değildir. Hepatik rejeneratif aktivitenin göstergesi olarak karaciğer hücrelerinin kaldırım taşı şeklinde düzenlenmesi sık görülen bir özelliktir, minimal periportal fibrozis olabilmesine karşın siroz yoktur. Genel bir kural olarak kronik persistan hepatitli hastalar asemptomatiktir veya hafif bünyesel semptomlar (yorgunluk, iştahsızlık, bulantı gibi) olabilir; karaciğer büyümesi dışında fizik muayene normaldir ve kronik karaciğer hastalığına ait bulgular yoktur ve aminotransferazlarda

ılımlı bir artış vardır. Daha şiddetli lezyonlara dönüşüm (kronik aktif hepatit ve siroz) ihtimali özellikle de otoimmün veya idiyoPATİK kronik aktif hepatitte oldukça düşüktür; buna karşın yine de kronik persistan viral hepatitli vakalarla, kendiliğinden veya tedavi ile remisyona girmiş kronik persistan otoimmün hepatitlilerde progresif hastalık görülebilir. Kronik persistan hepatit minimal veya hafif kronik hepatit olarak derecelenebilir ve fibrozissiz veya hafif fibrozisli olarak evrelenebilir. (7,9))

Kronik lobüler hepatitli hastalarda, histolojik inceleme portal inflamasyona ek olarak karaciğer lobülünde nekroz ve inflamasyon odakları bulunur. Morfolojik olarak kronik lobüler hepatit yavaş iyileşen akut hepatiti temsil eder. "Limiting plate" sağlamdır, periportal fibrozis yoktur veya sınırlı düzeydedir, lobüler yapı korunmuştur ve kronik hepatite veya siroza ilerleme nadirdir. Bundan dolayı kronik lobüler hepatit kronik persistan hepatitin klinik ve laboratuvar özellikleri de benzer olan bir türevidir. Bazen kronik lobüler hepatitte klinik aktivite spontan olarak artabilir; akut hepatite benzer şekilde aminotransferaz yükselişi görülebilir, geçici histolojik kötüleşmelerde bildirilmiştir. Yukarıda geçen kronik persistan hepatit için belirtilen prognostik sınıflandırmalar kronik lobüler hepatite de uygulanabilir.

Kronik aktif hepatit klinik olarak devam eden hepatik nekroz, portal/perportal ve bir dereceye kadar da lobüler inflamasyon ve

Eski Sınıflama

Derece 'Aktivite

Kronik persistan hepatit

Kronik lobüler hepatit

Kronik aktif hepatit

Güncel Sınıflama

Evre

Minimal veya hafif

Hafif veya orta

Hafif, orta veya şiddetli

Fibrozis

Yok veya hafif

Hafif

Hafif, orta veya şiddetli

fibrozisle karakterizedir. Kronik hepatit hafiften şiddetliye kadar değişen derecelerde olabilen ve siroza, yetmezliğe, ölüme kadar ilerleyebilen progresif bir hastalıktır.

Kronik aktif hepatitte görülen başlıca morfolojik özellikler

(1) Portal alanlarda karaciğer lobülünü genişleten yoğun mononükleer infiltrasyon (otoimmün tipte bu infiltratı plazma hücreleri oluşturur),

(2) portal triadları çevreleyen sınırlayıcı tabakayı oluşturan hepatositlerde erozyonla birlikte lobülün periferinde hepatositlerin yıkımı (piecemeal nekrozu veya ara yüzey hepatiti);

(3) portal alanları çevreleyen ve portal alanlardan lobülün içine uzanan,

parankim hücrelerini kümeler halinde ayıran ve safra kanallarını kaplayan konnektif doku septaları; ve

(4) rozet oluşumu, kalınlaşmış karaciğer hücre tabakaları ve rejeneratif psödonodül gibi hepatosellüler rejenerasyondur. Bu oluşum yamalı veya diffüz olabilir. Tek hücre koagülasyon nekrozu bulgusu, Councilman veya asidofilik cisimcik, periportal alanlarda görülür. Piecemeal nekrozu histolojik olarak kronik hepatit tanısı için asgari gerekliliktir fakat bu değişiklik kronik aktif hepatitin hafif ve görece daha az ilerleyici formlarında da bulunur. Daha şiddetli bir lezyon olan *köprüleşme* nekrozu (subakut hepatik nekroz terimi de kullanılan) ise kronik hepatitin daha şiddetli ve progresif formlarının özelliğidir. Köprüleşme nekrozu bazen herhangi bir prognostik değeri olmaksızın akut hepatitte de görülebilmekteyse de kronik aktif hepatitte bu lezyonun bulunması siroza progresyonun bir göstergesidir (9,10) .

Kronik hepatitlerin yeni terminolojisinde kronik aktif hepatit, periportal ve piecemeal nekrozu derecesine, lobüler inflamasyon ve hasar derecesine, ve portal inflamasyon derecesine göre aktivite derecesinin hafif, orta ve ağır olarak tüm spektrumlarını kapsar. Benzer şekilde kronik aktif hepatit evrelemede de hafif, orta ve şiddetli derecede, sirozu da içeren tüm fibrozis derecelerinde olabilir. (9,10)

KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Her ikisi de enterik yolla bulaşan hepatit A ve E kendi kendini sınırlayıcıdır ve kronik hepatite neden olmazlar (genetik olarak duyarlı hastalarda akut hepatit A'nın otoimmün hepatiti başlatmada tetikleyici olarak rol aldığını bildiren az sayıdaki raporlara rağmen). Bunun tersine kronik viral hepatit B ve C'de aynı zamanda kronik hepatit B üzerine eklenen kronik hepatit D'de kronik hepatitin bütün klinikopatolojik spektrumu görülür (9).

Kronik Hepatit B Virusü İnfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süreli devam etmesi şeklinde tanımlanabilir. Kronikleşme riski HBV ye maruz kalınan yaş ile çok yakından ilişkilidir. Perinatal bulaşmanın (anneden bebeğe doğum esnasında vertikal geçiş) yenidoğanlarda kronikleşme %90'ın üzerinde iken, immun sistemi normal bir erişkinde bu oran %5'in altındadır. Erken yaşta HBV'ye maruz kalma, erkek cinsiyet, akut enfeksiyonun sessiz (latent, subklinik) geçirilmesi, hastalıklara veya ilaçlara bağlı immunosüpresif durum kronikleşme riskini artırır (10,11).

Tanım olarak inaktif HBsAg taşıyıcılarında hem HBeAg hem de HBV DNA negatiftir. İlk kez değerlendirilen ve bu özelliklere sahip inaktif taşıyıcıyı, HBeAg

negatif kronik B hepatitli hastadan ayırt etmek için en az bir yıl 3 ayda bir ALT düzeyi izlenmeli ve ALT yükseldiği zaman HBV DNA bakılmalıdır. Çünkü HBeAg negatif kronik B hepatiti seyrinde gerek serum ALT gerekse serum HBV DNA düzeyi sık dalgalanmalar gösterir. Bir yıl içinde birden fazla kez ALT normalleşmesi ve HBV DNA negatifliği olabilir (3,4). Bunlar olmayan ALT sürekli normal, HBeAg ve HBV DNA negatif hastalar gerçek "İnkatif HBV taşıyıcısı"dırlar ve yılda bir kez kontrol (fizik muayene ve asgari testler olarak ALT, alfa-fetoprotein, üst karın ultrasonografi ve HBsAg, anti - HBs ile) edilmeleri yeterlidir.

Altı aydan uzun süreli olarak ALT yüksek seyreden ve HBsAg pozitif olan bir hastaya pratik olarak kronik B hepatiti tanısı konabilir. İlk kez değerlendirilen hastada akut infeksiyonun göstergesi olan anti-HBc IgM'nin (rutinde kullanılan "cut-off" değeri yüksek testlerle) negatif bulunması HBV infeksiyonunun 6 aydan uzun süreli olduğunun bulgusu olarak değerlendirilebilir.

Kronik B hepatitinde kendiliğinden iyileşme %10-20 civarındadır. Bu dönemde ise kalıcı olarak serum ALT düzeyi normal, HBeAg negatif ve HBV DNA negatiftir. Bazen HBsAg anti-HBs serokonversiyonu bile gelişebilir. Bu hastalarda prognozu oluşmuş olan karaciğer hastalığının durumu belirler. Kronik HBV infeksiyonu olanların (başlangıç tanısı kronik hepatit olanlarda taşıyıcılara göre çok daha sık olarak) yaklaşık %15-40'ında karaciğer siroz ve HCC gibi ciddi patolojiler gelişir. Dünyada her yıl kronik HBV infeksiyonuna bağlı patolojilerden ölen insan sayısı 1 milyon civarındadır. Bu bilgilere göre kronik B hepatiti mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Gerek infeksiyonun doğası ve insanlarda gösterdiği değişken seyir, gerekse mevcut ilaçların sınırlı etkinliği hangi hastaların, ne zaman ve nasıl tedavi edilmesi gerektiği konularını çok önemli kılar.(9-11)

Kronik Hepatit B Tedavisi

Replikatif HBV infeksiyonu (HBV DNA pozitifliği; $>10^3$ *copies/ml*) ve ALT düzeyinin yüksek olması en önemli 2 tedavi kriteridir. HBV DNA negatif *ve/veya* ALT düzeyi normal vakalarda tedavi gereksizdir. En azından mevcut ilaçlar HBV DNA pozitif fakat ALT normal (replikatif taşıyıcı?) vakalarda etkili değildir. Sirotik dönemdeki (özellikle dekompanse siroz) hastalarda serum ALT düzeyi viral replikasyon ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite ile paralellik göstermeyebilir. Bu hastalarda ALT normal bile olsa, replikatif HBV infeksiyonu (HBV DNA $> 10^3$ *copies/ml*) antiviral tedavi için yeterli kabul edilir(9,10). HBV tedavisinde amaç; kalıcı olarak HBV DNA'nın negatifleşmesi (baskılanması), ALT'nin normal düzeyde kalması ve kara-

ciğerde histolojik düzelme sağlanmasıdır. Böylece sirozun ve HCC'nin önlenmesi mümkün olabilir.

Hepatit B tedavisi için bütün dünyada kullanılan 2 grup ilaç söz konusudur; Antiproliferatif, antiviral ve immunomodülatör etkili interferonlar ve antiviral etkili oral nükleozid veya nükleotid analogları olan ilaçlar (lamivudine, adefovir dipivoksil, entekavir). Standart interferonlar hala tedavinin ana elemanlarından birisidir. Pegile ("pegylated") interferonların (Pegylated interferon alfa-2b, ve Pegylated interferon alfa-2a,) HBV tedavisinde etkili olduğunu gösteren büyük çalışmalar yapılmıştır. Önümüzdeki dönemde pegile IFN'lerin kronik B hepatitis tedavisinde önemli yer alacağı anlaşılmaktadır. Lamivudine antiviral bir ilaç olmasına rağmen immunomodülatör etkisi de olabileceğine ait verilerde söz konusudur. Yeni bir antiviral ilaç olarak adefovir dipivoksil ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde ve 2004 yılı başında da Türkiye'de hepatit B tedavisi için ruhsatlandırılmıştır.

Peg IFN alfa-2b ile yapılan çok merkezli (Türkiye'den 5 merkezin yer aldığı) çalışma, tek başına Peg IPN alfa-2b ile HBeAg pozitif kronik B hepatitinde hastaların yaklaşık %30-35'inde HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA negatifliği ve ALT normalleşmesi sağladığını (takip sonu cevap olarak) ve genotipin tedaviye cevapta çok önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde peg IPN alfa-2a ile yapılan çalışmalarda da başarılı sonuçlar alınmış ve tek başına peg IPN (alfa-2b veya alfa-2a) tedavisinin (48 hafta) lamivudin monoterapisinden daha başarılı, pegIPN ve lamivudin kombine tedavisi ile eşdeğer olduğu ortaya konulmuştur (9,10).

Son dönem kronik hepatit B'li hastalarda karaciğer transplantasyonu tek potansiyel hayat kurtarıcı yöntemdir. Yeni karaciğerde reinfeksiyon neredeyse universaldir, ancak hepatit B 'nin yeni karaciğerde karaciğer hasarı yapabilme ihtimali değişkendir. Hastaların çoğu minimal karaciğer hasarı olan yüksek düzeyde viremili vakalardır. Maalesef vakaların önceden tahmin edilemez bir kısmında hepatit B 'ye bağlı şiddetli karaciğer hasarı, zaman zaman fulminan tipte hepatit, zaman zaman da orijinal hepatitin şiddetinde kronik hepatit B yinelenmesi görülür. Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren hepatit B 'nin önlenmesi hepatit B immunoglobulini ve lamivudine gibi nükleozid analoglarıyla profilaksi yoluyla başarılabilir; ayrıca, rekürren hepatite bağlı transplantasyon sonrası karaciğer hasarının geri döndürülmesinde de nükleozid analogları başarıyla kullanılabilir. (10)

Kronik Hepatit D Tedavisi

Hepatotrop virüsler arasında hepatit B, C ve D virüsleri kronik karaciğer

hastalığı yapmaktadır. Kronik viral hepatitler arasında seyri en hızlı olan kronik delta hepatittir; siroz gelişimi çok hızlı olabilmektedir, kronik delta hepatitte hepatosellüler kanser gelişme riski kronik hepatit B'ye göre 3 misli artmıştır.

Her üç virüse bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığı esas olarak virüs ile konakçı (insan) arasındaki etkileşim sonucu meydana gelmektedir; her üç virüs de sitopatik değildir, virüs eliminasyonu için konakçıda oluşan doğuştan ve edinsel immünolojik cevap karaciğer hastalığının ortaya çıkmasına neden olduğu gibi, karaciğer hastalığının seyrini de belirler. Yakın zamana kadar her üç hastalık konusundaki tedavide ana eleman interferon idi. Interferonlar immünomodülatuar ve antiviral etkinlikleri olan, birincil özelliği daha ağır basan ve konakçının savunma mekanizması içinde yer alan moleküllerdir. Gerek kronik hepatit B, gerekse de kronik hepatit C de yeni bir çığır açan ve tedavide başarı çantasını yükselten ya da alternatif tedavi olanakları sağlayan gelişmeler ise esas olarak antiviral yönleri ağır basan moleküllerin tedaviye girmeleri sayesinde oldu. Bunu özellikle de hepatit B tedavisi bağlamında söylemek mümkün. Delta virüsü ancak hepatit B varlığında insanda hastalık yapan bir virüs olduğu için, hepatit B virüs replikasyonunu çok güçlü bir şekilde inhibe eden nukleoz(t)id analoglarının yararlarından delta hepatit hastalarında da yararlanma düşü en azından bugüne kadar denenen moleküller açısından (lamivudin, famsiklovir, ribavirin) hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Delta hepatitinin gereksinim duyduğu başlıca ve tek hepatit B fonksiyonu hepatit B yüzey antijen sentezidir. Günümüzde kullanılan nukleoz(t)id analoglarının HBsAg düzeylerini belirgin süprese etme yetilerinin olmaması bu hayal kırıklığının esasında beklenen bir gelişme olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçta hepatit B ve delta virüslerinin replikasyon mekanizmaları farklıdır ve hepatit B virüsünün delta virus replikasyon siklusunda bir görevi, fonksiyonu söz konusu değildir. (10)

Delta hepatit için sınırlanmış tedavi seçenekleri

Deltahepatit tedavisinde denenmiş veya halen denenmekte olan ilaçlar

Konvansiyonel interferon

Pegile interferon

Asiklovir

Ribavirin

Timosin deriveleri interferon + Ribavirin Lamivudin

Lamivudin + interferon Adefovir

Adefavir + pegile interferon

İnterferon tedavisine gelince, bu ilacın yüksek dozda ve en az 1 yıl süreli kullanımı gereklidir. 2 yıllık interferon tedavisinin bir yıllık tedaviye muhtemelen belirgin bir üstünlüğü söz konusu değildir. İnterferon tedavisi ile özellikle hiç tedavi görmemiş kronik delta hepatit hastalarında % 70'e varan biokimyasal ve %50 civarında virolojik yanıt bildirilmiştir. 2 yıllık tedavi ise özellikle 1 yıllık tedaviye, kısmi yanıt veren hastalarda gerçekçi bir seçenektir.(9,10).

Sonuç olarak, kronik delta hepatit tedavisinde interferon tedavisi hastanın doğal seyrini olumlu bir biçimde değiştiren, hayatta kalma oranını belirgin olarak arttıran bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte interferon tedavisine cevap vermeyen, hatta seyrek de olsa interferon tedavisi altında hastalık seyri olumsuz etkilenen hastalar vardır. Önümüzdeki yakın gelecekte bu ikinci gruptaki hastalar için farklı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi kaçınılmazdır (9,10) .

Kronik Hepatit C

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonunun epidemiyolojik alınma yoluna bakılmaksızın vakaların %50-70'inde kronik hepatit, akut hepatit C'yi takip eder; hatta akut hepatit C sonrası aminotransferaz düzeyleri normale dönenlerde bile kronik infeksiyon sıktır ve akut hepatit C sonrası kronik HCV infeksiyonu ihtimalini %85-90'a çıkarır. Kronik tranfüzyona bağlı hepatitlerde 10 ila 20 yıllık takiplerde vakaların %20'sinde siroza ilerleme görülür. Siroz görece klinik olarak hafif kronik hepatiti olan semptomsuz, ılımlı aminotransferaz yüksekliği bulunan, karaciğer biyopsisinde hafif kronik hepatiti olan vakalarda da görülebilir. İyi kompanse kronik hepatitli (kronik karaciğer hastalığı komplikasyonu olmayan ve hepatik sentetik fonksiyonları normal olan) hastalar arasında bile siroz prevalansı %50'ye varacak derecede yüksek olabilir. Hepatit C'li vakaların çoğu akut hepatit öyküsü olmayan asemptomatik hastalardır ve bunlar kan donörlüğü sırasında veya rutin laboratuvar tarama testleri sırasında saptanır. Vakaların önemli bir kısmında uzun süre önce olmuş ve unutulmuş perkütan maruziyet bulunsa da HCV infeksiyonunun kaynağı vakaların çoğunda belirlenemez. Bu koşullar altında tanımlanan kronik hepatit C'nin doğal seyri henüz yeterince belirlenememiştir. Aminotransferazları normal olsa da anti-HCV pozitif olan asemptomatik kişilerde üçte bir ila yarısında karaciğer biyopsisinde çoğu hafif derecede olan kronik hepatit olduğu bildirilmiştir. Bu aminotransferaz düzeyleri normal olan asemptomatik vakalarda serumda ölçülebilir HCV RNA bulunması, biyopside kronik hepatiti olanlarla karaciğer histolojisi normal olanların ayırt edilmesini sağlar. (10)

Kronik hepatit C çok yavaş ve sinsi olarak ilerler ve vakaların yaklaşık dörtte birinde son dönem siroz oluşur. Referans sisteminden dolayı sevk zincirinde üçüncü derece merkezlerde daha şiddetli vakalar bildirilirken hastaların ilk olarak belirlendiği merkezlerde kan ürününe bağlı akut hepatitlerde daha iyi sonuçlar bildirilmektedir. Nedeni henüz açıklanamamakla birlikte raporlarda siroza ilerleme oranlarında, kontamine anti-D alan kadınlarda 17 yıllık takipte bildirilen %2'lik orandan, kontamine intravenöz immunglobulin alanlarda 5-11 yıllık takipte bildirilen %30'luk orana kadar varan farklı rakamlar bildirilmiştir. (10,11)

Kronik hepatit C'de en iyi prognostik gösterge karaciğer histolojisidir. Nekrozu ve inflamasyonu hafif, fibrozisi sınırlı kalmış vakaların prognozu oldukça iyidir ve siroza ilerlemesi sınırlıdır. Hepatit C'ye bağlı kompanse sirozu olanlarda 10 yıllık yaşam %80'e yakındır; yıllık mortalite oranı %2-6, yıllık dekompanseasyon oranı %4-5 ve yıllık hepatosellüler karsinoma oranı % 1-3 'tür.

Alkolik karaciğer hastalığı, kronik hepatit B, hemokromatozis ve alfa 1-antitripsin eksikliği gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarından biri olanlarda kronik hepatitin şiddeti daha artmış ve kronik karaciğer hastalığının ilerlemesi daha hızlanmıştır. Kronik hepatit C'nin diğer hiç bir epidemiyolojik ve klinik özelliği (akut hepatitin şiddeti, aminotransferaz aktivitesi düzeyi, HCV RNA düzeyi, sarılığın varlığı veya yokluğu gibi) nihai sonucu belirleyici bilgi vermez. Kronik hepatit C'nin süreç içindeki görece iyi huylu gidişine rağmen kronik hepatit C'yi takip eden siroz birkaç dekat sonrası geç dönemde hepatosellüler karsinoma (HCC) gelişimi ile birliktelik gösterir. Yukarıda belirtildiği gibi, hepatit C'ye bağlı sirozu olanlarda yıllık HCC oranı % 1- 3 'tür.

Kronik hepatit C'nin klinik özellikleri yukarıda anlatılan kronik hepatit B 'ninkine benzer. Genellikle, yorgunluk en yaygın semptomdur; sarılık nadirdir. Kronik hepatit C'de immün komplekse bağlı ekstrahepatik komplikasyonlar esansiyel miks kriyoglobulinemi hariç kronik hepatit B 'ye göre daha seyrek. Kronik hepatit C'de tahlillerde immün-komplekse benzer aktivitenin sıklıkla pozitif olmasına bir gerçektir. Ek olarak, kronik hepatit C' de immün kompleksle ilgisi olmayan ekstrahepatik komplikasyonlar da bulunmaktadır. Bunlar arasında Sjogren sendromu, liken planus ve porphyria cutanea tarda vardır.

Kronik hepatit C'de laboratuvar özellikleri kronik hepatit B'de görülenle benzerdir fakat özellikle uzun süren hastalıklarda aminotranferaz düzeyleri daha fazla dalgalı seyir izleme (aminotranferaz aktivitesinde karakteristik epizodik patern), ve daha

düşük olma eğilimindedir. Kronik hepatit C'deki bir ilginç ve bazende karışıklığa yol açan özellikte otoantikörlerin varlığıdır. Nadiren, otoimmün hepatitli ve hipergamaglobulinemili hastalarda yanlış anti-HCV pozitifliği de görülebilir. Diğer taraftan, bazı kronik hepatit C'li hastalarda dolaşımda anti-LKM bulunabilir. Ek olarak kronik hepatit C'li bazı hastalarda otoantikörlerin varlığı otoimmünitenin kronik hepatit C patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (9,11)

Hepatit C virusu (HCV), ülkemizde kronik hepatitlerin hepatit B virusundan sonra gelen ikinci en sık sebebidir. HCV'nin keşfinin üzerinden henüz 15 yıl geçmiş olmasına rağmen, tanı ve tedavisinde muazzam ilerlemeler sağlanmıştır. Kronik C hepatitinin tedavisinde kullanımı onaylı 2 ilaç vardır: Alfa interferon (klasik ve pegile formları) ve ribavirin. Günümüzde HCV'nin standart tedavisi pegile interferon (PegIPN) ve ribavirin kombinasyonudur. NIH 2002 uzlaşma toplantısı kararlarına göre genotip 1 HCV'de 48 hafta süreyle PegIPN alfa 2b 1.5 ug/kg/hafta veya alfa 2a 180 ug/hafta + ribavirin (>10.6 mg/kg/gün veya 1000-1200 mg/ gün); genotip 2,3 KRONİK HEPATİT C'de ise 24 hafta süreyle PegIPN + ribavirin (> 10.6 mg/kg/gün veya 800 mg/gün) verilmelidir. Tarihsel gelişim süreci içinde KRONİK HEPATİT C'de uygulanan tedaviler alfa interferon monoterapisi, alfa interferon-ribavirin kombinasyonu, indüksiyonlu alfa interferon-ribavirin kombinasyonu ve PegIPN-ribavirin kombinasyonu şeklinde sıralanabilir. Bu tedavilerin etkinliği kalıcı cevap oranları (tedavi bittikten 6 ay sonra aminotransferazların normal ve HCV RNA'nın negatif bulunması) ile değerlendirilir. Ortalama kalıcı cevap oranları 6 aylık klasik alfa interferon monoterapisi ile %6, 12 aylık klasik alfa interferon monoterapisi ile %13 ve 12 aylık klasik alfa interferon+ribavirin kombinasyonu ile %41'dir. Oniki aylık PegIPN alfa 2a-ribavirin kombinasyonu tüm hasta grubunda %56'lık, PegIPN alfa 2b-ribavirin kombinasyonu ise tüm grupta %54'lük bir kalıcı cevap sağlamıştır.

Şüphesiz gelecekte direkt replikasyonunu inhibe eden proteaz, helikaz inhibitörleri ile IMPDH inhibitörleri ve karaciğerdeki fibrozisi azaltan ilaçlar gibi yeni geliştirilen tedaviler kullanılabilir hale gelecek ve elimizdekilere göre daha farklı noktalardan etkili olacak tedavi alternatifleri doğacaktır.(10)

OTOİMMÜN HEPATİT

Tanımlama

Otoimmün hepatit (önceden otoimmün kronik aktif hepatit olarak adlandırılan) siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleyen genellikle fibrozisinde olduğu, devam eden

hepatosellüler nekroz ve inflamasyon ile karakterize bir kronik hastalıktır. Şiddet kriterleri tam olduğunda bu tip kronik hepatitin 6 aylık mortalitesi %40'lara ulaşır. Otoimmüniteye ait ekstrahepatik bulguların belirginliği ve bununla birlikte seroimmünolojik anormallikler patogenezinde otoimmün bir mekanizma varlığını destekler; bu konsept verilen "lupoid", plazma hücreli veya otoimmün etiketleriyle yansıtılır. Otoantikorlar veya otoimmüniteye ait tipik özelliklerin tüm vakalarda görülememesi nedeniyle bu tip hepatit için daha geniş ve uygun tanımlama "idyopatik" veya kriptojenik olacaktır. Bu dizaynda hepatotropik virüsler, metabolik genetik bozukluklar ve hepatotoksik ilaçlar dışlanır ve bir kısmında otoimmün özellikler bulunan nedeni bilinmeyen bir grup karaciğer hastalığı dahil edilir.(10)

İmmunopatogenez

Progresif karaciğer zedelenmesinin nedeninin karaciğer hücrelerine karşı gelişen Hücreyel immünolojik saldırı olduğu düşünülmektedir. Otoimmüniteye eğilim kalıtımsaldır, karaciğere yönelimin ise çevresel faktörlerin (kimyasal, viral) etkisiyle geliştiği varsayılmaktadır. Örneğin kendi kendini sınırlayıcı olan akut B veya A hepatitli olguların bir kısmı muhtemelen genetik eğilim/duyarlılık nedeniyle otoimmün hepatite döndüğü tanımlanmıştır. Bu tip hepatitte otoimmün patogenezi destekler nitelikteki veriler şunlardır:

1. Karaciğer histopatolojik lezyonlarında sitotoksik T hücreleri ve plazma hücreleri en belirgin komponenti oluştururlar.
2. Dolaşan antikorlar (nükleer, düz kas dokusu, tiroid ...), romatoid faktör ve hiperglobulinemi siktir.
3. Otoimmün hepatitli olgularla akrabalarında Tiroidit, romatoid artrit, otoimmün hemolitik anemi, ülseratif kolit, proliferatif glomerulonefrit, juvenil diabetes mellitus ve Sjögren's sendromu gibi otoimmün diğer hastalıklar daha sık gözlenmektedir.
4. Otoimmün hepatitli hastalarda HLAB1, -B8, -DR3, -DR4 gibi otoimmün hastalıklara eşlik eden histokompatibilite haplotiplerine sıkça rastlanır.
5. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi otoimmün hepatitte de glukokortikoid/immunosüpresif tedaviye duyarlılık vardır.

Otoimmün patogeneizde hücreyel immün mekanizmalar önemli gözükmektedir. İn vitro çalışmalarda bu hastaların lenfositleri hepatosit membran proteinlerine duyarlılık kazanma ve karaciğer hücrelerini tahrip etme özellikleri göstermiştir. Sitotoksik lenfositler üzerindeki immünoreglatuvar kontrol bozuklukları da rol almaktadır. Otoimmün hepatite genetik eğilimi araştıran çalışmalarda yukarıda

bahsedildiği gibi belli haplotiplerin varlığı da gösterilmiştir. Tetikleyici faktörlerin, genetik etkinin, sitotoksik ve immünoregulator mekanizmaların kesin etkileri henüz tam manasıyla aydınlatılamamıştır.

Otoimmün hepatitin patogenezi için ipuçlarından biri dolaşan antikorların bu hastalarda sık olarak tespit edilmesidir. Bu antikorlar arasında nükleusa (Anti nükleer antikorlar, ANA, primer olarak homojen paternde), düz kasa (aktine yönelik anti-smooth muscle antikor), çözümlü karaciğer antijeni ("soluble liver antigen") (glutasyon S-transferaz gen ailesinin bir üyesine karşı), AntiLKM, karaciğere özgül asialoglikoprotein reseptöre (hepatik leptin) ile birlikte ve diğer hepatosit membran proteinlerine karşı gelişmiş olabilir. Bir kısmı tanısal gösterge özelliği açısından yardımcı olmakla beraber otoimmün hepatit patogenezi için katkıları aydınlatılabilmemiş değildir. (9,10)

Humoral immün mekanizmaların otoimmün/idiopatik hepatitin ekstrahepatik bulgularının ortaya çıkmasında rol aldığı gösterilmiştir. Otoimmün hepatitli hastalarda görülebilen artralji, artrit, deri vaskülit ve glomerulonefritte dolaşan immün komplekslerin etkilenen doku damarlarında birikir, akabinde de kompleman aktivasyonu, inflamasyon ve doku hasarı oluşur. Akut ve kronik viral hepatitlerde belli viral antijen-antikor kompleksleri tespit edilirken otoimmün hepatitte ki immün komplekslerin yapısı henüz tanımlanamamıştır.

Otoimmün hepatitin klinik özelliklerinin birçoğu kronik viral hepatitlerle benzerlik gösterir. Ani veya sinsi başlangıç gösterebilir; başlangıçta akut viral hepatite benzeyebilir ve karıştırılabilir; öyküde tekrarlayan akut hepatit olarak tanımlanmış ataklar nadir değildir. Tekrarlama hikayesi akut hepatit tanısı konması sıkça karşılaşırlır. Otoimmün hepatitli hastaların bir alt grubunda farklı özellikler vardır. Bu hastalar genellikle genç-orta yaşta kadın olup, belirgin hiperglobulinemili ve yüksek ANA titreli dirler. Bu grupta otoimmün, özellikler sıktır ve LE prepratları pozitiftir (eskiden lupoid hepatit denirdi). Halsizlik, yorgunluk, iştah kaybı, amenore, akne, artralji ve sarılık sıktır. Bazen artrit, makulopapüler erüpsiyonlar (deri vaskülit de dahil), eritema nodosum, kolit, plörezi, perikardit, anemi, azotemi ve sicca sendromu (keratokonjonktivit, kserostomi) görülebilir. Bazı hastalar tıbbi incelemeye ilk kez asit, ödem, ensefalopati, hipersplenizm, koagulopati, varis kanaması gibi siroz komplikasyonları sonrası gidebilirler.

Otoimmün hepatitin seyri değişkendir. Bunlardan hastalığı hafif olan veya histolojik lezyonların sınırlı olduğu (ör; köprüleşme göstermeyen piecemeal nekroz)

vakalarda siroza ilerleme sınırlıdır. Ciddi semptomatik otoimmün hepatitli olgular ise (aminotransferaz seviyeleri > 10 katı, belirgin hiperglobulinemi, agresif histolojik lezyonlar-köprüleşme nekrozu veya multilobular kollaps, siroz) tedavi verilmeyenlerde 6 aylık mortalite oranı %40'a kadar çıkabilir. Bu şekilde ciddi hastalık durumu olguların sadece %20'sini kapsar; hafif hastalığı olanların tabii seyri değişkendir, çoğunlukla spontan remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Hastalığın başlangıcında multilobular kolaps ve 2 haftalık tedaviye rağmen bilirubinde düzelme olmaması kötü prognostik bulgulardır. Ölüm nedeni karaciğer yetmezliği, karaciğer koması, sirozun bir başka komplikasyonu (ör; varis kanaması.) ile araya giren enfeksiyonu olabilir. Siroz gelişmiş olgularda, hepatoselüler karsinom da geç dönemin bir komplikasyonu olabilir .

Otoimmün hepatitin laboratuvar özellikleri kronik viral hepatite benzerlik gösterir. Karaciğer biyokimyasal testleri hep anormaldir fakat kliniğin ciddiyeti veya histopatolojik bulgularla paralellik göstermeyebilir. Çoğu hastada bilirubin, alkalen fosfataz ve globulin seviyeleri normalken, aminotransferaz değerleri sadece hafif derecede artmıştır. Serum AST ve ALT seviyeleri artmıştır, 100-1000 ünite arasında iniş çıkışlar gösterebilir. Ciddi olgularda bilirubin seviyesi orta derecede [51-171 µmol/L(3-10 mg/dl)] artmıştır. Aktif veya ileri hastalık durumunda hipotalbüminemi ortaya çıkar. Serum alkalen fosfataz seviyesi orta derecede artmış veya normale yakın değerdedir. Az bir kısım hastada alkalen fosfataz değeri belirgin yükseklik gösterir ve Primer biliyer sirozla klinik-laboratuvar özellikleriyle karışabilir. Protombin zamanı özellikle hastalığın geç döneminde veya aktif döneminde uzamıştır.(8-10)

Hipergamaglobulinemi C>2.5g/dl) otoimmün hepatitte siktir.

Romatoid faktör de benzer şekilde siktir. Yukarıda belirtildiği gibi dolaşan antikorların yaygın olarak görülür. En tipik olanı homojen boyanma özelliği gösteren ANA varlığıdır. Düz kas dokusu antikorları daha az spesifik olup kronik viral hepatitlerde görüldüğü sıklıkta tespit edilir. Bazı otoimmün hepatitli hastalarda globulin seviyesinin yüksek olması nedeniyle, ara sıra globulinler viral antikorların solid faz bağlanma immunoassaylerine özgül olmayan bir şekilde bağlanırlar. Bu durum yukarıda belirtildiği gibien sık anti HCY antikorları testinde görülür. Otoimmün hepatitteki otoantikor çalışmaları otoimmün hepatitin yeni tiplerinin farkına varılmasına yol açmıştır.

Tip1 otoimmün *hepatit* genç kadınlarda belirgin hiperglobulinemi, lupoid özellikler ve dolaşan ANA ile birlikte görülen klasik sendromdur.

Tip II otoimmün hepatit genç çocuklarda ortaya çıkar, Akdeniz toplumlarında

daha sıktır, ANA dan ziyade anti LKM ile birlikte. Aslında anti LKM heterojen bir grup antikoru temsil eder. Tip II otoimmün hepatitteki anti LKM1 P450 IID6 ya yöneliktir. Bu bazı kronik hepatit C hastalarında görülenle aynıdır. Anti LKM2 ilaca bağlı gelişen hepatitte, anti LKM3 ise kronik D hepatitinde görülür. Tip II otoimmün hepatit bazı yazarlarca ikiye ayrılmakta, biri daha ziyade otoimmün tipe daha yakındır, diğeri ise viral hepatite eşlik etmektedir.

Otoimmün hepatit tip IIa otoimmün olduğu düşünülmekte, daha çok genç kadınlarda görülmekte, hiperglobulinemi ve yüksek anti LKM1 titresi eşlik etmekte, glukokortikoid tedavisine cevap vermekte ve İngiltere ile batı Avrupa' da daha sık karşılaşılmaktadır.

Otoimmün hepatit tip IIb ise HCV enfeksiyonu ile beraberdir; daha çok yaşlı erkeklerde görülür, normal globulin seviyeleri ve düşük anti LKM1 titrelili olup interferona cevap verir, ve genellikle Akdeniz ülkelerinde karşılaşılmaktadır.

Ayrıca tip III otoimmün hepatit de tanımlanmıştır. Bu hastalarda ANA ve anti LKMI negatif, hepatosit sitokeratinleri 8 ile 18'e yönelik soluble liver antijenine karşı gelişmiş antikolar mevcuttur. Bu hastalar çoğunlukla hasta kadındır ve tip I otoimmün hepatite benzer klinik özellikler gösterirler.

Otoimmün hepatit veya idiyomatik (virüs dışı) hepatite yönelik tedavinin esası glukokortikoid tedavisidir. Bir çok kontrollü klinik çalışmalar bu tedavinin semptomatik, klinik, biyokimyasal, histolojik iyileşmeyi sağladığını ve yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Hastalarda %80'lere ulaşan terapötik cevap beklenebilir. Maalesef tedavinin eninde sonunda siroza giden ilerleyişi durdurabildiği gösterilememiştir. Bazıları prednizonun kullanılmasının gereğini savunmasına rağmen (prednizonun hepatik metaboliti), prednizon da aynı derecede etkindir ve çoğu yazarlarca tercih edilmektedir. Tedaviye 20mg/gün ile başlanabilir, fakat ABD de sıkça tercih edilen başlama dozu 60mg/gündür. Bu yüksek doz 1 ayı aşan sürelerde azaltılarak idame dozu olan 20mg/güne indirilir. Benzer derecede etkin alternatif bir yol ise prednizonun yarı dozda (30mg/gün) fakat yanında azathiopürinle (50mg/gün) başlanmasıdır. Azathiopürin 50mg/gün şeklinde devam ederken prednizon dozu 1 ayı aşan sürede idame dozu olan 10mg/güne indirilebilir. Böyle bir kombinasyon tedavisinin avantajı 18 aylık tedavi süresince steroide bağlı ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyon görülme sıklığının %66 dan %20 nin altına inmesidir. Tek başına azathiopürine veya ardışık gün glukokortikoid tedavisi remisyonu sağlamada etkisizdirler. Ciddi otoimmün hepatitli olgularda tedavinin etkinliğine karşın, hafif kronik hepatit

durumunda (kronik persistan veya lobular hepatit) tedavi endikasyonu bulunmamakta ve hafif/aseptomatik otoimmün hepatitlerde tedavinin yararlılığı henüz ortaya konmamıştır.

Halsizliğin, yorgunluğun, anoreksiya ve sarılığın düzelmesi günler veya haftalar içinde olur. Bilirubin ve globulinin azalması ile serum albumin seviyesinin artışı ile karakterize biyokimyasal cevap haftalar hatta aylar içinde olur. Serum aminotransferaz seviyeleri ani düşüş gösterebilir, ancak AST ve ALT değerlerindeki düzelmeler tek başına hastalığın iyileşmesinin güvenilir göstergeleri değildirler; mononükleer infiltrasyon ve hepatoselüler nekrozda azalma ile karakterize histolojik düzelmeler 6-24 aya kadar uzayabilir. Yine de aminotransferaz değerleri ihtiyatla değerlendirildiği takdirde hastalığın relatif olarak aktivitesi konusunda değerlidirler, ayrıca çoğu bilim adamı tedavinin başarısını değerlendirmek veya tedavinin değiştirilmesi veya durdurulması için tekrar tekrar karaciğer biyopsisi yapılmasını önermemektedirler. Tedavi en az 12-18 ay devam edilmelidir. Tedavinin azaltılıp kesilmesinden sonra histoloji hafif derecede kronik hepatite gerilese bile relaps oranı en az %50'dir, çoğu hasta idame dozunda sürekli tedaviye ihtiyaç duyar. Prednizonun kesilmesinden sonra azathiopürinin devam edilmesi, relaps sıklığını azaltmaktadır.

Tıbbi tedavi yetersiz kalırsa, kronik hepatit hali siroza ilerlerse, karaciğer dekompozasyonuna bağlı hayati bir komplikasyon gelişirse, karaciğer nakli tek seçenek olur. Yeni karaciğerde otoimmün hepatitin tekrarlama oranı ise nadirdir.

Ayırıcı Tanı

Kronik hepatitin erken döneminde tipik akut viral hepatite benzerlik gösterebilir. Histolojik değerlendirme olmadan klinik veya biyokimyasal kriterlere göre kronik hepatitin ciddi formunu hafif şekilden ayırmak mümkün değildir. Adelozan dönemde Wilson hastalığı Kayser-Fleischer halkası daha oluşmadan, nörolojik bulguları henüz gelişmeden kronik hepatit özellikleriyle ortaya çıkabilir; bu yaş grubunda serum seruloplazmin, serum ve idrar bakır seviyesi ile karaciğer bakır düzeyi ölçümü doğru tanı konulmasını sağlar. Postnekrotik veya kriptojenik siroz ile Primer bilier siroz otoimmün hepatitle ortak klinik özellikler taşır, biyokimyasal, serolojik, histolojik değerlendirmelerle otoimmün hepatitten ayırt edilebilir. Tabii ki özellikle otoimmün hastalığı olanlarda viral antikörlerde varsa veya viral hastalıkta otoantikörler da bulunuyorsa otoimmün hepatitle (idiopatik) ile kronik viral hepatit ayrımı zorlaşır. Son olarak artrit, deri vaskülit veya plerözi gibi ekstrahepatik bulguların dolaşan

antikorlarla beraberliğinde romatoid artrit, SLE gibi bir romatolojik hastalıkla karışabilir. Progresif nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal göstergelerinin varlığı kronik hepatiti bu ciddi karaciğer hastalıklarının eşlik etmediği durumlardan ayırt edebilir.

ALKOLİK KC HASTALIĞI

Batı dünyasında karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden birisi kronik olarak ve aşırı miktarda alkol alımıdır. Klasik olarak, alkole bağlı karaciğer hasarlanmasının üç majör tipi mevcuttur: (1) yağlı karaciğer (2) alkolik hepatit ve (3) siroz. Siroz da vurgulanması ve üzerinde durulması gereken önemli bir nokta, kendi başına yaptığı pür bir karaciğer hasarının nadir olarak bulunduğudır. Uzun süreli ve fazla miktarda alkol alımı olan içicilerin %90'ından fazlasında yağlı karaciğer gelişimi mevcuttur. Alkol alımı olan içicilerin çok az bir yüzdesinde, siroz için öncül olduğu düşünülen, alkolik hepatite ilerleme göstermektedir. Alkol her ne kadar direk bir hepatotoksin olarak düşünülüyorsa da, alkoliklerin yalnızca % 10 ile %20 kadarında alkolik hepatit gelişimi olmaktadır. Bu aşık olan paradoksun açıklaması henüz yapılabilmemiş değildir ve cinsiyet ve kalıtım gibi kompleks faktörlerin olaya katıldığı düşünülmektedir.(8-10)

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Alkol alımının süresi ve miktarı, alkolik karaciğer hastalığının gelişiminde katkısı olduğu düşünülen en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. İçilen içkinin tipi ve içki içme şeklinin alkolik karaciğer hasarı gelişimindeki rolü çok belirgin değildir. Karaciğer hasarının karaciğer yağlanmasından daha sonraki aşamalara ilerleme göstermesi, henüz tam olarak tanımlanamamış olan ilave risk faktörlerinin varlığına gereksinim duyuyor görünmektedir. Kadınlar alkolik karaciğer hasarı gelişimi açısından erkeklere göre daha yatkın durumdadırlar; oldukça daha az miktarda alkol tüketimi ile daha ileri karaciğer hasarı gelişimi olmaktadır. Genel olarak, karaciğer hastalığı gelişimi için gerekli olan süre direk olarak tüketilen alkol miktarı ile ilişkilidir. Tüketilen alkol miktarının tahmininde yararlı olması açısından bir bira, dört ons (120cc) şarap, veya bir ons (30 cc) %80 spirit'in (damıtılarak elde edilen içki) tamamının yaklaşık olarak 12 gram alkol içerdiği bilinmelidir. Şiddetli alkolik karaciğer hastalığı gelişimi için tüketilmesi gereken alkol miktarının eşik değeri, erkekler için 10 yılda günlük 60 ile 80 gr'dan fazla tüketim iken, kadınlarda aynı oranda hasar gelişmesi için tüketilmesi gereken miktar aynı süre için 20 ile 40 kadardır. Alkolün gastrik ve hepatik metabolizmasında olan cinsiyet-bağımlı farklılıkların, az anlaşılması olan

hormonal faktörlere ilave olarak, alkolün indüklediği karaciğer hasarına kadınların artmış olan yatkınlığına katkıda bulunuyor olması muhtemeldir. Sosyal, nutrisyonel, immünolojik ve konakçı faktörleri patojenik işlevlerde rol almaktadırlar. (9)

Miktar Erkeklerde, 40-80 g/gün etanol yağlı karaciğer; 80-160 g/gün

10-20 yıl hepatit veya siroz yapar. Alkoliklerin sadece % 15 alkolik karaciğer hastalığına yakalanır.

Cinsiyet Kadınlarda günde 20 gramın üstündeki dozlarda karaciğer hastalığına yakalanma riskleri artar.

Hepatit C HCV enfeksiyonu ile birlikte alkolik karaciğer hastalığı hastalığın ilerleme hızında artış, daha kötü histoloji, ve kısa yaşam sürelerine neden olur.

Genetik Alkolik dehidrojenaz, asetaldehit dehidrojenaz ve sitokrom P4502E1 polimorfizminin önemi araştırılmaktadır.

Malnutrisyon Sık görülen bir yanlış algılama. Alkol hepatotoksitesi malnutrisyon gerektirmez. Alkolik hepatiti olan hastaların nutrisyonel gereksinimlerine azami özeni göstermeleri gerekmektedir.

Kronik hepatit C enfeksiyonu (HCV) alkolik karaciğer hastalığının ilerlemesi ve hızlanmasında önemli bir risk faktörüdür. Şiddetli alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda HCV görülmesi, karşılaştırıldıkları alkolik popülasyona oranla beş ile on kat artmıştır. HCV ile birlikte alkolik karaciğer hasarı olan olgularda dekompanze karaciğer hastalığı daha genç yaşta meydana gelir ve toplam yaşam süreleri daha kısadır. Alkol kullanımı ve HCV enfeksiyonuna bağlı örtüşen hasarlanmaların bir sonucu olarak, hastalar karaciğerde artmış demir yükü ve nadiren porfiriya kutanea tarda geliştirebilir.

Alkolik karaciğer hasarının patogenezi hakkındaki bilgilerimiz tam değildir. Alkol direk bir toksin olmasına rağmen, alkol alımı en son hepatotoksik cevaba yol açan bir dizi metabolik cevapların başlamasına neden olmaktadır. Başlıca patogenetik mekanizma olan malnutrisyonun başlangıç konsepti, alkolün hepatosit tarafından metabolize edilmesi protein-aldehit ürünlerinin üretimi, lipet peroksidasyonu, immünolojik olaylar ve sitokinlerin salınımını içine alan birtakım olaylar kaskadını başlatmaktadır şeklindeki günümüz anlayışına ışık tutmuştur. Sitokinlerin üretimi, ateş, lökositoz ve anoreksi gibi alkolik hepatitin sistemik manifestasyonlarından büyük ölçüde sorumludur. Bu kompleks olaylarla stimüle edilmiş olan fibrozisin derecesi, kronik alkol alımı sonrası gelişecek olan karaciğerdeki yapısal bozulmanın yaygınlığını belirlemektedir. (8,9)

PATOLOJİ Karaciğer zararlı uyarıların oluşturduğu hasarlanmaya karşı sınırlı cevap verebilme yeteneğine sahip bir organdır. Artmış alkol alımına, karaciğerin verdiği en erken ve en sık cevap yağlanmadır. Alkol metabolizmasından sorumlu başlıca enzim olan alkol

dehidrojenaz'ın loalize olduğu perivenular hepatositlerde yağ birikiminin yoğunlaştığı görülür. Devam eden alkol alımı tüm hepatik lobülde yağ birikimine ile sonuçlanır. Yaygın yağlı değişiklikler ve makroveziküler yağ depolanması ile hepatosit distorsiyonuna rağmen, alkol alımının kesilmesi hepatik yapının ve karaciğer yağ içeriğinin normale gelmesine neden olur. Alkolik karaciğer yağlanması geleneksel olarak tamamiyle benign bir durum olduğu kabul edilmiştir, ancak non-alkolik steatohepatit spektrumuna benzer şekilde, dev mitokondriya, perivenuler fibrozis, ve makroveziküler yağlanma gibi belirli bazı patolojik özellikler ilerleyici karaciğer hasarı ile ilişkili olabilmektedir.

Yağlı karaciğer ile alkolik hepatit gelişimi arasındaki geçiş net değildir. Alkolik hepatitin belirleyicileri balonlaşma dejenerasyonu, noktasal nekrozlar, polimorfonukleer infiltrasyon, perivenular, perisinusoidal disse aralığında fibrozis ile karakterize olan hepatosit hasarıdır. Mallory cisimcikleri yanakları kırmızılaşmış olan olgularda sıklıkla bulunmalarına rağmen, tanı için spesifik olmadıkları gibi tanının doğrulanması için de gerekli değildirler. Alkolik hepatitin, siroz gelişiminin prekürsörü olduğu düşünölmektedir. Bununla birlikte, yağlı karaciğerde olduğu gibi bu durum da alkol alımının kesilmesiyle potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Biyopsi ile kanıtlanmış alkolik hepatit olgularının %50 sinde siroz bulunur.

KLİNİK ÖZELLİKLER Alkolik karaciğer hastalığı belirgin klinik belirti ve bulgu vermez, ve karakteristik olarak ilgisiz görünen bir nedenden dolayı değerlendirmesi yapılan bireylerde tespit edilmektedir. Daha önceden var olduğu bilinmeyen bir hepatomegali sıklıkla tek klinik bulgudur. Nadir olarak, yağlı karaciğeri olan hastalar, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi, hassas hepatomegali, bulantı ve sarılık ile gelebilmektedir. Non alkolik yağlı karaciğeri alkolikten ayırmak zor olabilir ve bunun için dikkatli bir alkol anamnezi gereklidir. Alkolizm sosyal ve ekonomik sınıf ayırt etmez. Karaciğer hastalığının olduğu her durumda, detaylı ve hassas bir alkol alımı hikayesi elde edilmelidir. Alkolik hepatit çok geniş bir dağılım gösteren klinik özelliklere sahiptir. Ateş, spider nevüs, sarılık ve akut abdomeni taklit eden karın ağrısı spektrumun en uç örneklerdir; fakat hastaların çoğu tamamen asemptomatiktir. Alkolik hepatitin klinik bulgularının tanımlanması etkili ve uygun bir diagnostik ve terapötik stratejinin başlatılmasının temelini oluşturmaktadır.

LABORATUVAR BULGULARI Alkolik yağlı karaciğerli hastalar genelde rutin taramalar esnasında yapılan testler sonucu tespit edilmektedirler. Tipik olan laboratuvar testlerindeki bozukluklar spesifik değildir ve orta derecede aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ile hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve nadiren hiperbilirubinemi içerilmektedir. Alkolik hepatitte ve yağlı karaciğere neden olan diğer durumların aksine, AST ve ALT düzeyleri genellikle iki ile yedi katına kadar yükseklemektedir.

Nadiren 400 IU'nin üzerine çıkar ve AST/ALT oranı >1'dir . Hiperbilirubinemi sık olarak görülür ve genellikle orta derecede alkalen fosfataz yüksekliği ile birliktelik gösterir. Hepatosit sentez işlevlerindeki bozulma daha ciddi bir hastalığa işaret eder. İlerlemiş bir karaciğer hasarlanmasında hipoalbuminemi ve koagulopati sık olarak görülür. Ortalama eritrosit hacmi (OEH) ve ürk asit düzeyleri kronik alkol alımı durumunda sıklıkla yükselmiş olarak bulunurlar. Karbonhidrat-deficient transferrin'in ölçümü (CDT), aşırı alkol alımının belirlenmesinde, Gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) ve OEH ölçümüne göre daha üstündür. Ultrason karaciğerdeki yağlı infiltrasyonunun tespit edilmesinde ve hepatomegalinin belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Portal ven ultrasonografisinde tersine dönmüş kan akımının, asit, ve intra-abdominal kollaterallerin tespit edilmesi, tam geri dönüşüm potansiyeli düşük olan ciddi bir karaciğer hasarlanmasını gösterir.

PROGNOZ Alkolik hepatiti olan kritik hastalarda kısa dönem mortalite %70'lere ulaşır. Şiddetli alkolik hepatitte koagulopati (protrombin zamanı normalin > 5sn), anemi, serum albumin konsantrasyonu 2.5 mg/dL'nin altında, serum bilirubin düzeyi >8 mg/dL, böbrek yetmezliği ve asit izlenebilir. Hastalarda "Diskriminant faktörü" olarak bilinen $4.6 \times [\text{protrombin zamanı} - \text{kontrol(saniye)}] + \text{serum bilirubin (mg/dL)}$ değeri 32'nin üzerinde ise kötü prognozu gösterir. Asit, varis kanaması, derin ensefalopati veya hepatorenal sendrom olması kötü prognoz göstergesidir. Hasarın patolojik değerlendirmesi prognoz tahmininde yararlı olabilir. Karaciğer biyopsisi tanıyı desteklemek, olası geri dönüşü olan karaciğer hastalığının belirlenmesi veya tedavi kararı için gerektiğinde yapılabilir. (9,10)

Alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde alkolden kesin olarak uzaklaşmak temel tedavidir. İlk klinik prezentasyon ne olursa olsun histolojik hasarın geri dönüşüm potansiyeli, atmış yaşam oranlarının hepsi alkol alımının tamamen kesilmesine bağlıdır. Alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde alkol tedavisi için konsültasyon veya alkol tedavi merkezlerine hastanın yönlendirilmesi tedavi yaklaşımının parçasıdır. Değerlendirme ve tedavi dönemlerinde beslenme ve psikososyal durum üzerinde dikkatleri yoğunlaştırmak gereklidir. Alkolik hepatitteki patolojik mekanizmalar arasında sitokin salınımı ve immünolojik olaylar ile hasarın kötüleşmesi nedeniyle glukokortikoid kullanımı alkolik hepatit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diskriminan faktörü 32 nin üzerinde olan şiddetli alkolik hepatitlerde prednison 40 mg/g veya prednisolon 32 mg/g 4 hafta uygulanıp somasında doz azaltılarak kesilir. Dışlama kriterleri arasında aktif gastrointestinal kanama, sepsis, böbrek yetmezliği, veya pankreatit sayılabilir. Artmış cerrahi

mortalite ve transplantasyon sonrası yeniden alkol alma riskleri nedeniyle acil karaciğer transplantasyonu için aday değildirler. Hastaların karaciğer transplantasyonu için aday olup olmadıkları belirli bir süre alkol kesilmesine göre yeniden değerlendirilmelidir. (9,10)

Karaciğer Sirozu Tanım

Karaciğer (KC) yapısının yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır.(12)

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

Karaciğer Sirozu önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Batı ve Kuzey Amerikada çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması iken dünyanın diğer birçok bölgesinde ise önemli bir toplum sağlığı problemi olan viral hepatitlerdir. HBV ve HCV'ye bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeni ile ülkemizde de karaciğer sirozu önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır. (11,12)

Prevelans

Kronik viral hepatitlerin sebep olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevelans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevelans oranları ise şöyledir; alkolik siroz; 3000/1 0⁶ (Fransada), alfa-antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/1 0⁶ (İskandinavada), hemokromatozise bağlı siroz;1000/10⁶ kriptojenik siroz; 700/10⁶, Primer biliyer siroz; 90/10⁶, Wilson hastalığı;5/10⁶ dır.

Etyoloji

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup alkolik ve biliyer hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır.(10,11)

Sirozun Sınıflaması

A-MORFOLOJİK 1-Makronodüler 2-Mikronodüler 3-Karışık (miks)

B-FONKSİYONEL 1-Aktif 2-İnaktif

C-KLİNİK EVREYE GÖRE 1-Kompanze 2-Dekompanze

D-ETYOLOJİK

A-Nedeni Kamtlanmış Olanlar

1-Kronik hepatitler

a.viral hepatitler (B, C, D) b.Otoimmün hepatitler

2-Alkol

3-Biliyer hastalıklar

a- Primer biliyer siroz

b- Primer sklerozan kolanjit

c- Sekonder biliyer siroz

4-Kalıtsal metabolik hastalıklar

a-Hemokromatozis

b-Wilson Hastalığı

c-Alfa-1 antitripsin eksikliği

d- Kistik fibrozis

e- Glikojen depo hastalıkları

f-Galaktozemi

g-Herediter tirozinemi

h-Herediter Fruktöz İntoleransı

j-Herediter hemorajik telenjektazi

k-Abetalipoproteinemi

l-Porfirya

i-Byler's hastalığı

5-ilaç ve toksinler

6-A-Venöz çıkış obstrüksiyonu

a- Budd-Chiari Sendromu

b-Venooklüzif hastalık

B-Kalp yetmezliği

a-Kronik sağ kalp yetmezliği

b- Triküspit yetmezliği

7-intestinal by-pass cerrahisi

a- Jejunioileal by-pass

b- Gastroplasti

8- Diğer sebepler

a- Sifiliz

b-Sarkoidoz

B-KANITLANMAMIŞ NEDENLER

- 1-Viral hepatit G
- 2-Şistozomiazis
- 3-Mikotoksinler
- 4-Malnutrisyon
- 5-Obesite
- 6-D.Mellitus

C-Nedeni Bilinmeyenler

- 1-Kriptojenik (idyopatik)
- 2-Indian çocukluk sirozu

Patoloji

Morfolojik özellikler: Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşü ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir; 1-

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm 'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2- Mikronodüler siroz: 1 cm' den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

3- Karışık siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer; makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

Histolojik özellikler: Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ doku sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapısı ve dolaşımın bozulmasıdır. Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır. Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma iltihabi exuda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzülmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür. Ara safhalarda ise daha çok sağ lop küçülürken sol ve kaudat lop büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile düzensiz bir şekil alır, (12)

Klinik Bulgular

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder,

geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Siroz oluştuktan sonra, geç safhalarda etyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu birbirinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi telkin eder. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

Semptomlar: Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans (erkeklerde), killarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkek), menstruasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobilyaya bağlı olabilir.(10-12)

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık % 70'inde non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans non-alkolik sirozlu lara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliğindedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparanü vardır.

Karaciğer Sirozunda Semptomlar

- 1, Sebebi belli olmayan hafif ateş
- 2, Bulantı ve kusma
- 3, Ödem
3. Spontan burun veya diş eti kanaması
- 4, ekimozlar
5. iştahsızlık
- 6, Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük
- 7, Libido azalması - impotans (Erkeklerde)
- 8, Killarda azalma ve dağılımında bozukluk
- 9, Memelerde büyüme (Jinekomasti) (Erkeklerde)

10, Cinsel davranış değişiklikleri ve libido da azalma (Kadın)

11, Kaşıntı

12, Kas krampları

13, Dispne-takipne

14, Kilo kaybı veya kilo artışı

Fizik bulgular: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adale atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti (memelerde büyüme), siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Karaciğer Sirozunda Fizik Bulgular

1. Dudak çevresinde çatlak
2. Dilde atrofi
3. Solukluk
4. ikter
5. Parotis büyüklüğü
6. Temporal atrofi
7. Ekstremitelerde adale atrofisi
8. Spider anjioma
9. Palmar eritem
10. Tenar ve hipotenar atrofi
11. Beyaz tırnak
12. Dupuytren kontraktürü
13. Çomak parmak
14. Testislerde küçülme
15. Erkeklerde jinekomasti
16. Siyanoz
17. Asit
18. Ödem
19. Pigmentasyon
20. Hipotansiyon
21. Splenomegali

Karaciğer Sirozunda Fizyopatolojisine Göre Klinik Bulgular

A- Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar

- 1- Sarılık
- 2- Hormonal bozukluklar
 - a- Genital organlarda atrofi
 - b- Feminizasyon
 - c- Hipogonadizm
- 3- Deri değişiklikleri a- Palmar eritem b- Spider anjioma
- 4- Protein metabolizma bozuklukları
 - a- Adale atrofisi
 - b- Tenar ve hipotenar atrofi
 - c- Asit ve ödem
- 5- Hematolojik bozukluklar
 - a- Anemi-solukluk b- Kanama diatezi: Burun, dişeti kanaması vs.
- 6- Arteriyel hipotansiyon

B- Portal hipertansiyona bağlı olanlar

- 1- Asit ve ödem
- 2- Splenomegali
- 3- Özofagus varisi ve kollateral dolaşım
- 4- Pulmoner bozukluklar: Siyanoz, dispne, çomak parmak

Tanı Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle olası sebepleri tespit etme, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir. (10)

Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatoselüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar olarak basitçe protrombin zamanının da (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan Albümin azalmıştır ve karaciğer dışı RES'de yapılan gama globulinler artmıştır. Ve normalde

yaklaşık 1 olan Albumin/ globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de Albümin düşük ve gama globulin yüksek bulunur (geniş tabanlı bir poliklonal gamopati örneği). Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir. Viral hepatit işaretleyicileri, serum bakır, seroluplazmin, ferritin, otoantikorlar gibi spesifik etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. İdrar muayenesinde ürobilinojen miktarının arttığı saptanır. Bazı özel durumlarda ve karaciğer nakli öncesi karaciğer rezervini gösteren testler; Galaktoz eliminasyon testi, Aminoprin solunum testi yapılmasına gerek olabilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi; her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ, sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lop açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterogenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, USG de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanı: Karaciğer biyopsi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsi perkütan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir. (10)

Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanze sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım % 7 ile % 10 arasındadır. Kompanze sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı yılda yaklaşık % 10 civarındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child- Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo 1 Modifiye "Child-Pugh" 1 Sınıflaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati i	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(gr/dL)	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	> 50	1
	40-50	2
	< 40	3

Grup A =5-6 puan; Grup B =7-9 puan; Grup C = 10-15 puan

(*) Primer bilier sirozda bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dL (1 puan), 4-10 mg/dL (2 puan), > .10 mcı/dl (3 puan).

Komplikasyonlar

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyon bağlı olarak gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı kanamalar), asit ve spontan asit enfeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri), hepatik ensefalopati (hepatik koma), hepaselüler karsinoma, karaciğer yetmezliği, hepatorenal sendrom, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar (Diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), kardiyak komplikasyonlar (Hiperkinetik dolaşım, arteriyel hipotansiyon) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları)

- 1-Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
- 2- Asit ve spontan asit enfeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
- 3- Hepatik ensefalopati
- 4- Hepatoselüler karsinoma
- 5- Karaciğer yetmezliği
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hiperplenizm

9- Enfeksiyonlar

10-Hematolojik bozukluklar

11-Endokrin bozukluklar

12-Gastrointestinal komplikasyonlar

Tedavi

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeblere bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reinfeksiyonu önlemektir. Yapılacak en akıllıca tedavi siroz oluşmadan önceki evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır (9,10).

Tedavi prensipleri: Günümüzde genel olarak karaciğer sirozunun irreversibl bir durum olduğuna inanılmaktadır. Ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletebilir. Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatosellüler yetersizliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararının verilmesi hayati öneme sahiptir.

Kompanse dönemde yeterli ve çeşitli gıdaları içeren bir diyetin alınması ve alkol alımından kaçınılması gereklidir. Vücut ağırlığının kilogramı başına 1 gr protein almak yeterlidir. Tereyağı, diğer yağlar, yumurta, kahve, çukulatanın alınmasının herhangi bir yararı yoktur. Kompanse stabil sirotik hastanın dietine dallı zincirli aminoasitlerin eklenmesi gerekli değildir. Şiddetli malnütrisyonu olan hastalarda standart dietin dallı zincirli aminoasitler ile desteklenmesi önemlidir. Eğer ödem ve asit ile hepatosellüler yetmezlik bulguları ortaya çıkar ise tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopatinin ortaya çıktığı zamanlarda protein alımının azaltılmasını gerektirir. Laktüloz tedavisi ve oral antibiyotik tedavisi uygulanır. Portal hipertansiyon ise spesifik tedavi yöntemleri ile tedavi edilir.(8-10)

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirtecinin tanımı

Tümör belirteci kanda, vücut sıvılarında veya dokularda artmış miktarlarda bulunarak bir kanser tipinin varlığını düşündürebilecek bir maddedir. Tümör belirteçleri hücrelerde, dokularda veya vücut sıvılarında bulunurlar. Kanserin varlığını belirtmek üzere nitel veya nicel olarak kimyasal, immünolojik ve moleküler biyolojik yöntemler ile ölçülürler. (13)

Morfolojik olarak kanser dokusu normal erişkin farklılaşımından çok fetal dokuya benzemektedir. Tümörler farklılaşımına göre iyi farklılaşmış,zayıf farklılaşmış veya anaplastik olarak derecelendirilirler. Tümör belirteçleri tümör farklılaşım durumunun biyokimyasal veya immünolojik karşılığıdır. Genel olarak tümör belirteçleri embriyolojik olarak bağlantılı dokuların maddeleri yeniden eksprese etmesini gösterir .(13,14)

İdeal bir tümör belirteci hem belirlenen kanser türü için özgül, hem de küçük tümörlerin erken tanısı ve taraması için yetecek kadar duyarlı olmalıdır.

Tarihsel Gelişim

İlk tümör belirteçi çoğunlukla plazma hücreli kanser olan multipl myeloma varlığını bildiren, Bence-Jones proteiniydi. 1928 yılından 1963 yılına kadar hormonlar, enzimler, izoenzimler ve proteinler tümör belirteç olarak gösterildi. Bazen bu belirteçler belirli tümörlerin tanısı için faydalı olduysa da, 1963 yılında a-fetoprotein (AFP) ve 1965 yılında karsinoembriyjenik antijen (CEA)'ın bulunmasına kadar tümör belirteçlerinin kanser hastalarının izlemindeki genel kullanıma başlanamadı.(15)

Bu belirteçlerin hem fetal gelişim sırasında, hem de tümörler tarafından üretilmesi onkogelişimsel belirteçler ve onkofetal antijenler terimlerinin kullanılmasına yol açtı. 1975 yılında monoklonal antikorların immunoassay kullanımı için geliştirilmesi pek çok onkofetal antijenin ve tümör hücre dizilerinden köken alan antijenlerin bulunmasına yol açtı. Örnekler arasında CA 125, CA 15-3 ve CA 27.29 gibi karbonhidrat antijenleri yer almaktadır.

Son olarak moleküler genetik alanındaki gelişmeler (nükleik asit problemleri.ve monoklonal antikorların kullanımı) onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin bulunmasına yol açtı. Bunların bazılarının yararlı tümör belirteçleri olduğu kanıtlandı. Bunlara örnek olarak *ras* onkogeni, *c-erb B-2* ve *p53* sayılabilir. (14,15)

Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı

Genellikle tümör belirteçleri tanı, prognoz ve tedavinin izlenimi ile tedavi için hedefin yerinin belirlenmesinde kullanılır. İdeal olarak bir tümör belirteç tümör tarafından

oluşturulmalı ve vücut sıvılarında saptanabilir olmalıdır. Bu nedenle tümör belirteçleri genel popülasyondaki asemptomatik bireylerin bulunmasını sağlayacak kanser taramaları için kullanılabilir. Tümör belirteçlerinin çoğu normal, benign ve kanserli dokularda mevcuttur ve kanser taraması için özgüllükleri yeterli değildir. Ancak, belli popülasyonda kanser sıklığı yüksek ise tarama maliyet açısından uygundur. Buna örnek olarak Çin ve Alaska'da AFP kullanılarak hepatoselüler karsinom taraması verilebilir. Prostat-spesifik antijen (PSA) dijital rektal muayene ile birlikte prostat kanserinin erken dönemde saptanmasında kullanılır.(16)

Kanserin klinik sınıflandırılması belirtecin miktarlandırılması ile sağlanabilir. Çünkü belirtecin serum düzeyi vücuttaki kanserli hücre sayısını yansıtmaktadır (bu tümör yükü olarak da bilinir). Tanı anındaki belirteç düzeyi hem hastalığın ilerlemesinde, hem de hasta sağ kalımında prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır(14,15).

Kanser rekürrensünün saptanması, erken tedavi veya tedavide değişiklik yapılmasına fırsat verir(16).

Tümör Belirteçlerinin Değerlendirme Yöntemleri

Tümör belirteçlerinin kullanılabilirliğini değerlendirmek için referans değerleri belirlenmeli, öngörü değerleri hesaplanmalı, belirteç değerlerinin dağılımı incelenmeli ve hastalık ile mücadeledeki rolü tanımlanmalıdır. Bunlara ek olarak, DNA çipleri gibi tümör belirteçleri ölçüm yöntemlerini daha iyiye götürecek yeni teknolojiler geliştirilmektedir.(15,16)

Referans değerler

Tümör belirteçlerinin referans değerleri tercihen yaş ve cinsiyet açısından uyumlu bireylerden oluşturulmuş sağlıklı bir popülasyondan elde edilir. Referans değerlerinin belirlenmesi büyük bir sağlıklı popülasyona (n >20) ihtiyaç duyan zaman alıcı bir işlemdir. En sık kullanılan yöntem Gaussian (normal) dağılım gösteren bir popülasyonda ortalama ± 2 standart sapmanın (S D) kullanıldığı istatistiksel analizdir. Gaussian olmayan dağılımda persentil yöntemi olasılıkla en basit yaklaşımdır.

Bu şekilde sağlıklı bireyler kullanılarak belirlenen referans değerleri fizyolojik olarak iyi tanımlanmış konsantrasyonları olan analitlere uygulanabilir. Tümör belirteçlerinin kanser tanı ve tedavisinde kullanımı gibi daha özel uygulamalarda sağlıklı popülasyonun üst sınırı yerine karar verdirici düzeyin kullanımı daha uygundur. Karar verdirici düzey öngörü değeri modeli (Prediktif değer modeli) ile belirlenebilir .(13,15,16)

SPESİFİK TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Daha önce açıklandığı gibi tümör belirteçleri enzimleri, hormonları, onkofetal antijenleri, proteinleri, reseptörleri veya genleri kapsar.

Enzimler

Birkaç istisna dışında enzim ve izoenzimlerdeki bir artış bir kanser tipini veya belirli bir organ tutulumunu tanımlayacak kadar duyarlı ve özgül değildir. PSA bir istisnadır. Az miktarda proteaz aktivitesine sahip olan PSA, kallikrein ailesi ile amino asit dizilim homolojisi gösteren bir serin proteazdır. Diğer dokulardan değil, normal, benin, hiperplastik ve kanseröz prostat bezinden eksprese edilir. PSA'nın prostat kanserinde belirteç olarak uygulanımından önce tümör enzimlerinin kanser belirteci olarak kullanım popülariteleri kaybolmuştu. Enzimlerin tarihsel olarak tümör belirteç olarak kullanımı onkofetal antijenlerin bulunması ve monoklonal antikorların ortaya çıkışından önceydi. Enzimlerin belirteç olarak anormallikleri fetal formlarının (izoenzim) ekspresyonu veya ektopik üretimleri şeklindedir. (13)

Enzimlerin izoenzimleri veya çoklu formları bazen ek bir organ özgüllüğü sağlayabilir. Geleneksel olarak enzimlerin aktiviteleri ölçülür. Antikor tekniklerinin kullanıma girmesi ile PSA gibi bazı enzimlerin enzimatik aktiviteleri yerine protein antijenleri ölçülmeye başlanmıştır.

Alkalen fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP) özellikle karaciğer, kemik ve plasentada bol olmak üzere, pratikte, vücuttaki tüm dokularda rastlanan bir enzimdir. Normal erişkin serumlarındaki ALP primer olarak karaciğer veya biliyer sistemden kaynaklanır. Primer veya sekonder karaciğer kanseri olgularında yüksek ALP düzeyleri mevcuttur. Düzeyleri kemik veya karaciğeri tutan metastatik kanserlerin değerlendirilmesinde faydalı olabilir. En yüksek düzeylere prostat kanserli olgulardaki kemik metastazı gibi osteoblastik lezyonların izlendiği bireylerde rastlanır. Meme kanserli olguların kemik metastazı gibi osteolitik lezyonlarda minimal artışlar görülür. Karaciğer metastazında serum ALP düzeyleri diğer karaciğer testlerine oranla, karaciğerin katkısıyla daha iyi korelasyon gösterir.(13-15) Artmış ALP düzeylerinin kaynağını bulmak için 5' nükleotidaz veya glutamiltransferaz gibi diğer karaciğer enzimleri ölçülür. Bazen ALP izoenzimlerinin saptanması ek bir özgüllük sağlayabilir. Karaciğer izoenzimi kemik izoenzimine göre daha termostabildir.

Hepatik infiltrasyon ile komplike olmuş lösemi, sarkom ve lenfoma gibi diğer malignensilerde de ALP değerlerinde yükselme görülebilir. Trofoblastlar tarafından sentezlenen plasental alkalen fosfataz (P ALP), gebe kadınların serumlarında artar. PALP ilk olarak Regan izoenzimi olarak 1968 yılında Fishman tarafından tanımlanmış olup, AFP ve CEA ile birlikte ilk onkogenişimsel belirteçlerden biri olarak bilinmek-

tedir. Over, akciğer, trofoblastik ve gastrointestinal kanserler, seminoma ve Hodgkin hastalığı gibi bir dizi malignenside yükselir.(3,13)

Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz (CK) kreatin'in adenozin trifosfat (ATP) ile fosforulasyonunu katalizlerek, 2 alt ünitesi - M (kas) ve B (beyin) olan bir dimerdir. (BB), CK-2 (MB) ve CK-3 olarak 3 izoenzimi bulunur. CK-1 beyin; prostat bezi, gastrointestinal sistem, akciğer, mesane, uterus ve plasentada bulunur. Kardiyak kas en yüksek CK-2 konsantrasyonuna sahiptir (-%20). CK-3 iskelet ve kalp kasında bulunur. CK- 1 düzeylerinin prostat kanserli ve küçük hücreli akciğer kanserli bireylerde arttığı gösterilmiştir. Meme, kolon, over ve mide gibi diğer malignensilerde de artsa da, CK l'in tümör belirteci olarak klinik yararlılığı ileri araştırmalar gerektirmektedir. (13)

Laktat Dehidrogenaz

Glikolitik yolun bir enzimi olan laktat dehidrogenaz (LDH) hücre hasarının sonucunda salınır. Malignensi olgularında LDH artışı özgül değildir. Karaciğer; non-Hodgkin lenfoma; akut lösemi; nonseminomatöz germ-hücreli testiküler kanser; seminoma, nöroblastoma ve meme, kolon, mide ve akciğer kanseri gibi diğer karsinomlarda arttığı gösterilmiştir. Solid tümörlerde serum LDH seviyesinin tümör kitlesi ile korele olduğu gösterilmiş olup hastalığın ilerlemesi için prognostik bir belirteç görevini de görür. Tedavinin izlenimindeki rolü kısıtlıdır. İzoenzimlerin organ tutulumu için sınırdaki özgüllükleri mevcuttur. Örneğin LDH-5 izoenziminin artışı karaciğer metastazı ile bağlantılıdır. Beyin omurilik sıvısında LDH-5 artışı santral sinir sistemi metastazının erken bir belirteci olabilir. (2,3,15)

Nöron-Spesifik Enolaz

Enolaz, fosfopiruvat hidrataz olarak da bilinen glikolitik enzimdir. Nöron-spesifik enolaz (NSE) enolazın nöronal dokular ile yaygın nöroendokrin sistem ve amin öncüllerini kullanan ve dekarboksilasyonunu (APDD) yapan dokularda bulunan bir şeklidir. NSE; küçük hücreli akciğer karsinomu (SCLC), nöroblastom, feokromositoma, karsinoid, tiroid medüller karsinomu, melonoma ve pankreatik endokrin tümörler gibi nöroendokrin kaynaklı tümörler ile bağlantılıdır (12).

Prostatik Asit Fosfataz

Asit fosfatazlar, fosfat esterlerini pH 7.0 altındaki optimum pH'larda hidroliz eden bir grup enzimdir. Sekretuar epitel hücrelerinin lizozimlerinde bulunur. Asit fosfataz primer olarak prostat bezi tarafından üretilse de (prostatik asit fosfataz veya P AP) eritrosit, trombosit, lökosit, kemik iliği, kemik, karaciğer, dalak, böbrek ve barsak

dokularında da mevcuttur. Önceleri PAP'ın enzimatik aktivitesi ölçülürken, şimdi RIA ile ölçülmektedir. Osteogenik sarkoma, multiplmyeloma, ye değişik kanserlerin kemik metastazı gibi çeşitli malignite durumlarında serum PAP düzeyleri artar. Benin prostat hiperplazisi (BPH), osteoporoz ve hiperparatiroidizm gibi bazı benign durumlarda da artar. PAP'ın klinik kullanımını yerini PSA'ya bırakmıştır. (2,3)

Prostat Spesifik Antijen

PSA'nın prostat kanserindeki rolü Chan ve Sokoll tarafından derlenmiştir.

PSA, prostat kanseri için çok yararlı bir tümör belirteçidir. Prostat kanserinin tanısında, evrelendirmesinde ve tedavi izleminde kullanılır.

Tedavi izlemi. PSA'nın en önemli klinik yarar prostat kanserinin kesin tedavisinin izleminde kullanımınıdır (15).

Adrenokortikotropik hormon

ACTH, 39 amino asi de sahip, 4.5 kD moleküler ağırlığında ve ön hipofiz bezinin kortikotropik hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. 1928 yılında Brown, küçük hücreli akciğer kanseri olan bir hastada kortizol fazlalığında görülen belirti ve bulguları tanımlamıştır.

Artmış serum ACTH düzeyleri hipofiz veya ektopik kaynaklı olabilir. Yüksek ACTH düzeyi (>200 ngIL) ektopik kaynaklı olabilir. Deksametazon supresyonunun başarısızlığı da ektopik üretim lehinedir. Ektopik ACTH üretiminin yarısı küçük-hücreli akciğer karsinomundan kaynaklanır. Pankreatik, meme, gastrik ve kolon kanserleri ile kronik obstrüktif pulmoner hastalık, mental depresyon, obezite, hipertansiyon, diyabet ve stres gibi benign durumlar da ACTH düzeyinde artışa neden olur. ACTH'nin tedavi izlemindeki rolü henüz net değildir.(13,15)

Kalsitonin

Kalsitonin, molekül ağırlığı 3.4 kD olan 32 amino asitli bir polipeptittir. Bu hormonu tiroidin C hücreleri üretir. Normalde, serum kalsiyum düzeylerindeki artışa yanıt olarak salgılanır. Kemikten kalsiyum salınımını baskılayarak serum kalsiyum düzeyini düşürür. Serum yarı-ömrü 12 dakikadır. Sağlıklı bireylerde düzeyi 0.1 µg/dL'nin altındadır. Artmış düzeyi tiroidin medüller karsinomu ile bağlantılıdır.(14,15)

Koryonik gonadotropin

CG, plasenta tümörleri (trofoblastik tümörler) ve bazı testis tümörleri için yararlı bir tümör belirteçidir. Ayrıca gebelik tanı ve izleminde de kullanılır.

CG'nin moleküler ağırlığı 45 kD'dur. Erkekler ve gebe olmayan kadınlarda üst referans sınırı 5.0 mIL'dir.

CG en fazla trofoblastik hastalığın ilerlemesinde ve tedaviyi izlemede yararlıdır. Artan CG düzeyleri tümör hacmi ile ilişkilidir. (17)

Onkofetal Antijenler

Fetal yaşam sırasında üretilen proteinlerdir. Bu proteinler fetusların serumunda yüksek konsantrasyona sahipken, doğumdan sonra düşük düzeylere iner veya kaybolurlar. Bu proteinler kanserli hastalarda tekrardan belirirler. Onkofetal antijenlerin üretimi hücrelerin malign transformasyonu sonucunda bazı genlerin yeniden aktivasyonunu gösterir. (19)

Alfa-fetoprotein

AFP hepatoselüler ve germ-hücreli (nonseminoma) karsinomların belirteçidir. AFP molekül ağırlığı 70 kD olan bir glikoproteindir. Tek polipeptid zinciri ve %4 karbonhidrat içerir. Embriyonik gelişim sırasında AFP fetal yolk kesesi ve karaciğer tarafından büyük miktarlarda sentezlenir. Fetal dolaşımdaki ana proteinlerden biridir fakat maksimum konsantrasyonu albuminin yaklaşık %10'udur. AFP genetik ve yapısal olarak albumin ile yakın ilişkilidir ve amino asit dizilimlerinde yüksek miktarda homoloji vardır. AFP'nin modüler varyantları karaciğer ve yolk kesesi tipi olmak üzere ikiye ayrılır ve karbonhidrat içerikleri ile birbirlerinde fark taşırlar. Benign karaciğer hastalıklarında oluşturulan AFP'lerin aksine tümör kaynaklı AFP'lerin hem karaciğer, hem de yolk kesesi tipinde bulunan fukozile N-asetil glukoz'a LCA bağlanır.(3,15,17)

Sağlıklı erişkinlerde, serum AFP düzeyi 10 ug/L'nin altındadır. Gebelik sırasında matenal AFP düzeyleri gestasyonun 12. haftasından başlayarak giderek artar ve 3.trimester'de yaklaşık 300 ug/L'lik tepe noktasına ulaşır. Fetal AFP değerleri 14. haftada 2 g/L düzeylerine ulaşır daha sonra azalarak termde 70 ug/L'ye iner. Gebeliğin yanısıra hepatit ve siroz gibi kanseröz olmayan karaciğer hastalıklarında da serum AFP düzeyleri artar. Bu hastalıkları olanların yaklaşık %9.5'inde AFP düzeyleri 200 ug/L'nin altındadır. (17)

Gebe kadınların dışında, 1000 ug/L'yi aşan AFP değerleri kanser göstergesidir. Bu değerlerde hepatoselüler karsinomların yaklaşık yarısı saptanabilir. Ancak, serum AFP düzeyleri tümör boyutu ile ilişkili olduğu için, hepatoselüler karsinomu, erken aşamalarda tümör çıkartabilecek kadar küçükken (5cm), saptanılması daha faydalıdır. Küçük tümörlerin saptanması için AFP eşik değeri 200 veya 1000 ug/L'den daha düşük düzeylere indirilmelidir. Önerilen eşik değeri 10-20 ug/L iken, bu değerlere hepatit ve sirozun da neden olabileceği unutulmamalıdır. (19)

AFP hepatoselüler karsinomlularında prognoz belirleme ve tedavi izleniminde de

kullanılır.AFP düzeyi sağ kalım için prognostik bir belirteçtir. Artmış AFP (> 10 ug/L) ve serum bilirubin (>2 mg/dL) düzeyleri kısa sağ kalım süresi ile bağlantılıdır.

AFP düzeyleri tedavi ye klinik durum değişikliğini izlemede de yardımcıdır. Cerrahi sonrası yüksek AFP değerleri tümör çıkarımının tam olmaması veya metastaz anlamına gelir. Terapi sonrası artan veya düşen AFP düzeyleri programın başarısızlığını veya başarısını belirtebilir. Metastatik tümör varlığı bulunmayan bireylerde AFP düzeylerinde anlamlı artış oluyorsa, metastaz geliştirmiş olabilirler.(18,19,22).

Karsinoembriyonik antijen

CEA kolorektal, gastrointestinal, akciğer ve meme karsinomu belirteçidir. Embriyonik dokularda da bulunan bu antijen karsinoembriyonik antijen olarak adlandırılmıştır. (20)

CEA, birbiri ile bağlantılı geniş bir hücre yüzeyi glikoproteinleri ailesini kapsar. CEA, moleküler ağırlığı 150-300 kD arasında değişen ve %45-55 karbonhidrat bulunduran bir glikoproteindir. (5,12,20)

Sağlıklı popülasyonda CEA'nin üst sınırı sigara içmeyenlerde 3ug/L ve sigara içenlerde 5ug/L'dir. CEA düzeyleri bazı benin durumlarda da artar; bunlar arasında siroz (%45), pulmoner amfizem (%30), rektal polip (%5), benign meme hastalığı (%15) ve ülseratif kolit (%15) sayılabilir. (22)

CEA düzeyleri birçok kanser olgusunda da artar, bunlar arasında kolorektal (%70), akciğer (%45), gastrik (%50), meme (%40), pankreatik (%55), over (%25) ve uterus (%40) karsinomları sayılabilir.

CEA testi klinik evrelemeye yardımcı olarak kullanılabilir. Üst referans değerlerinin 5 ile 10 katı CEA artışı kolon kanseri varlığını kuvvetle düşündürmeli fakat diğer kanserlerle bağlantılı olabileceği de unutulmamalıdır(20,21,22).

Başarılı bir ilk tedavi sonrası CEA düzeyleri düşer. Remisyonda, CEA düzeyleri sabit kalır. Artan CEA düzeyleri hastalığın rekürrensi anlamına gelebilir (22).

Karbonhidrat Belirteçler

Karbonhidrat ilişkili tümör belirteçleri ya tümör hücresi yüzeyindeki antijenlerdir veya tümör hücresi tarafından salınırlar.(11,15) Bu antijenlere karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Bu belirteçler klinik olarak yararlı tümör belirteçlerinin yeni bir jenerasyonudur. Enzimler ve hormonlar gibi doğal olarak salınan belirteçlerden daha özgül olma eğilimindedirler. Karbonhidrat belirteçleri yüksek molekül ağırlıklı münisler veya kan grubu antijenleridir.Karbonhidrat antijeni CA olarak kısaltılır. (23,24)

CA 15-3, CA 549 ve CA 27.29 testleri meme epiteli tarafından üretilen ve yüksek

molekül ağırlıklı bir glikoprotein müsin olan episialin'ı saptarlar. Dolaşımdaki episialin antijeni heterojen bir moleküldür. CA 15-3, CA 549 ve CA 27.29 yöntemleri episialin molekülü yüzeyinde benzer ama ayrı epitoplara tanınmaktadır. Yani bu testlerin sonucunda farklılıklar olabilir ama her üçü de meme kanserini belirteci olarak yararlıdır. (24,25)

Karbohidrat Antijeni-125

CA 125 Over kanser hücreleri yüzeyinde tesbit edilen 200-kD ağırlığında bir glikoproteindir. Üst sınır 33 U/ml'dir . Hastalısız kadınlarda %1 oranında yalancı pozitiflik saptanmıştır. Over kanserli hastalarda pozitiflik %80 civarındadır ve esas olarak over kanserli hastaların tanı ve izleminde kullanılmaktadır (14,27,28).

Over dışında meme kanserinde %12, kolon kanserlerinde %21, akciğer kanserlerinde %32, pankreas kanserlerinde %60, karaciğer kanserlerinde ise %70'e varan oranlarda pozitiflik saptanmaktadır (13,27).

CA 125'in gebelik sırasında, pelvik inflamatuvar hastalıkta ve endometriozisde yükseldiği gösterilmiştir, Benign hastalığı olan kadınlarda pozitiflik oranı %6 civarındadır. CA 125, benign karaciğer hastalıklarında da çok yükselebilmektedir (28). Üst sınır 200 U /mL'ye çıkartıldığında hiçbir normal kişide veya benign hastalıkta pozitiflik söz konusu olmamaktadır. Ancak bu durumda over kanserli hastalarda, sensitivite %62'ye düşmektedir (29).

Sıvılarda özellikle periton sıvısında CA 125 düzeyi bakıldığında serum düzeyine göre daha yüksek seviyeler tesbit edilmektedir. Daha az olmakla beraber plevral sıvıda da CA 125 düzeylerine bakılmıştır. Over tümörlerinde bakılmaya çalışılan plasenta! alkalen fosfataz (PLAP), lipid -associated sialic acid , tissue polypeptide antijen(TPA) ve ferritinin hiçbiri CA 125 kadar popüler olamamıştır. Bunların ancak CA 125 ile kombine edilerek bakılmaları önerilmektedir (7,13).

Karbohidrat Antijeni15-3

CA 15-3 CA 15-3, 300-450 kd ağırlığında bir glikoproteindir. CA15-3'ün üst sınır değeri 25 U/L'dir ve bu değer üstü patolojik kabul edilmektedir (11,13,24).

Evre I-II meme kanserlerinde hastaların sadece %20' sinde anlamlı bir CA 15-3 artışı saptanırken metastatik olanlarda bu oran %90'a çıkmaktadır. Kemik metastazı olan hastalarda daha yüksek değerler kaydedilmektedir .

Benign meme hastalıklarında CA15-3 yüksekliği % 8'dir. CA 15-3'ün hepatitli hastalarda da yükseldiği bildirilmiştir. Bu arada meme kanseri dışındaki kanserlerde

de önemli oranda yükseklikler görülebilmektedir. Sonuçta üst sınır 25 U/L alındığında sensitivite % 31, spesifite % 86 bulunmaktadır (17).

CA 15-3 seviyelerinin tümör kitlesi ve tümörün tedaviye cevabıyla çok iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu yönden cerrahi ve/ veya kemoterapi sonrası ve rekürren hastalığın takibinde mükemmel bir belirleyicidir. CA 15-3 düzeyi artmış hastalarda semptom veya bulgu yoksa bile gizli bir rekürrens düşünölmelidir (24).

CA 19-9

CA 19-9 kolorektal ve pankreas karsinomları için bir belirteçtir. Serumda müsin, yüksek moleköl ağırlıklı (200-1000 kD) glikoprotein kompleksi olarak bulunur. Hem tutucu, hem de sinyal antikoru olarak CA 19-9 antikoru kullanan immünoradyometrik bir yöntem mevcuttur. CA 19-9 düzeyleri pankreatik kanser evreleri ile ilişkilidir. Eşik değeri 37 kU/L olarak kabul edildiğinde, rezeke edilebilir pankreas tümörü olanların %67'si ve rezeke edilemeyen pankreas tümörü olanların %87'si bu değerin üzerinde değerlere sahiptir. Eşik değeri 1000 kU/L yükseltildiğinde, rezeke edilemeyen tümörlerin % 35'i ve rezeke edilebilirlerin sadece % 5'inin CA 19-9 değeri yüksek bulunur. CA 19-9 pankreatik ve kolorektal kanserlerin izleminde yararlıdır. Artmış düzeyleri radyografi ve klinik belirtilerden 1-7 ay önce rekürrensi belirtebilir. Ne yazık ki, pankreas kanserinin etkin bir tedavisi olmadığı için relapsın erken tanısı için yararlı olmayabilir. (17,40)

CA 72-4

CA 72-4 over ve gastrointestinal karsinomlar için bir belirteçtir. CA 72-4 yöntemlerinde eşdeğer 6 kU/L'dir. Sağlıklı bireylerde % 3.5; benign gastrointestinal hastalığı olanlarda %6.7; gastrointestinal karsinomu olanlarda %40; akciğer kanseri olanlarda % 36 ve over kanseri olanlarda % 24 oranında artış gözlenir. Gastrik kanseri olan bireylerin CEA ve CA 72-4 düzeyleri arasında zayıf bir klinik korelasyon vardır. CEA ve CA 72-4 değerleri birbirini tamamlayıcı olabilir. Primer meme karsinomu olan bireylerin yanı sıra gastrik, kolorektal ve over kanseri olan bireylerde seri ölçümler ile plazma klirensi hesaplanmıştır. Tümörün çıkarılmasından sonra 4 kU/L düzeyine inmek için gereken ortalama süre 23.3 gündür. (3)

Proteinler

Pek çok protein tümör belirteci olarak önerilmektedir. Bu grup içinde protein veya hormon olmayan proteinler ile karbonhidrat içeriği yüksek olmayanlar da mevcuttur. Bu belirteçlerin klinik yararlığı için ek araştırmalar gerekir.

İmmünglobulin

Monoklonal immüoglobulin multip myeloma belirteç olarak 100 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Monoklonal paraproteinler myeloma komponentleri, MC, olarak da

bilinmektedir) serum elektroforezinde globulin bölgesinde keskin bantlar olarak belirir. Multipl myeloması olan hasta fazlasında bu elektroforetik şekil görülür. Malign olmayan monoklonal immünglobulinlerin varlığı yaş ile artar ve 75 yaşın üzerinde bireylerin % 5'ine ulaşır. Bu malign olmayan bantlar malign bantlara göre daha düşük konsantrasyondadırlar ve Bence-Jones proteini ile bağlantılı değildirler. Bence-Jones proteini idrarda görülen serbest monoklonal immünglobulin hafif zinciridir. Tanı sırasında, monoklonal immünglobulin düzeyi hastalık ilerlemesi için prognostik bir belirteçtir. Tedavi sırasında idrar Bence-Jones proteinlerinin serum konsantrasyonu tedavinin başarısını yansıtabilir. Düşük düzeyler daha başarılı klinik beklentiler ile bağlantılıdır. (13,15)

NMP 22 (nükleer matriks proteini)

İdrar yollarında tranzisyonel hücreli karsinomu olan hastaların tedavisinde idrar örneklerinde nükleer matriks proteinini, NMP 22, ölçmek için kullanılacak bir enzim immünoassay (EIA) yöntemi FDA tarafından onaylanmıştır. Nükleer matriks proteini nukleus'un iç yapısını oluşturur. DNA replikasyonu ve RNA sentezi gibi çekirdekteki anahtar reaksiyonları düzenlemek ile bağlantılı fonksiyonu vardır(17).

Mesane tümörü-ilişkili antijen

İdrarda mesane tümörü ilişkili ("bladder tumor associated"-BTA) antijen ölçümü için kalitatif bir test geliştirilmiştir. BTA antijenleri, bazal zar proteinleri ile kompleksleşmiş yüksek molekül ağırlıklı polipeptidlerden oluşmuştur. İdrarda BTA varlığı, tümör tarafından invaze edilen bazal zarı, immün cevabı ile bağlantılı olabilir. BTA testi, sistoskopi sonucu pozitif olan hastaların %40'ını tanımlarken, sitoloji %1 ini saptamıştır. Pozitif test daha yüksek oranda rekürrens şüphesini doğrulamaktadır.(16,17)

Reseptörler ve Diğer Belirteçler

Katekolaminler, poliaminler, lipit-ilişkili sialik asit ve reseptörlerin dahil olduğu diğer tümör belirteçleri klinik olarak değişik başarı düzeylerinde kullanılmaktadır. Bu grup içinde reseptörler olasılıkla en başarılı olanlardır.

Östrojen ve progesteron reseptörleri

Östrojen ve progesteron reseptörleri meme kanseri değerlendirmesinde hormonal tedavi belirteci olarak kullanılmaktadır. Reseptörü negatif olan olgulara kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hormon reseptörleri meme kanserinde prognostik faktör olarak da hizmet vermektedir. Tümör popülasyonunda reseptörü

pozitif olan hastalar hormonlar ile tedavi edilmektedir. Bu hastaların sağ kalımı negatif reseptörlülere göre daha uzundur. (13,15)

Genetik Belirteçler

Kanser, hücrelerin kalıtılabilir bir özelliğidir ve genetik değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. Bir hücrenin normal durumundan, önce kanseröz duruma, daha sonrada metastatik yayılım yapacak şekilde transformasyon geçirmesi için çoklu genetik değişikliklerin incelenmesi, kanser riskinin değerlendirilmesi ve taramada geleneksel serum biyokimyasal belirteçlerinin boşluğunu doldurabilir. Kanser gelişiminde 2 sınıf gen etkindir. Onkogenler (hücre aktivasyon genleri ve baskılayıcı genler (hasarlanmış DNA'nın tanınması ve tamiri ile ilgili genler.)(2,3 13)

Onkogenler

Proto-onkogenler tümör virüs genleri ile bağlantılı normal hücre genleridir. Proto-onkogenlerin aktivasyonu kanser ile bağlantılıdır. Bu genler büyüme faktörü sinyalizasyon yolu gibi normal hücre işlevlerinde rol oynayan ürünleri kodlarlar. Onkogenlerdeki ekspresyon fazlalığı anormal hücre büyümesine neden olur ve bu da malignite ile sonuçlanır. Bilinen 40'ın üzerinde onkogenden sadece bir kaç tane belirteci olarak anılmaktadır.

***ras* Genleri**

Ras genleri ilk defa hayvanlarda tümör oluşturan Harvey (*H-ras*) ve Kirsten (*k-ras*) sarkoma virüslerinin tümör oluşturu özelliklerinden sorumlu olarak tanımlanmış ve insan hücrelerindeki hücre eşdeğerlerinin insan tümörleri gelişiminde rol oynayabileceğine yönelik ilk ipuçlarını sağlamışlardır. *Ras* gen ürünleri plazma zarının iç yüzünde yerleşmiş proteinlerdir. Guanin nükleotidlerini bağlarlar ve büyüme faktörlerinden çekirdeğe sinyal ileti yolları ile aktarılan mitojenik sinyalleri düzenleyen moleküler kontrol noktaları ("switches") olarak çalışırlar.(5,11)

Ras proteinleri protein-tirozin kinaz reseptörleri ile bağlantılı olarak aktiflenirler ve bir dizi hücre türünde büyüme faktörü proliferasyonu veya farklılaşması için gereklidirler. *Ras*, serin treonin kinazı olan Rafı aktive ederek kinaz kaskadı boyunca (mitojen ile aktive olan kinazlar) pozitif sinyaller yollarlar. Aktive olan hücreler hücre döngüsünün G1 fazına geçerler. Normal koşullarda, *Ras*/*Raf* tarafından oluşturulan aşırı sinyalizasyon p21'i indükler ve S fazına geçişi bloke eder. Ancak, *ras* bir GTPaz olan ve p21 ekspresyonunu baskılayan *Rho*'yu da aktive ederek hücre döngüsü blokajını kaldırır. Bu aşama karsinogenez için kritik bir aşamadır.

N-ras insanda 1 no'lu kromozom'un kısa kolunda yer alır. Mutasyona uğramış N-

ras geni nöroblastoma ve akut myeloid lösemisi olan bireylerde mevcuttur. Mutasyona uğramış *k ras* ise pankreatik kanserlerde % 95, kolon kanserlerinde % 40, akciğer ve meme kanserlerinde % 30 ve diğer kanserlerde daha düşük oranda mevcuttur. *K-ras* kodundaki nokta mutasyonu ile p21 proteininde kodlanan glisin amino asidi valin'e değişmektedir. Bu mutasyon kanserlerde en sık rastlanan mutasyondur. *K-ras* mutasyonu akciğer adenokarsinomu ve endometriyal karsinamli bireylerde kötü prognoz ve daha kısa hastaliksız sağ kalım süresi ile ilişkilidir(13).

***c-myc* geni**

8. kromozom üzerinde lokalize olan *c-myc* geni avian myelositoma virüsü proto-onkogenidir. DNA'ya bağlanır ve transkripsiyon regülasyonunda görev alır. Gen ürünü olan p62 transforme hücrelerinin çekirdeğinde bulunur ve *cmc* düzeyi hücre bölünme hızı ile ilişkilidir. *c-myc* proteini DNA replikasyonu için temeldir ve mRNA transkripsiyonunu arttırır. *c-myc* geni aktivasyonu B -ve T- hücreli lenfoma, sarkoma ve endoteliyoma ile bağlantılıdır. Akut T-hücreli lösemilerde translokasyon, (8:14) (q24:q11) genin aktivasyonuna neden olur ve genin aktivasyonu kötü prognoz ile bağlantılıdır. Tedavinin başlamasından sonra azalan *c-myc* ekspresyonu iyi yanıtı düşündürür. Primer meme kanserli olguların %70-100'ünde immünohistositokimya ile ölçülen p62 ekspresyon fazlalığı olabilir ve tümör evresi artkça boyanma şiddeti de artar. Akciğer karsinomu ve gliyomalarda amplifikasyon klinik olarak saldırganlıkla ilişkilidir. Serum *c-myc* düzeyleri rekürrensi saptamada kullanılır, fakat kanser ile benign durumlar ayırt edemez. Bunlara ek olarak *c-myc* ekspresyonu adenomatöz polipozis koli geni ile de aktive olabilir.(13,15)

***c-erb B-2, HER-2 / neu* geni**

Nöral tümörlerle ilişkisinden dolayı *c-erb B-2* genine HER-2 / *neu* geni adı da verilir. Ayrıca, bunun gen ürünü olan ve epitel hücrelerde eksprese edilen 185 kD 'lik transmembran protein, epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzer. Meme, over ve gastrointestinal tümörü olan bireylerde *c-erb B-2* amplifikasyonu bulunur. Meme kanserinde tüm sağ kalım prognostik göstergesi olarak kullanıldığında, gen tümör boyutu veya östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu kadar yararlı iken, metastaz ile tutulan lenf nodu sayısı kadar iyi değildir. (13,15)

bcl-2

bcl-2 onkogenin ürünü primer olarak mitokondri ve diğer hücre zarlarında bulunan 239-amino asitli 25-kD ağırlığında bir integral zar proteindir. Bu proteinin apoptozu (programlanmış hücre ölümü) baskıladığı ve özellikle lenfoma ve lösemi

hücrelerinde başta olmak üzere, kanser hücrelerinin sağ kalımına kadar bulunduğu bilinmektedir. *bcl-2* proto-onkogeni, 14: 18 translokasyonu sonucunda *bcl-2* immünglobulin ağır-zincir geninin olduğu foliküler lenfomalarda tanımlanmıştır. *bcl-2* geninin immünoglobulin promotor ile aktivasyonu sonucunda yüksek miktarda *bcl-2* - proteini oluşur.(17)

Normal kolonda, *bcl-2* pozitif hücreler bazal epitel hücrelerinde sınırlıyken, displastik polip ve karsinomalarda pek çok pozitif hücre parabazal ve yüzeysel bölgelerde bulunabilir. Buna ek olarak, *bcl-2'nin* aşırı ekspresyonu epitelyal tümörler ve lenfomada olduğu gibi çeşitli tümörlerin sitotoksik kanser kemoterapisine direnç gelişimi ile bağlantılıdır, Yani, *bcl-2*- gen ürününün saptanması tümör ilerlemesini belirtir. Gelecekte yapılacak çalışmalar kemoterapiye rezistansın öngörüsünde kullanılabilirliğini gösterebilir.(17)

Baskılayıcı genler

Baskılayıcı gen çalışmaları normal hücre durumundan benign ve kanseröz durum ve metastaz gelişimi ile ilgili ipuçları sağlayabilir. Kolon kanseri gelişimi çeşitli mutasyonları içeren çoklu basamakları gerektirmektedir. 5.kromozomdaki bir genin kaybı hücre büyümesinde artışa neden olur. Adenoma erken dönemde DNA sarmalı üzerindeki metil gruplarının kaybı ile bağlantılıdır. Karsinoma 17. kromozom üzerindeki p53 geninin kaybı ile tanınır. Son olarak diğer kromozom kayıpları ile metastaz oluşur. Tümör baskılayıcı genlerin mutasyon saptamada klinik yararlılığı sadece kanserin tanı ve prognozunda değil, ayrıca meme kanseri genleri BRCA 1 ve BRCA 2 ile olduğu gibi mutasyonların germ hücrelerde bulunduğu durumlarda öngörü duyarlılığında da yatmaktadır. (13,17)

Retinoblastoma geni

Retinoblastoma (RB) geni ilk bulunan tümör baskılayıcı genidir. RB, ender görülen bir çocuk tümörü olup, ailesel ve sporadik olarak görülebilir. Knudson'un aileye-özgü RB sıklığı üzerine zekice yaptığı bir analiz 2- başarılı hipotez geliştirmesine yol açmıştır. İlk hipotezde tümörün kalıtsal formunda bir mutasyonun germ hücreleri ve tüm vücut hücrelerinde, diğer mutasyonun ise somatik olarak gelişmekte olan retina hücrelerinden birinde olduğu sonucuna varmıştır. Sporadik formda ise her iki mutasyon somatik olarak gelişmekte olan retinoblastlarda oluşmaktadır ve bu ender rastlanan bir durumdur. (13,15,17)

p53 (TP53) geni

17. kromozomun uzun kolunda bulunan p53 geni özel ilgi çekmektedir. Natif

(yabancıl) veya "wild" p53 tipinin hücre bölünmesini S fazına girişi düzenleyerek kontrol ettiğine inanılmaktadır. Genin delesyonu veya yarışmalı mutant bir proteinin oluşumu bu kontrol edici etkinin kaybına neden olur. Kolon kansinonlarının yaklaşık %75-80'inde p53'ün bir allelinde delesyon ve diğesinde nokta mutasyonu görülür, yani tümörde wild-tip p53 proteini eksprese edilmez. p53 allelik delesyonu adenomalarda çok ender olarak (%10) görülür ve kolon kansinogenezinde p53 inaktivasyonunun göreceli olarak geç bir olay olduğunu düşündürür. Bunlara ek olarak, meme kanserlerinin %70'inde de p53 delesyonu mevcuttur.

Ayrıca, aflatoksine maruz kaldığı için hepatoselüler kansinonun yüksek sıklıkta rastlandığı Afrika ve Asya'da yaşayan bireylerde kod on 249 üzerinde guanin-timin mutasyonları bulunmuştur. Primer kolorektal kanserlerin yaklaşık %70'inde mutant proteinlerin aşırı ekspresyonu saptanmıştır(15,17).

p21 (WAF1 / C/PI) Wild-tip p53 geni *WAF1/CIP1* geni de dahil olmak üzere bir dizi genin transkripsiyonunu aktive etmektedir. Bu genin p21 protein ürünü hücre döngüsünün G1 fazında aktif olan siklin-ilişkili kinazlara bağlanır ve inhibe eder. Böylece p21 apoptozu (programlı hücre ölümünü) inhibe eder. p53, DNA hasarına karşı hücre döngüsünü durdurucu etkisini p21 aracılığı ile yapar. p21'e karşı monoklonal antikorlar mevcuttur ve tümörlerde p21 ekspresyonunun klinik yararlarını belirlemek için kullanılmaktadır. (16)

MATERYALVE METOD

Çalışmamız 13/12/2005 ile 02 /07 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran 64 hasta karaciğer sirozlu, 95 hasta kronik aktif hepatitli ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı birey alındı. Karaciğer sirozu tanısı konulan hastaların 34'ü erkek ve 30'u kadın idi. Yaş ortalamaları 47 ± 13 (19-72 yaş) yıl idi. Kronik aktif hepatitli hastaların 51'i erkek ve 44'i kadın idi. Yaş ortalamaları 39 ± 11 (31-69) yıl idi .

Kontrol grubunun 11'i erkek ve 9'u kadın idi. Yaş ortalamaları 34 ± 16 (22-64 yaş) yıl idi . Başlangıçta bütün hastalara çalışmanın amaç ve şekli izah edildi. Katılan hastaların sözlü ve yazılı izni alındı.

Karaciğer sirozunun tanısı, karaciğer iğne biyopsisi veya biyopsi yapılamayan olgularda klinik ve laboratuvar bulgularıyla konuldu. Kronik aktif hepatit tanısı klinik, laboratuvar ve histolojik bulgularla konuldu. Bu hastaların hiçbirinde kronik karaciğer hastalığı dışında, sonuçları etkileyebilecek habis veya habis olmayan durumların klinik kanıtı yoktu. Kontrol grubu; hepatit B, C ve D belirleyicileri negatif olan, karaciğer fonksiyonları normal ve alkol alımı hikayesi olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Her hastadan ayrıntılı anamnez alındı. Geçirilmiş hepatit , alkol kullanımı, kan transfüzyonu, diş çekimi ve operasyon öyküsü soruldu. Fizik muayeneden sonra gerekli kan ve idrar incelemeleri yapıldı.

Çalışma kapsamına alınan kişilerin tümünden tümör belirleyicilerinin tayini için aç karnına 10mL venöz kan temiz ve kuru bir tüpe alındı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda serum CEA, AFP, CA 19-9, CA 125 seviyeleri ve erkek hastalarda ek olarak PSA seviyeleri çalışıldı. Tümör belirleyicileri Beckman Coulter Acces İmmuno Assay System DXI.800 hormon tetkik cihazı ile yapılmıştır.

Diğer biyokimyasal tetkikler ve AST,ALT,ALP düzeyleri Beckman Coulter Synchron LX 20 adlı cihazda spektrofotometrik yöntem ile bakılmıştır.

Hemoglobin,beyaz küre ve platelet düzeylerine Coulter–Gen S system cihazı ile ve sedimantasyon düzeyine SEDI system cihazı ile yapılmıştır.

Ölçülen serum tümör belirleyicileri için kabul edilen normal değerler; CEA (0-3 ng/mL), AFP (0-9 ng/mL), GIMA CA 19-9 (0-35 U/mL), OMMA CA-125 (0-35 U/mL), PSA (0-4,1 ng/mL) idi.

Serum tümör belirleyici seviyeleri yüksek olan hastalarda malignensi bulunup bulunmadığını saptamak için anamnez,fizik muayene ve gerektiğinde laboratuvar ve radyolojik araştırmalar yapıldı. Sirotik hastalar etyolojilerine göre HBV, HCV ile

oluşan siroz, alkolik siroz ve kriptojenik siroz olarak sınıflandırıldı. Karaciğer sirozu hastalığın klinik evresine göre Child- Pugh kriterlerine göre derecelendirildi(Tablo 1).

Tablo 1 Modifiye "Child-Pugh"

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati i	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve dirençli	3
Bilirubin	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(gr/d L)	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	> 50	1
	40-50	2
	< 40	3

Grup A =5-6 puan; Grup B =7-9 puan; Grup C = 10-15 puan

Primer bilier sirozda bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dL (1 puan), 4-10 mg/dL (2 puan), > .10 mg/dL (3 puan).

İstatistik Çalışmaları

SPSS for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Ortalamalar arasındaki farkların hesaplanmasında Student's t testi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlılık değerlendirilmesinde ANOVA (tek yönlü varyans analizi) ve grup içi değerlendirilmesinde ise Tukey B ve Scheffe testleri kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Bazı parametreler arasında ise Ki-Kare, Fischer'in kesin ki-kare testleri ile Korelasyon-regresyon (Spearman -Kendail) testleri uygulandı.

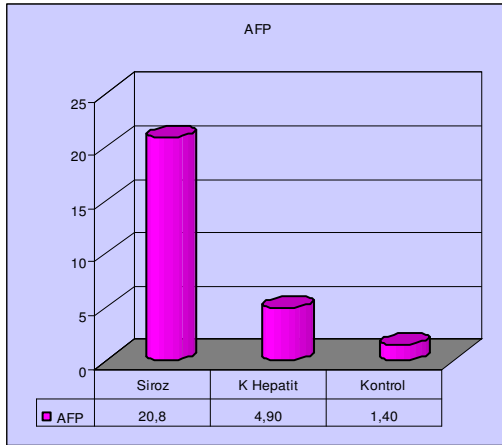
BULGULAR

Tablo 2 . Siroz, kronik aktif hepatit'li ve kontrol olgularda tümör belirleyicilerin ortalama serum seviyeleri

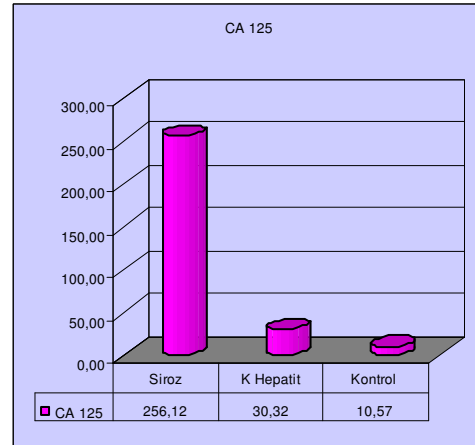
	Sirotik olgular (n=64)	KAH'li olgular (n=95)	Kontrol TB (n=20)
AFP	20.80±9,87 **	4.30±2.20	1.40±0.07
CA 125	256.12±78.16**	30.32±21.38	10.57±3.95
CEA	1.98±1.09*	2;0±1,20	1.22±0.71
PSA	1,90±0.90	1.09±0.40	1.12±0.26
CA19-9	29.20±14.70 **	25.90±7.75**	5.56±0,49

*p<0.01 **p<0.001 TB (Tümör Belirleyicileri)

Sirotik olgularda ortalama serum AFP seviyesi KAH'li hastalar ve kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (p<0.001). KAH'li hastalarla kontrol olguları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).(Tablo 2a)



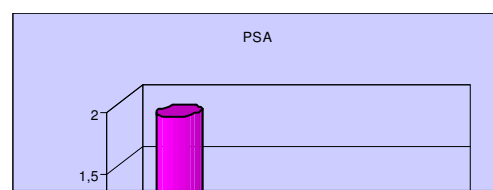
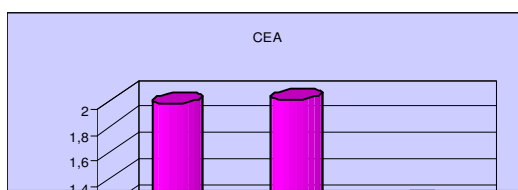
Tablo 2a Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Gruplarının Ortalama AFP Serum Seviyeleri



Tablo 2b Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Gruplarının CA 125 Serum Seviyeleri

Sirotik olgularda ortalama serum CA 125 seviyesi KAH'li hastalar ve kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (herbiri için p<0.001). KAH'li hastalarla kontrol olguları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).(Tablo 2b)

Sirotik olgularda ortalama serum CEA seviyesi kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu.(p<0.01). Bununla beraber sirozlu hastalarla kronik aktif hepatit (KAH)'li hastalar ve KAH'li hastalarla kontrol olguları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).(Tablo 2c)

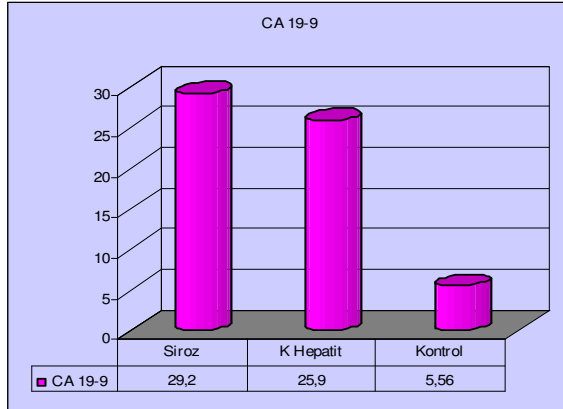


Tablo 2c Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Guruplarının Ortalama CEA Seviyeleri

Tablo 2d Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Guruplarının Ortalama PSA Seviyeleri

Ortalama serum PSA seviyesi sirotik olgularda, KAH'li hastalarda ve kontrol olgularında bakıldı. Bu sonuçlar istatistiki olarak anlamsızdı ($p>0.05$). (Tablo 2d)

Sirotik olgularda ortalama serum CA 19-9 seviyesi KAH'li hastalar ve kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı olacak derecede yüksek bulundu (her biri için $p<0.001$). KAH'li hastalar ile kontrol olguları arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). (Tablo 2e)



Tablo 2e Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Guruplarının Ortalama CA 19.9 Seviyeleri

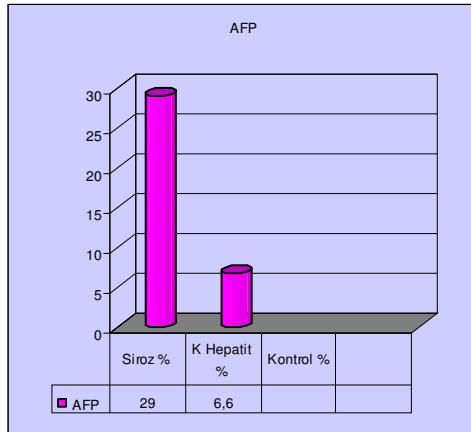
Tablo 3. Siroz, kronik aktif hepatit'li ve kontrol olgularında serum tümör belirleyici konsantrasyonunun normalden yüksek olanların dağılımı

Sirotik olgular KAH'li olgular Kontrol olguları

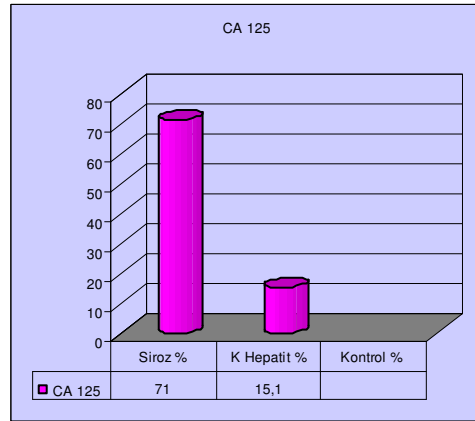
Tümör	(n=64)		(n=95)		(n=20)	
Belirleyiciler	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
AFP	21	29**	7	6.6	-	-
CA125	39	71***	16	15,1	-	-
CEA	7	13*	4	7.1	-	-
PSA	5	7	1	4,9	::	
CA19-9	16	31**	5	11	1	2,6

* p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Serum AFP seviyeleri sirotik olguların 21'inde (%29), KAH'li olguların 7'sinde (%6.6) normalden yüksek bulundu. Kontrol olgularının tümünde serum AFP seviyeleri normal bulundu. Sirozlu olgulardaki bu yükseklik KAH'li olgular ve kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.01), KAH'li olgular ile kontrol olguları arasında ise istatistiki bir anlamlılık saptanmadı (Tablo 3a).



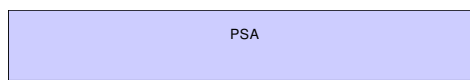
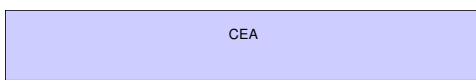
Tablo 3a Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Gruplarının AFP konsantrasyonunun normalden yüksek olan olguların dağılımı



Tablo 3b Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Gruplarının CA 125 konsantrasyonunun normalden yüksek olan olguların dağılımı

Serum CA 125 seviyeleri sirotik olguların 39 unda (%71), KAH'li olguların 16'sında (%15,1) normalden yüksek bulundu. Kontrol olgularının tümünde serum CA 125 seviyeleri normal bulundu. Sirozlu olgulardaki bu yükseklik KAH'li olgular ve kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Kronik aktif hepatitli olgular ile kontrol olguları arasında ise istatistiki bir anlamlılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3b) .

Serum CEA seviyeleri sirotik vakaların 7'sinde (%13), KAH'li olguların ise 4'sinde (%7.1) normalden yüksek bulundu. Kontrol olgularının tümünde serum CEA seviyeleri normal bulundu. Sirozlu vakalardaki bu yükseklik kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Sirozlu vakalarla, KAH'li olgular ve KAH'li



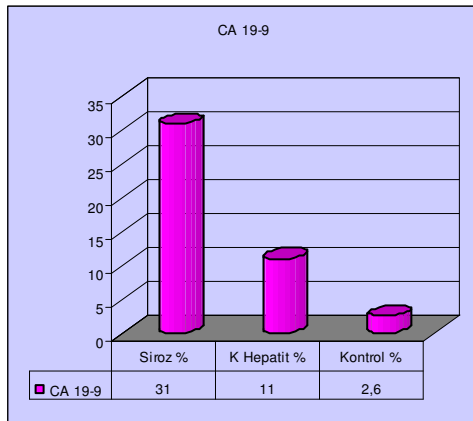
vakalarla kontrol olguları arasında ise istatistiki bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 3c)

Tablo 3c Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Guruplarının CEA konsantrasyonunun normalden yüksek olan olguların dağılımı

Tablo 3d Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Guruplarının PSA konsantrasyonunun normalden yüksek olan olguların dağılımı

Serum PSA seviyeleri sirotik vakaların 5'inde (%7), KAH'li olguların 1'sinde (%4,9) normalden yüksek bulundu. Kontrol vakalarının tümünde serum PSA seviyeleri normal bulundu. Bu sonuçlar arasında istatistiki bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 3d)

Serum CA 19-9 seviyeleri sirotik olguların 16'sında (%31), KAH'li olguların 5'inde (%11) ve kontrol olgularının 1'inde (%2.6) normalden yüksek bulundu. Sirozlu vakalardaki bu yükseklik KAH'li olgular ve kontrol olgularına göre istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). KAH'li vakalar ile kontrol olguları arasında ise istatistiki bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 3e)



Tablo 3e Siroz Kronik Aktif Hepatit ve Kontrol Guruplarının CA 19.9 konsantrasyonunun normalden yüksek olan olguların dağılımı

Tablo 4. KAH'li olgularda etyolojik nedenlere göre tümör belirleyicilerin ortalama serum seviyeleri

TB	HBV(n=49)	HCV(n=40)	Kriptojenik(n=5)
AFP	4.39±2.29	4.76±1.12	4.32±1.29
CA 125	31.10±7,22	43.79±9.98	48.22±9.16

CEA	2.14 ±1.19	2.73±1.81	1.20±0.68
CA19-9	72.27±7,90	30.51±8.17	21.50±10.10
PSA	2,12±0.28	2,01±0.29	1.20±0.23

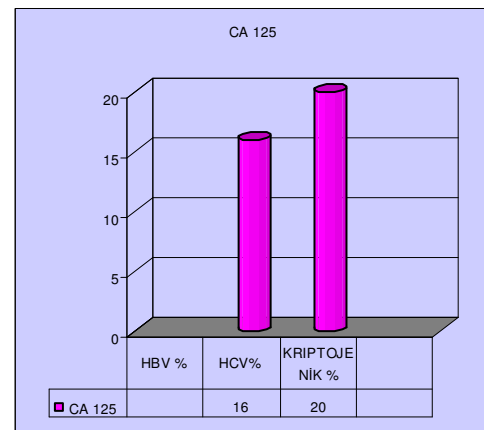
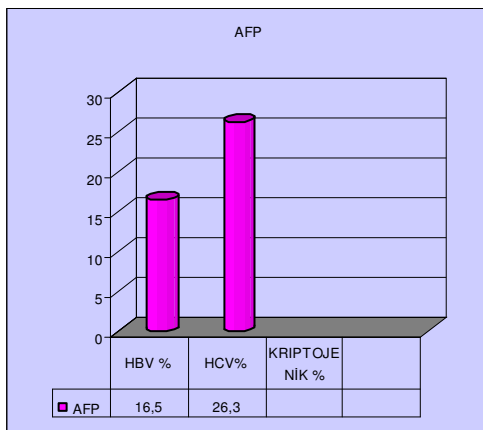
Kronik aktif hepatitin etyolojik nedenlerine göre tümör belirleyicilerinin ortalama serum seviyeleri incelendiğinde hepatit B virüs, hepatit C virüs ve kriptojenik etyolojili hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4)

Tablo 5. KAH'li olgularda etyolojik nedenlere göre serum tümör belirteç konsantrasyonu normalden yüksek vakaların dağılımı

	HBV (n=49)		HCV (n=40)		Kriptojenik (n=5)	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
AFP	5	16.5	12	26.3	-	-
CA125	-	-	5	16	1	20
CEA	1	2.5	5	16	-	-
PSA	2	5.2	-	-	-	-
CA19-9	5	10.2	7	24.3	-	-

Kronik aktif hepatitin etyolojik nedenlerine göre serum tümör belirleyici konsantrasyonu normalden yüksek olan olguların dağılımı incelendiğinde hepatit B virüs, hepatit C virüs ve kriptojenik etyolojili hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 5)

Serum AFP seviyeleri hepatit B virüsü saptanan olguların 5'inde (%16.5), hepatit C virüsü saptanan olguların 12'sinde (%26,3) normalden yüksek bulundu. Kriptojenik etyolojili hastaların tümünde serum AFP seviyeleri normal bulundu (Tablo 5a) .

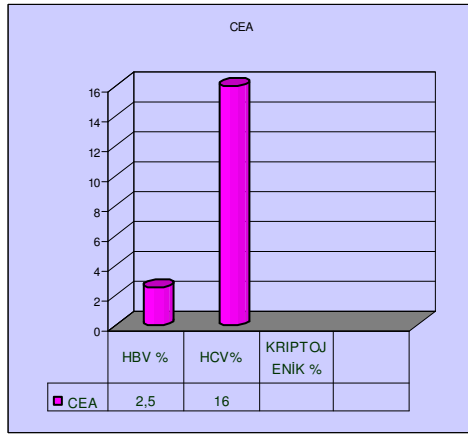


Tablo 5a Kronik Aktif Hepatitli Olgularda Etyolojik Nedenlere göre AFP Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

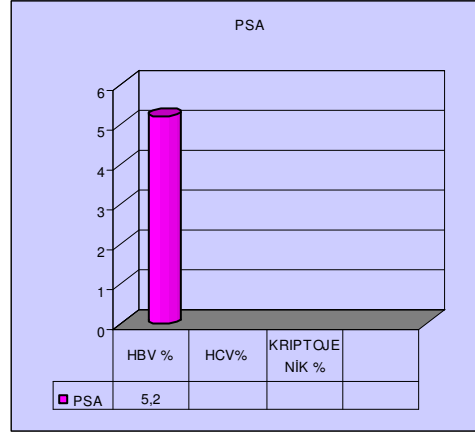
Tablo 5b Kronik Aktif Hepatitli Olgularda Etyolojik Nedenlere göre CA 125 Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Serum CA 125 seviyeleri hepatit C virüsü saptanan olguların 5'inde (%16) ve kriptojenik KAH'li 1 (%20) hastada normalden yüksek bulundu. Hepatit B'ye bağlı KAH'li hastaların tümünde serum CA 125 seviyeleri normal bulundu.(Tablo 5b)

KAH'li hastaların etyolojilerine göre incelendiğinde serum CEA seviyeleri hepatit B virüs tesbit edilen vakaların 1'inde (%5.5), hepatit C virüsü saptanan 5 vakada (%16) normalden yüksek bulundu. Kriptojenik etyolojili hastaların tümünde serum CEA seviyeleri normal bulundu (Tablo 5c) .



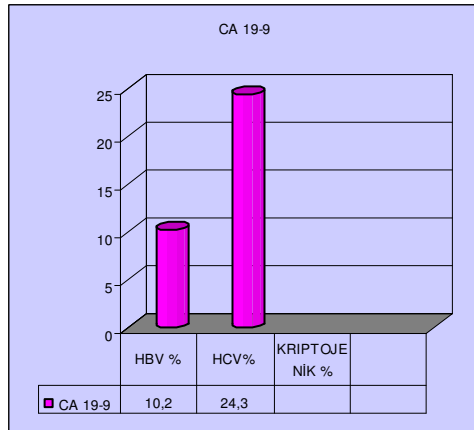
Tablo 5c Kronik Aktif Hepatitli Olgularda Etyolojik Nedenlere göre CEA Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı



Tablo 5d Kronik Aktif Hepatitli Olgularda Etyolojik Nedenlere göre PSA Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Serum PSA seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların (%5.2)sinde normalden yüksek bulundu. Hepatit C virüsü saptanan olgular ve kriptojenik etyolojili hastaların tümünde serum PSA seviyeleri normal bulundu. (Tablo 4d)

Serum CA 19-9 seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların 5'inde (%10.2), hepatit C viruslu hastaların 7'sinde (%24.3) normalden yüksek bulundu. Kriptojenik etyolojili hastaların tümünde serum CA 19-9 seviyeleri normal bulundu (Tablo 5e) .



Tablo 5e Kronik Aktif Hepatitli Olgularda Etyolojik Nedenlere göre CA 19.9 Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Tablo 6. Sirotik olgularda etyolojik nedenlere göre tümör belirleyicilerin ortalama serum seviyeleri

	<u>Tümör belirleyiciler HBV (n=23)</u>	<u>HCV(n=18)</u>	<u>Diğer* (n=23)</u>
AFP	27.19±10.21	21,16±3,92	30,01±9.98
CA 125	296.67±50.97	301.29±71.45	315.37±59.97
CEA	2.77±1,30	2.09±1.53	2.80±1.54
PSA	1.42±0.81	1.30±0.28	1.10±0.52
CA 19-9	34.30±15.32	23.57±13.18	35.34±7.19

- Diğer (Kardiyak,Primer Bilier,Kriptojenik ve Alkolik siroz)

Karaciğer sirozunun etyolojik nedenlerine göre tümör belirleyicilerinin ortalama serum seviyeleri incelendiğinde hepatit B virüs, hepatit C virüs ve diğer etyolojili hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 6)

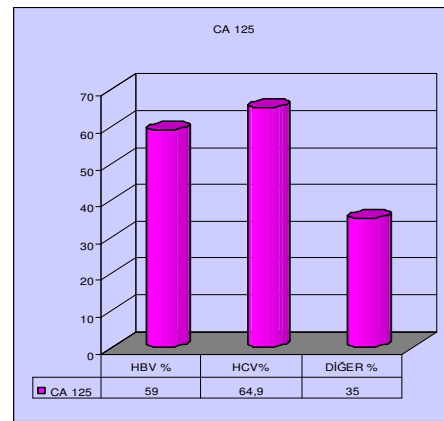
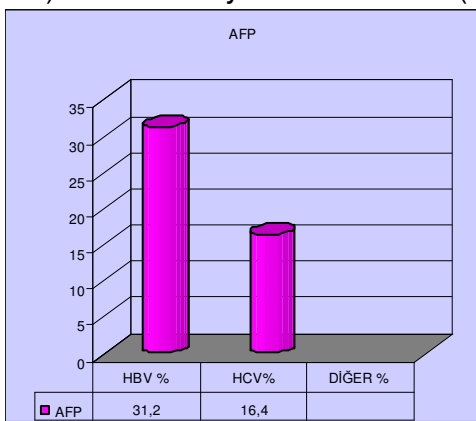
Tablo 7. Siroz Olgularında etyolojik nedenlere göre serum TB konsantrasyonu normalden yüksek vakaların dağılımı

TB	HBV (n=23)		HCV (n=18)		Diğer* (n=23)	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
AFP	8	31.2	4	16.4		
CA125	13	59	13	64,9	11	35
CEA	2	9,11	3	14.2	6	23
PSA	3	10.9	-	-	-	
CA19-9	7	30.4	6	32.3	6	17

- * Diğer (Kardiyak,Primer Bilier,Kriptojenik ve Alkolik siroz)

Serum AFP seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların 8'inde (31.2), hepatit C viruslu hastaların ise 4'inde (%16.4) normalden yüksek bulundu. Serum AFP seviyeleri diğer etyolojili hastaların tümünde normal bulundu (Tablo 7a) .

Serum CA 125 seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların 13'ünde (%59), hepatit C viruslu hastaların 13'inde (%64.9) ve diğer etyolojili hastaların 11'sinde (%35) normalden yüksek bulundu (Tablo 7b) .

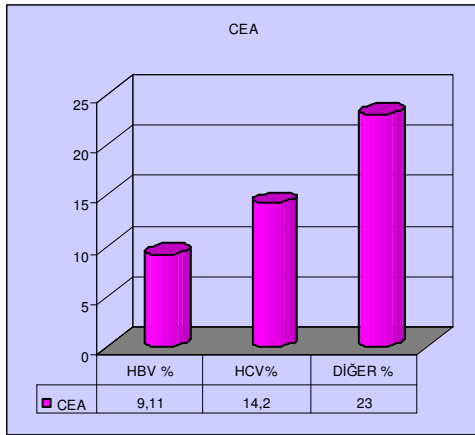


Tablo 7a Sirozlularda Etyolojik Nedenlere göre AFP Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

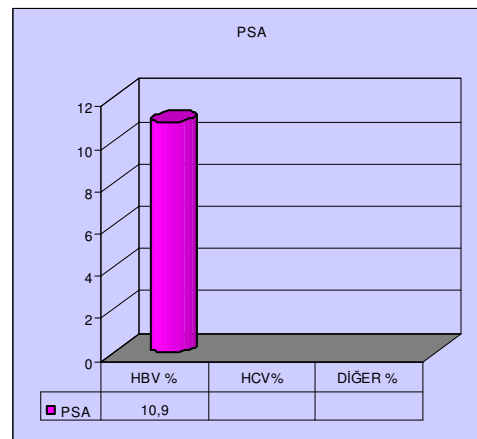
Tablo 7b Sirozlularda Etyolojik Nedenlere göre CA 125 Konsantrasyonu Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Sirotik hastaların etyolojilerine göre incelendiğinde serum CEA seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların 2'sinde(%9,11), hepatit C virüsü saptanan hastaların 3'ünde (%14,2) ve diğer etyolojili (Kardiyak,Primer Bilier,Kriptojenik ve Alkolik siroz) hastalarda ise 6 hastada (%23) normalden yüksek bulundu (Tablo 7c) .

Serum PSA seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların 3'ünde (%10,9) normalden yüksek bulundu. Hepatit C virüsü saptanan hastalarla diğer etyolojili hastalarda serum PSA seviyeleri normal bulundu (Tablo 7d) .

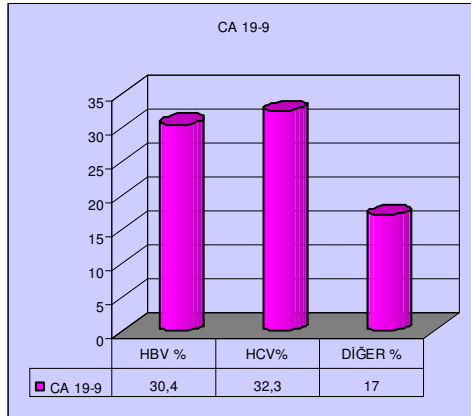


Tablo 7c Sirozlularda Etyolojik Nedenlere göre CEA Konsantrasyonu Normalden Yüksek Olguların Dağılımı



Tablo 7d Sirozlularda Etyolojik Nedenlere göre PSA Konsantrasyonu Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Serum CA 19-9 seviyeleri hepatit B virüsü saptanan hastaların 7'sinde (%30,9), hepatit C viruslu hastaların 6'sında (%32,3) ve diğer etyolojili hastaların 6'sında (%17) normalden yüksek bulundu (Tablo 7e) .



Tablo 7e Sirozlularda Etyolojik Nedenlere göre CA 19.9 Konsantrasyonu Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Sirozun etyolojik nedenlerine göre serum tümör belirleyici konsantrasyonu normalden yüksek olan olguların dağılımı incelendiğinde hepatit B virüs, hepatit C virüs ve diğer etyolojili hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7) .

Tablo 8. Sirotik olgularda Child Pugh sınıflamasına göre tümör belirleyicilerin ortalama serum düzeyleri

	ChildA (n=20)	ChildB (n=27)	Child C (n=17)
TB			
AFP	20.34±8,33	27.19±9.90	28.42±12.28
CA 125	303.52±90.30	329.43±80.11	292.37±82.03
CEA	2.40±1.03	2.90±1.52	2,20±1.22
PSA	1.12±0.19	1.32±0.60	1.71±0.39
CA 19,9	27,91±13,46	38,04±20,11	39,90±9,92

Child Pugh sınıflamasına göre tümör belirleyicilerinin ortalama serum düzeyleri incelendiğinde Child A, Child B ve Child C evresindeki hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8) .

Tablo 9. Child-Pugh sınıflamasına göre serum tümör belirleyici konsantrasyonunun normalden yüksek olguların dağılımı.

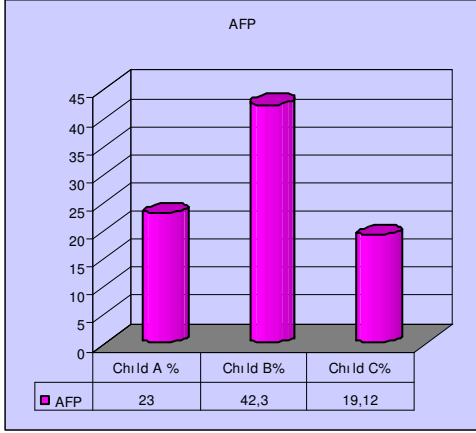
	Child A (n=20)		Child B (n=27)		Child C (n=17)	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
AFP	4	23	10	42.3	4	19,12
CA125	3	13.5	19	71.7**	15	80,21**
CEA	-	-	3	8,21	3	21.05
PSA	4	20,9	1	5,9	-	-
CA19-9	2	14.1	5	17.39	7	43.28 *

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

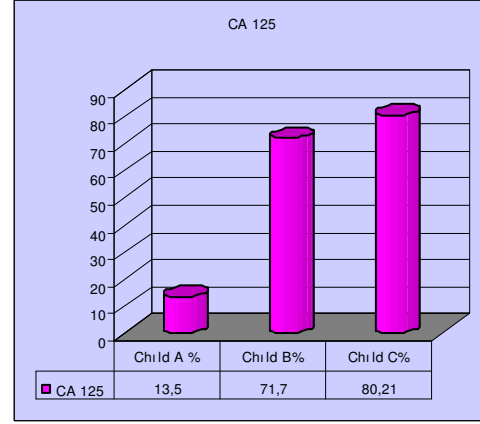
Serum AFP seviyeleri Child A evresindeki hastaların 4'ünde(%23), Child B evresindeki hastaların 11'inde (%42,3), Child C evresindeki hastaların ise 4'ünde

(%19,12) normalden yüksek bulundu. Bu sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9a) .

Serum CA 125 seviyeleri Child A evresindeki hastaların 3'ünde (% 13.5), Child B evresindeki hastaların 19'unda (%71.7), Child C evresindeki hastaların 15'inde (%80,21) normalden yüksek bulundu. Child C ve Child B evresindeki olgulardaki bu yükseklik Child A evresindeki olgulara göre istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (herbiri için $p<0.01$) (Tablo 9b) .



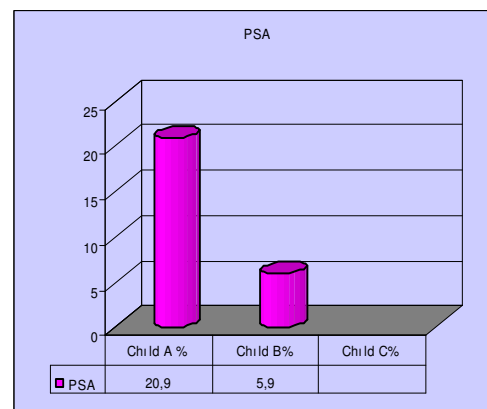
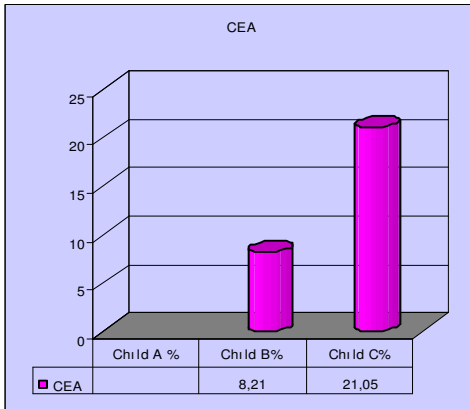
Tablo 9a Sirotik Olgularda Child Poug Sınıflamasına Göre AFP Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı



Tablo 9b Sirotik Olgularda Child Poug Sınıflamasına Göre CA 125 Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Karaciğer sirozunun evresine göre incelendiğinde serum CEA seviyeleri Child B evresindeki hastaların 3'ünde (% 8.21), Child C evresindeki hastaların 3'ünde (%21,05) normalden yüksek bulundu. Child A evresindeki tüm hastalarda serum CEA seviyeleri normal bulundu. Bu sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9c) .

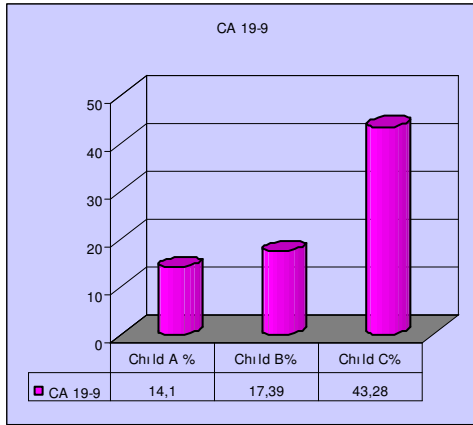
Serum PSA seviyeleri Child A evresindeki hastaların 4'ünde (%20,9), Child B evresindeki hastaların 1'inde (%5.9) normalden yüksek bulundu. Child C evresindeki tüm hastalarda serum PSA seviyeleri normaldi. Bu sonuçlar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9d) .



Tablo 9c Sirotik Olgularda Child Poug Sınıflamasına Göre CEA Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Tablo 9d Sirotik Olgularda Child Poug Sınıflamasına Göre PSA Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

Serum CA 19-9 seviyeleri Child A evresindeki hastaların 2'sinde (% 14.1), Child B evresindeki hastaların 5'inde (%17.9), Child C evresindeki hastaların 7'sinde (%43.28) normalden yüksek bulundu. Child C evresindeki bu yükseklik Child B ve Child A evresine göre istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Child B evresindeki olgular ile Child A evresindeki olgular arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9e) .



Tablo 9e Sirotik Olgularda Child Poug Sınıflamasına Göre CA 19.9 Konsantrasyonunun Normalden Yüksek Olguların Dağılımı

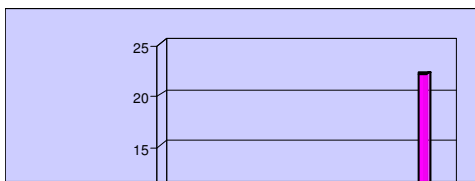
Tablo 10. Asitli ve asitsiz sirotik olgularda serum CA 125 seviyeleri

	60-105 Ü/mL	105-220 Ü/mL	220-350 Ü/mL	>350 Ü/mL
	(n)	(n)	(n)	(n)
Asitli olgular (n=47)	4	8	4	22*
Asitsiz olgular (n=23)	-	1		1

" * $p<0.01$

Serum CA 125 seviyeleri asitli sirotik olguların 38'inde (% 82,03), asitsiz sirotik olguların ise 2'sinde (%8,69) 60-350 U/mL arasında bulundu. Bu sonuçlarla asitli ve asitsiz sirotik hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.01$) (Tablo 10) .

Serum CA 125 seviyeleri asitli sirotik olguların 22'sinde (% 46,80), asitsiz sirotik olguların ise 1'inde (% 4,3) 350 U/mL'nin üzerinde saptandı. Bu iki grup arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). (Tablo 10)

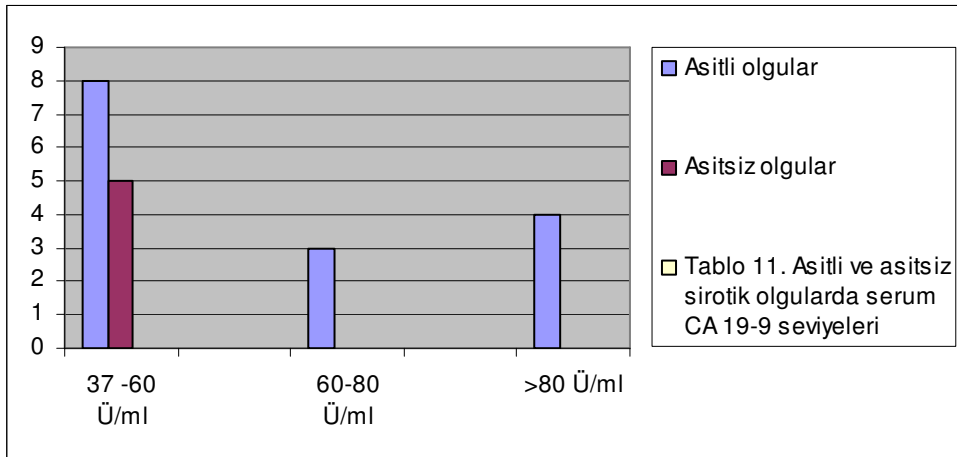


Tablo 10. Asitli ve asitsiz sirotik olgularda serum CA 125 seviyeleri

Tablo 11. Asitli ve asitsiz sirotik olgularda serum CA 19-9 seviyeleri

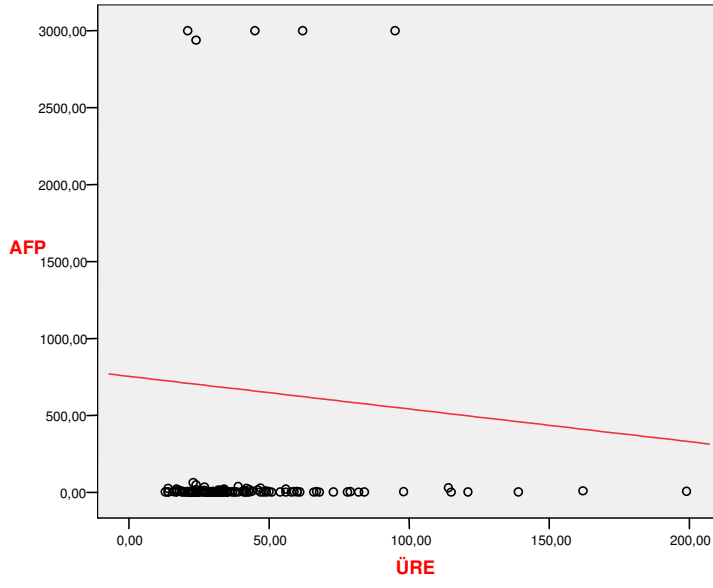
	37 -60 Ü/mL (n)	60-80 Ü/mL (n)	>80 Ü/mL (n)
Asitli olgular (n=47)	8	3	4
Asitsiz olgular (n=23)	5		

Serum CA 19-9 seviyeleri asitli sirotik vakaların 11'inde (% 23.40), asitsiz sirotik olguların ise 5'ünde (%21,70) 37-80 U/mL arasında bulundu. Asitli sirotik olguların 4'ünde (% 8,5) serum CA 19-9 seviyeleri 80 U/mL'nin üzerinde bulunurken asitsiz sirotik hastaların hiçbirinde serum CA 19-9 seviyesi 80 U/mL'nin üzerinde saptanmadı (Tablo 11) .

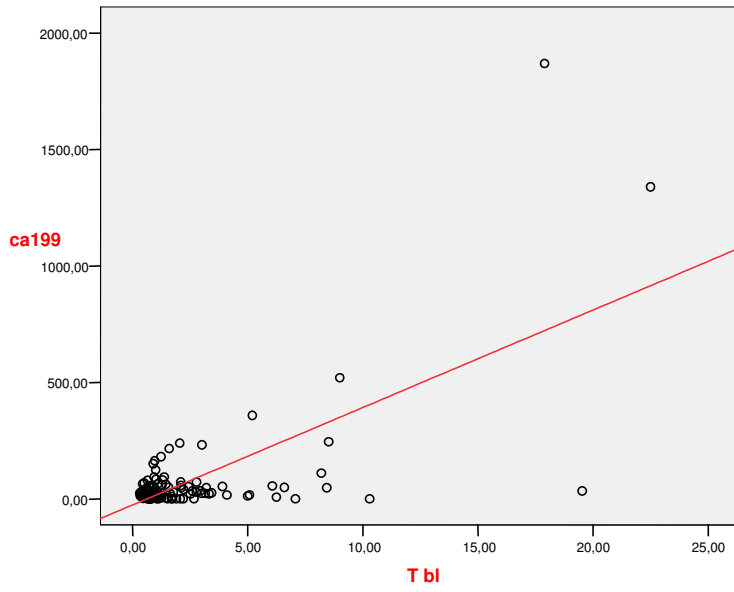


Asitli ve asitsiz olgular arasında serum CA 19-9 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11) .

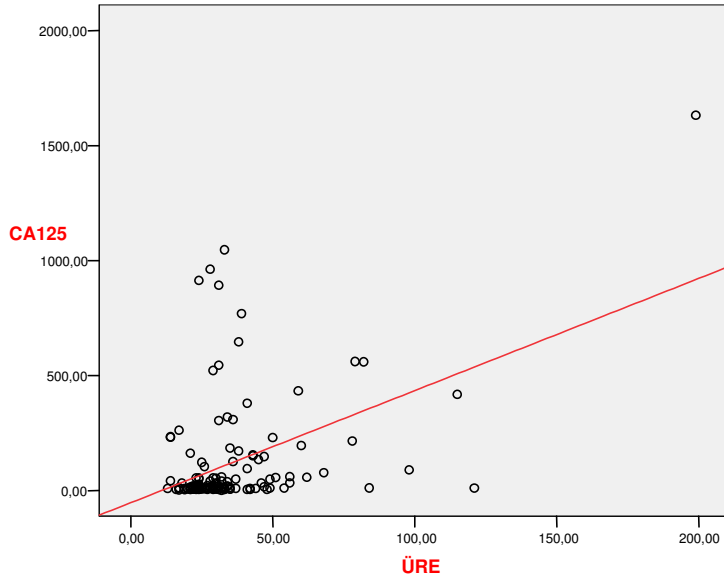
Sirozlu hastalarda AFP ile üre arasında negatif bir ilişki saptandı ($p<0.05$). CA 19-9 ile total bilirübin arasında pozitif bir ilişki bulundu ($p<0.05$). CA 125 ile ALT, üre ($p<0.05$) ve kreatinin ($p<0.01$) arasında pozitif bir ilişki saptandı. CA 125 ile albümin arasında negatif ilişki bulundu ($p<0.05$) (Tablo 12) .



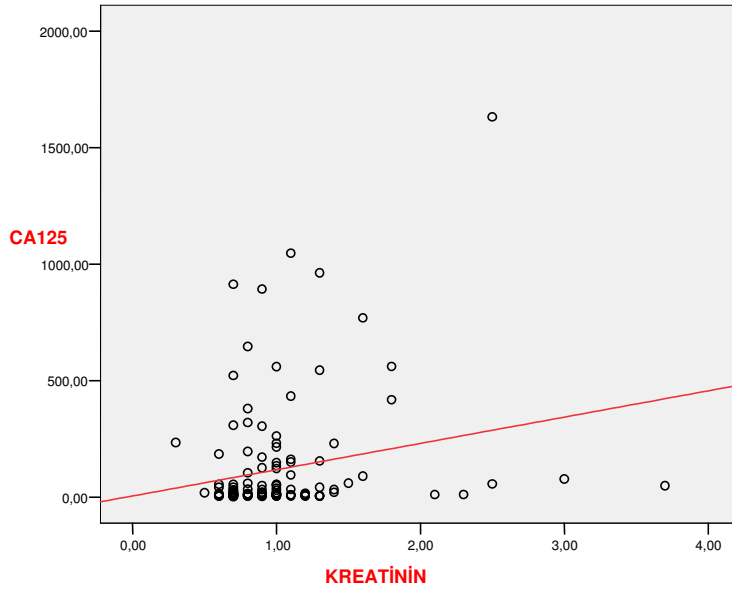
Sirozlu hastalarda AFP ile üre arasında negatif bir ilişki saptandı ($p < 0.05$) $r = -0.21$ (Tablo 12a)



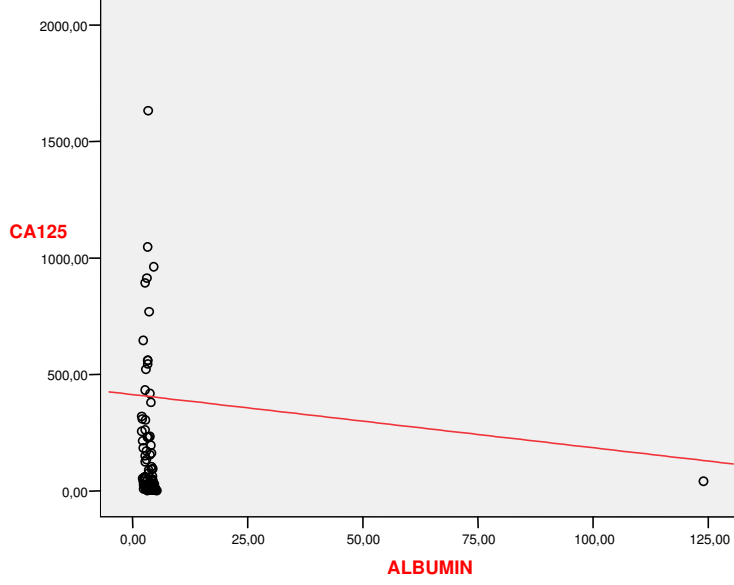
Sirozlu Ca 19-9 ile total bilirübin arasında pozitif bir ilişki bulundu ($p < 0.05$) $r = 0.46$ (Tablo 12b)



Sirozlu CA 125 ile üre arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p<0.05$). $r=0.32$ (Tablo 12c)



Sirozlu CA 125 ile ve kreatinin arasında pozitif bir ilişki saptandı ($p<0.05$). $r=0.44$ (Tablo 12d)



Sirozlu CA 125 ile albümin arasında negatif bir ilişki bulundu ($p < 0.001$). $r = -0.42$ (Tablo 12e)

5. TARTIŞMA

Tümör belirleyicilerin çoğu küçük miktarlarda da olsa normal dokular tarafından da üretilmektedir. Ayrıca bazı tümör belirleyiciler inflamasyonlu dokular tarafından büyük miktarlarda üretilebilmektedir (11). Özellikle benign hastalıklarda da yükselmeleri tümör belirleyicilerin spesifitesini azaltmaktadır. Tümör belirleyiciler metabolizma ve eliminasyonlarının bozulmasına bağlı olarak çeşitli karaciğer ve böbrek hastalıklarında normal değerlerin üstünde saptanabilmektedirler (3,12,13).

AFP, Fetusta majör serum proteindir. AFP hepatosellüler kanserin tanı ve takibinde kullanılan iyi bir markerdir. Siroz, akut ve kronik hepatit, hepatik nekroz gibi hepatosellüler hastalıklarda da artmış AFP seviyeleri bulunmaktadır. Kadayıfçı ve arkadaşları kronik aktif hepatitli hastaların % 4'ünde hafif derecede AFP yüksekliğini bulmuşlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik aktif hepatitli olgulardaki bu yüksekliği önemli bulmamışlardır ($p > 0.05$). Sirozlu hastaların % 20'sinde serum AFP düzeylerini normalden yüksek bulmuşlardır. Sirozlu hastaların AFP seviyelerini kronik aktif hepatitli hastalar ve kontrol olgularıyla karşılaştırdıklarında önemli derecede

yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$). Sirozdaki AFP artışının hepatik dejenerasyondan sonra gelişen karaciğer parankim rejenerasyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir (3,30,31) .

Bloomer ve arkadaşları primer biliyer sirozlu hastaların % 6'sında, postnekrotik sirozlu hastaların % 37'sinde AFP seviyelerini yükselmiş olarak bildirmişlerdir. Sirozlu veya sirozsuz alkolik hepatitlerde ise % 15 oranında AFP yüksekliğini saptamışlardır. Fabris ve arkadaşları (33) karaciğer sirozlu hastalarda AFP'nin yükseldiğini rapor etmişlerdir (31,32) .

Çalışmamızda sirozlu hastaların % 29'unda, kronik aktif hepatitli hastaların % 6.6'sında AFP seviyeleri normalden yüksek bulundu. Sirozlu hastaların AFP seviyeleri kronik aktif hepatitli hastalar ve kontrol vakalarına göre önemli derecede yüksek bulunurken ($p< 0.01$) kronik aktif hepatitli olguların AFP seviyeleri ile kontrol olguları arasında anlamlı bir düzeyde farklılık bulunmadı ($p >0.05$). Sirozlu hastalarda AFP ile üre arasında negatif bir ilişki saptandı ($p<0.05$). AFP ile AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albümin, albumin / globulin, PTZ, kreatinin ve hematokrit arasında bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Sonuçlarımız Bloomer ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (31) .

Bergmann ve arkadaşları (39) sirozlu hastaların %75'inde CA 125 seviyelerinin normalden yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Haglund ve arkadaşları karaciğerin benign hastalıklarında CA 125 yüksekliğini %35 olarak bulurken, sirozlu olgularda bunun %77.7'ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Bergmann ve arkadaşları 31 sirozlu hastanın 18'inde (%58) yükselmiş CA 125 seviyelerini saptamışlardır (6,33) .

Kadayıfçı ve arkadaşları .Sirozlu olguların CA 125 ortalama değerlerini kronik aktif hepatitli ve kontrol olgularının ortalama değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$). Kronik aktif hepatitli hastaların ortalama CA 125 değerleri ile kontrol olgularının ortalama değerleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulamamışlardır ($p<0.05$). CA 125 seviyelerini kronik aktif hepatitli hastaların %23'ünde, sirozlu hastaların %74'ünde ve kontrol olgularının ise %5'inde normalden yüksek bulmuşlardır. CA 125 seviyeleri normalden yüksek olan olguların yüzdesi sirozlu ve kronik aktif hepatitli olgularda kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.05$) (3) .

Sirozlu hastalardaki bu değerler kronik aktif hepatitli ve kontrol vakalarının değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Kronik aktif hepatitli vakalarla kontrol vakaları arasında böyle bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Serum CA 125

seviyeleri kronik aktif hepatitli vakaların %15,1'inde, sirozlu olguların %71'inde ve kontrol olgularında normal bulundu. Sirozlu hastalardaki bu yükseklik kronik aktif hepatit ve kontrol vakalarına göre istatistiki olarak önemli ölçüde anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Kronik aktif hepatitli vakalarla kontrol vakaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). CA 125 'in normalden yüksek olduğu olguların yüzdeleri ile ilgili sonuçlarımız Yılmaz ve ark. Bergmann ve ark. Haglund ve ark. ile Kadayıfçı ve ark. nın sonuçlarıyla uyumluydu (6,33,34) .

Kadayıfçı ve arkadaşları Hepatit B etyolojili hastaların %27'sinde, hepatit C etyolojili hastaların %21'inde ve diğer etyolojik grubun ise %22'sinde serum CA 125 seviyelerini normalden yüksek bulmuşlardır. CA 125 seviyeleri ve yüzde artışları bakımından kronik aktif hepatitte etyolojik gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Sirozlu olgularda ise serum CA 125 seviyelerini viral hepatit B etyolojili olanların %79'unda, viral hepatit C etyolojili olanların %66'sında ve diğer etyolojik grubun %73'ünde CA 125 seviyelerini normalden yüksek bulmuşlardır. Etyolojik gruplar arasında CA 125'in ortalama serum seviyeleri ve yüzde artışları arasında önemli bir ilişki bulamamışlardır (3) .

Bizim çalışmamızda CA 125 ortalama serum seviyeleri ve artış yüzdeleri ile etyolojik gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Etyolojik gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulamamamız Yılmaz T ve ark (31). Kadayıfçı ve arkadaşlarının (5) sonuçlarıyla uyumluydu.

Çalışmamızda CA 125'in ortalama serum seviyeleri Hepatit B'ye bağlı olanların %59'unda, hepatit C'ye bağlı olanların %64,9'unda ve diğer etyolojik grubun %35'inde serum CA 125 seviyeleri normalden yüksek bulundu.Sirozlu olguların etyolojik grupları arasında CA 125'in ortalama değerleri ve artış yüzdeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Sonuçlarımız Yılmaz ve ark. Kadayıfçı ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (3,33) .

Bergmann ve arkadaşları sirozlu hastaların % 37'sinde serum CA 125 seviyelerini 220 Ü/mL'nin üzerinde bildirmişlerdir. Ruibal ve arkadaşları peritonit, akut pankreatit ve kronik karaciğer hastalıkları gibi malign olmayan durumlarda 220 Ü/mL'nin üzerinde değerler saptadıklarını rapor etmişlerdir (6,35) .

Haglund ve arkadaşları selim karaciğer hastalarının % 22'sinde 105 Ü/mi ve üzerinde değerler saptamışlardır. Hastaların sadece % 9'unda 350 Ü/mL'nin üzerinde değerler bildirmişlerdir. Bergmann ve arkadaşları %35.40'ında 220 Ü/mL'nin üzerinde değerler bildirmişlerdir (33,36) .

Bergmann ve arkadaşları serum CA 125 seviyelerini asit bulunan sirozlu olguların hepsinde normalden yüksek bulurken, asit olmayan sirozlu olguların sadece %31'inde normalden yüksek bulmuşlardır. Asitli ve asitsiz sirozlu olgular arasında CA 125 seviyeleri bakımından anlamlı düzeyde bir farklılık saptamışlardır ($p<0.001$) (6).

Biz serum CA 125 seviyelerini asitli sirozlu olguların % 82,03'ünde, asitsiz sirozlu olguların %8,69'unda normalden yüksek bulduk. Asitli olgulardaki bu değerler asitsiz olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P<0.01$). Sonuçlarımız diğer çalışmalarla uyumluydu (3,33,34).

Yavuz ve arkadaşları serum CA 125 seviyelerini Child A evresindeki hastalarda 25 ± 5 Ü/mL, Child B evresindeki hastalarda 222 ± 40 Ü/mL ve Child C evresindeki hastalarda 256 ± 60 Ü/mL olarak bulmuşlardır. B ve C evresindeki değerleri A evresindeki değerlerle karşılaştırdıklarında istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir yükseklik saptamışlardır. İlıman ve arkadaşları sirozlu hastalarda evrelere göre CA 125 seviyelerinde anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (37,38) .

Çalışmamızda serum CA 125 seviyeleri Child A evresindeki hastaların %13.5'unda, Child B evresindeki hastaların %71.7'sinde ve Child C evresindeki hastaların %80.21'inde normalden yüksek bulundu. Child B ve C evresindeki bu yükseklik Child A evresindeki değerlere göre önemli ölçüde anlamlıydı ($p<0.001$). Bu sonucumuz Yavuz ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (37).

Çalışmamızda sirozlu olgularda CA 125 ile albümin arasında negatif ($r=-0.42$, $p<0.001$), ALT ile pozitif ($r=0.2774$, $p<0.05$) bir ilişki bulundu.

Onkofetal antijenlerden biri olan CEA, bazı malignensilerde özellikle epitelyal tümörlerde yükselmiş olarak bulunmaktadır. CEA serum seviyeleri kronik karaciğer hastalıklarında da yükselebilmektedir. Andriulli ve arkadaşları CEA'yı 43 sirozlu hastanın 30'unda (%70), kronik hepatitli 26 hastanın 12'sinde (%44) normalden yüksek bulmuşlardır. Putzki ve arkadaşları yaşları 22-80 yıl arasında değişen 18 erkek, 16 kadın karaciğer hastasının (13'ü siroz, 7'si kronik hepatit, 5'i akut hepatit, 7'si alkolik karaciğer hastası,4'ü nedeni bilinmeyen karaciğer hücre zararı olan) % 37'sinde CEA seviyesini 3.4 ng / ml'nin üzerinde bulmuşlardır. Kontrol grubunun % 10'unda CEA seviyesini bu değer üzerinde tesbit ettiler. Kadayıfçı ve arkadaşları sirozlu 11 hastada (%14), kronik aktif hepatitli 9 hastada (%15) CEA seviyelerini normalden yüksek bulmuşlardır. Kontrol olgularının 4'ünde (%10) CEA seviyesini normalden yüksek saptamışlardır. Sirozlu ve kronik hepatitli hastalardaki CEA

yüksekliğinin istatistiki açıdan anlamlı olmadığını bildirmişlerdir ($p>0.05$) (1,3,11,14,44,45) .

Yılmaz'ın çalışmasında da sirozlu hastaların 5'inde (%10), kronik aktif hepatitli hastaların 2'sinde (%6.6) serum CEA seviyeleri normalden yüksek bulunmuş.Kontrol olgularının hiçbirinde serum CEA seviyeleri normalden yüksek değildi (34) .

Bizim çalışmamızda sirozlu hastaların 7'sinde (%13) Kronik aktif hepatitli hastaların 4 'ünde (%7,1) serum CEA seviyeleri normalden yüksek bulundu. Sirozlu olguların CEA değerleri kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$). Sirozlu hastalarla kronik aktif hepatitli hastalar ve kronik aktif hepatitli hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında serum CEA seviyeleri arasında istatistik! açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Sonuçlarımız Dr Yılmaz, Kadayıfçı ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (3,34) .

Kadayıfçı ve arkadaşları Serum PSA değerlerini sirozlu vakaların % 4'ünde normalden yüksek bulmuşlardır. Kronik aktif hepatitli ve kontrol vakalarının hiçbirinde normalden yüksek değerler saptamamışlardır. Sirozlu, kronik aktif hepatitli olgular ve kontrol olguları arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır ($p<0.05$). (3)

Bizim çalışmamızda PSA'nın ortalama serum seviyeleri kronik aktif hepatitli olguların %4,9'unda, sirozlu vakaların %7'sinde normalden yüksek bulundu. İstatistiki yönden PSA değerleri arasında önemli bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Sonuçlarımız Yılmaz ve ark. Kadayıfçı ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (3,34) .

CA 19-9 gastrointestinal tümörlerde özellikle pankreas tümörlerinde önemli olan bir markerdir. CEA ile birlikte değerlendirildiğinde spesifite ve sensitivitesi artar. Akut pankreatit, safra yolları hastalıkları ve siroz gibi benign durumlarda da CA 19-9 seviyeleri yüksek bulunabilmektedir (15,17,30,39) .

Ruibal ve Encabo, CA 19-9 seviyelerinin kronik aktif hepatitli hastaların % 30'unda, sirozlu hastaların % 23'ünde yükseldiğini tespit etmişlerdir. Malign olmayan hastalıklarda CA 19-9 seviyelerinin yüksek bulunabileceğini vurgulamışlardır. Leandro ve arkadaşları 165 sirozlu hastanın 38'inde (% 23) CA 19-9 seviyelerini normalden yüksek bulmuşlardır.(39,40)

Osswald ve arkadaşları karaciğer sirozu, kolesistit, pankreatit ve hepatit gibi malign olmayan hastalıkların %50'sinde CA 19-9 seviyelerinin normalden yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (41) .

Kadayıfçı ve arkadaşları Ca 19-9 seviyelerini kronik aktif hepatitli hastaların %32'sinde, sirozlu hastaların %44'ünde, kontrol vakalarının %5'inde normalden

yüksek bulmuşlardır. Sirozlu ve kronik hepatitli hastaların değerlerinin kontrol grubunun değerlerine göre önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$), Siroz ve kronik hepatitli vakaların değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır ($p>0.05$). Ortalama CA 19-9 seviyelerini CA 19-9'un ortalama serum seviyeleri karşılaştırıldığında kronik aktif hepatitli ve sirozlu hastalar arasında önemli bir farklılık olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.05$).⁽³⁾

Çalışmamızda serum CA 19-9 seviyesi kronik aktif hepatitli olguların %11'inde, sirozlu olguların %31'inde, kontrol olgularının %2.6'sında normalden yüksekti. Sirozlu vakalardaki bu değerler kronik aktif hepatitli ve kontrol vakalarının değerlerine göre anlamlı derecede yüksekti($p<0.01$). Kronik aktif hepatitli olgular ile kontrol olguları arasında artış yüzdeleri bakımından anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). CA 19-9 serum seviyeleri ve normalden yüksek olguların yüzdeleri ile ilgili sonuçlarımız literatürdeki birçok çalışmayla uyumluydu. Sadece Encabo ve Ruibal CA 19-9 seviyelerini kronik hepatitli olgularda sirozlu olgulara göre daha yüksek bulmuşlardır (26,30,32,39) .

Çalışmamızda kronik aktif hepatitli olguların etyolojik değerlendirmesinde CA 19-9 seviyesi hepatit B'ye bağlı olanların %10.2'sinde, hepatit C'ye bağlı olanların %24.3'ünde normalden yüksek bulunurken diğer etyolojik grupta normalden yüksek değer bulunmadı. İstatistiki yönden etyolojik gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). CA 19-9 seviyeleri hepatit B'ye bağlı olanların %30,4'ünde, hepatit C'ye bağlı olanların %32,2'sinde ve diğer grubun %17'sinde normalden yüksekti. Etolojik gruplar arasında CA 19-9 seviyeleri bakımından anlamlı bir ilişki bulunmadı($p>0.05$).

Kadayıfçı ve arkadaşları çalışmalarında CA 19-9 seviyesi normalden yüksek olan olguların yüzdelerini bizim sonuçlarımızdan daha yüksek bildirmelerine rağmen; etyolojik gruplar arasında istatistiki bir ilişki saptamamışlardır.⁽³⁾

Leandro ve arkadaşları CA 19-9 seviyelerine göre Child A ile Child B arasında ($p<0.001$), Child A ile Child C arasında ($P<0.001$) anlamlı bir ilişki rapor etmişlerdir. Collazos ve arkadaşları Child A evresindeki hastaların %52,4'ünde, Child B evresindeki hastaların %40.6'sında, Child C evresindeki hastaların %50'sinde CA 19-9 serum seviyelerinin normalden yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Child Pugh evrelerine göre CA 19-9 seviyelerinde anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır.^(40,41)

Bizim alışmamızda sirozlu olgular Child Pugh evrelerine göre değerlendirildiğinde serum CA 19-9 seviyeleri Child A evresindeki olguların %14.1'inde, Child B evresindeki olguların %17.39'unda ve Child C evresindeki olguların %43.28'inde normalden yüksek bulundu. Child C evresindeki bu değerler Child A ve B evresindeki değerlere göre önemli derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Child B ile C arasında böyle bir ilişki bulunmadı. Sonuçlarımız; Yılmaz ve ark. ve Leandro ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (34,40) .

Çalışmamızda serum CA 19-9 seviyeleri asit bulunan sirozlu olguların %23.4'ünde, asit bulunmayan sirozlu olguların ise %21.7'sinde normalden yüksek bulundu. Asitli ve asitsiz sirozlu olguların CA 19-9 seviyeleri arasında bir ilişki bulunamadı. Yavuz ve arkadaşları sirozlu hastalarda CA 19-9 seviyeleri ile asit arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamamışlardır. Sonuçlarımız Yavuz ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu (37) .

Tümör belirleyicileri kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu gibi selim karaciğer hastalıklarında yükselebilmektedir. Bu nedenle tümör belirleyicilerindeki yükseklik değerlendirilirken selim olaylarda da yükselebilecekleri bilinmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Karaciğer karsinomunun tanı ve takibinde iyi bir tümör belirleyici olan AFP kronik aktif hepatitli olguların %6,6'sında, sirotik olguların %29'unda normalden yüksek bulundu. Sirotik olgulardaki bu yüksekliğin kronik aktif hepatit ve kontrol olgularına göre önemli derecede anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.01$).

2. Serum CA 125 düzeylerinin kronik aktif hepatitli olguların %15,1'inde, sirotik olguların %71'inde normalden yüksek olduğu saptandı. Sirotik olgulardaki bu yüksekliğin kronik aktif hepatit ve kontrol olgularına göre önemli derecede anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.01$). CA 125 seviyeleri asitli sirotik olgularda asitsiz sirotik olgulardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$).

3. Epitelyal tümörlerde yüksek oranda bulunan CEA kronik aktif hepatitli hastaların %7,1'inde, sirotik hastaların %13'ünde normalden yüksek bulundu. Serum CEA seviyeleri kontrol olgularının tümünde normaldi. Sirotik olgulardaki değerlerin kontrol olgularına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$).

4. Prostatik kanserin taranmasında, tanısında ve takibinde yararlı bir marker olan PSA kronik aktif hepatitli olguların %4,9'unda, sirotik hastaların %7'sinde normalden yüksek bulundu. Bu değerler kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında İstatistiki açıdan önemsiz bulundu ($p > 0.05$).

5. Pankreatik tümörlerin takibinde önemli olan CA 19-9 kronik aktif hepatitli olguların %11'inde, sirotik olguların %31'inde normalden yüksek bulundu. Sirotik olgulardaki bu yüksekliğin kronik aktif hepatit ve kontrol olgularına göre önemli derecede anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.01$).

6. Kronik aktif hepatitin etyolojik nedenlerine göre serum tümör belirleyicileri konsantrasyonu normalden yüksek olan olguların dağılımı incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

7. Siroz etyolojisine göre serum tümör belirleyicileri konsantrasyonu normalden yüksek olan olguların dağılımı incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

8. Child Pugh evrelerine göre tümör belirleyicileri değerlendirildiğinde, CA 19-9 seviyeleri Child C evresinde anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.05$), CA 125 seviyeleri Child B ve C evresinde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

ÖZET

Çalışmamızda 95 kronik aktif hepatitli hasta (ortalama yaş 39 ± 11 yıl), 64 sirozlu hasta (ortalama yaş 47 ± 13 yıl) ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı olgu (ortalama yaş 33 ± 16 yıl) çalışmaya alındı. Kronik aktif hepatit tanısı klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla konuldu. Karaciğer sirozu tanısı karaciğer iğne biyopsisi veya biyopsi yapılamayan olgularda klinik ve laboratuvar bulgularıyla konuldu. Tümör Belirteçleri Breckman Coulter Acces İmmuno Assay System DXI.800 hormon tetkik cihazı ile yapılmıştır.

Serum CEA seviyeleri sirotik hastalarda kontrol olgularına göre daha yüksek bulundu ($p<0.01$).

AFP seviyeleri sirozlu hastalarda kronik aktif hepatitli hastalar ve kontrol olgularına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$).KC Ca tanılı hasta yoktu.

CA 19-9 düzeyleri sirotik olgularda kronik aktif hepatitli ve kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

CA 125 düzeyleri sirotik olgularda kronik aktif hepatitli ve kontrol olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

PSA seviyeleri ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kronik aktif hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda etyoloji ile serum tümör belirleyicilerinin konsantrasyonu normalden yüksek olan olguların dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sirotik hastalarda Child evrelemesiyle tümör belirleyicilerinin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde CA 19-9 seviyeleri Child C'de ($p<0.05$), CA 125 seviyeleri Child B ve C'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Asitli sirotik

olgularda CA 125 seviyeleri asitsiz sirotik olgulardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

Kronik aktif hepatitli olgularda AFP ile üre arasında negatif ($p<0.05$), CA 19-9 ile total bilirubin ($p<0.05$) ve CA 125 ile ALT ($p<0.05$), üre ($p<0.05$), kreatinin ($p<0.05$) arasında pozitif anlamlı bir ilişki saptandı. CA 125 ile albümin arasında ise negatif bir ilişki bulundu ($p<0.01$). Sirozlu olgularda AFP ile üre arasında negatif ($p<0.05$), CA 19-9 ile total bilirubin ($p<0.05$) ve CA 125 ile ALT ($p<0.05$), üre ($p<0.05$), kreatinin ($p<0.01$) arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulundu. CA125 ile albümin arasında ise negatif bir ilişki bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak; kronik karaciğer hastalıklarında tümör belirleyiciler normalden yüksek bulunabilir. Özellikle Kronik karaciğer hastalarında AFP %14,6 sında, CA125;%15.1 inde,CEA;%7,1 inde,CA 19.9 %11'inde normalden yüksek bulundu.Karaciğer Siroz gelişen hastalarda AFP %29'unda,CA 125 %71'inde,CEA;%13'ünde,CA 19.9;%31'inde normalden yüksek bulundu. Child Pugh evrelemesine göre CA 19.9 seviyeleri Child C de anlamlı olarak yüksek($p<0,05$),CA 125 seviyeleri Child B ve C evresinde anlamlı olarak yüksek bulduk. Kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu gelişen hastaların tümör belirleyicileri normalden yükseklik oranlarına göre belirleyicilerdeki yüksekliğin takibi ile Hepatocellüler Ca gelişme oranlarının takip edilebileceği sonucuna varılabilir. Hangi kronik karaciğer hastalığında hangi belirteçler yüksek ve hangilerinde malignite gelişiyor uzun süre takip edilebilir.Buna göre malignite ihtimali yüksek olanların takibi daha sık aralıklarla yapılabilir. Erken tanı ve tedaviye imkan ve fırsat oluşturulabilir.

SUMMARY

It's known that, there can be an amount of increase of tumor diagnostics in the patients who have chronic liver disease. In this, we researched the below in this study:

1-Which tumor diagnostic rises at what rate in chronic liver disease? Which ones aren't affected?

2- Is there any relationship between the degree of chronic liver disease and tumor diagnostic? If there is a relationship, which diagnostics were affected?

3- At which levels are the tumor diagnostics affected at the diagnosis and following of cancers and in the patients who have of chronic liver disease?

In our study , there were 64 patients who had cirrhosis of liver, 95 patients who had chronic active hepatitis who had been referred to the Selcuk University Meram Medical Faculty the branc of internal Medicine Gastroenterology between the dates of March 18th 2005 and July 2nd 2006. Also, 20 healthy people were taken to the study as a control group. Patients who had been diagnosed as cirrhosis of liver %34 were male and %30 were female. Their avarage age were 47+- 13(19-72 years old).Out of Patients who had chronic active hepatis %51 were male and %9 were female. Their avarege age were 34+-16 (22-64 years old).

Results: Tumor diagnostics in the chronic liver disease can be found higher than normal levels. Those were found higher than normal levels especially in patients who have chronic liver disease.AFP was %14,6, Ca125 was %15,1, CAE was %7,1, CA19.9 was %10. Also in patients who have the cirrhosis of liver, following values were found higher than normal levels; AFP was found in %29, CA125 was %71, CEA was %13, CA 19.9 was %28.

According to Child Pugh staging, Ca 19.9 levels were found as meaningful and high at Child C stage ($p < 0,005$), CA125 levels were found as meaningful and high at high at the stage of Child B and C. The conclusion can be summarised as; Hepatocellular CA rates can be followed by following the height in diagnostics according to the rates from normal to high level of tumor diagnostics of the patients who have the chronic liver disease and cirrhosis of liver. The probability of the development of early Malignite in which high values can be followed in long-lived way.

KAYNAKLAR

- 1 Dr. Leslie Charles Lai Chin Loy Professor Of Clinical Biochemistry And Metabolic Medicine Faculty Of Medicine International Medical University 57000 Kuala Lumpur. 1999, 392-9
- 2 Çetin T, Oğuz A, Algan P, İ. Safa Yıldırım SSK Ankara Education Hospital, 3. Internal Medicine Clinic, Ankara 2003, Volume 14, No 3, Page(S) 177-180
- 3 Kadayıfçı A, Simsek H, Savas MC, Toppare M. Department Of Internal Medicine, Hacettepe University Medical School, Ankara, Turkey. Serum Tumor Markers In Chronic Liver Disease. 1996 Neoplasma 17-21
- 5 Canchis W, Stevan A. Gonzalez, M. Isabel Fiel, Luis Chiriboga, Herman Yee, Brian R. Edlin, Ira M. Jacobson And Andrew H. Talal Liver International Volume 24 Issue 3 Page 198 - June 2004 Doi:10.1111/J.1478-3231.2004
- 6 Bergmann JF, Bidart JM, George M, Beaugrand M, Levy VG, Bohuon C. Elevation of CA 125 in patients with benign and malignant ascites. Cancer 1987;59:213-7.
- 7 Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial Differences In Effectiveness Of Alpha-Fetoprotein For Diagnosis Of Hepatocellular Carcinoma In Hepatitis C Virus Cirrhosis. Division Of Gastroenterology And Hepatology, Department Of Medicine, Stanford University School Of Medicine, Stanford, CA 94304-509, USA. 2002
- 8 Yurtaydın C. AÜ Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005, 103-4
- 9 Kaymakoğlu S. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005, 99-101
- 10 Çolakoğlu Y. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005, 95-7
- 11 Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha-Fetoprotein Levels In Patients With Chronic Hepatitis C 1998, 147-9
- 12 Xiao-Mao Li, Keywords: Tissue Polypeptide Specific Antigen, Liver, Cirrhosis, Hepatitis, Hepatocellular Carcinoma, Diagnosis, Tumor Marker 7 ISSN 1007-9327 CN 141219/R World J Gastroenterol 2005 May 14;11(18):2841-3
- 13 Mıstık İ, Balık İ. Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kitap: Kılıçturgay K. Badur S (Editörler). Viral Hepatit 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2000: 9-55.
- 14 Nasir Khokhar M. Associate Professor Of Medicine, Division Of Gastroenterology, Department Of Medicine, Shifa International Hospital and Shifa College Of Medicine, Sector H – 8 / 4, Islamabad, Pakistan High Ca-125 Level In Cirrhosis Of The Liver Pak J Med Sci. 2002, 18(3) 254-256) 44000
- 15 David F. Stein, Md, Fagc And Malay Myaing, Md Digestive Diseases And Sciences, Vol. 47, No. 12 (December 2002), Pp. 2686–90

- 16 Sohda T, Iwata Y, Shijo H, Egashira Y, Egashira K And Okumura M
Raised Serum Concentration Of CA19-9 Antigen In Autoimmune Hepatitis In A Patient With Increased Expression Of Proliferating Cell Nuclear 1998;51;167-9 J. Clin. Pathol
- 17 Hann HW, Lee J, Bussard A, Liu C, Jin YR, Guha K, Clayton MM, Ardlie K, Pellini MJ, Feitelson MA. Department Of Medicine, Division Of Gastroenterology And Hepatology, Preneoplastic Markers Of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1998;180-8
- 18 Elevated CA 125 In Chronic Liver Disease With Ascites [Article In Spanish] Crespo Valades E, Malmierca Corral M. Gastroenterol Hepatol. 2004 Nov;27(9):558
- 19 Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, Lok AS, Lee WM, Morgan TR, Ghany MG, Gretch DR; Serum Alpha-Fetoprotein Levels In Patients With Advanced Hepatitis C: Results From The HALT-C Trial. HALT-C Trial Group. Division Of Gastroenterology And Hepatology, Department Of Internal Medicine, Saint Louis University School Of Medicine, 3635 Vista Avenue, St Louis, MO 63110, USA. 2003;481-6
- 20 Kitagawa Y, Iwai M, Muramatsu A, Tanaka S, Mori T, Harada Y, Okanoue T, Kashima K. Third. Immunohistochemical Localization Of CEA, CA19-9 And DU-PAN-2 In Hepatitis C Virus-Infected Liver Tissues. Department Of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University Of Medicine, Kyoto, Japan. Histopathology. 2002 May;40(5):472-9.
- 21 Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, Lok AS, Lee WM, Morgan TR, Ghany MG, Gretch DR; HALT-C Trial Group. Division Of Gastroenterology And Hepatology, J Hepatol. 2005 Sep;43(3):434-41.
- 22 Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. Department Of Clinical Biochemistry, King's College School Of Medicine And Dentistry, London, UK. Ann Clin Biochem. 1998 Jan;35 (Pt 1):99-103.
- 23 Clinical Usefulness Of Circulating Tumor Markers [Ohkura H](#). Ibaraki Kenritsu Chuo Hospital & Cancer Center, 6528 Koibuchi, Tomobe-Machi, Nishi-Ibaraki-Gun, Ibaraki Japan. [Gan To Kagaku Ryoho](#). 2004 Jul;31(7):1131-4.
- 24 Sari R, Yildirim B, Sevinc A, Bahceci F, Hilmioglu F. The Importance Of Serum And Ascites Fluid Alpha-Fetoprotein, Carcinoembryonic Antigen, CA 19-9, And CA 15-3 Levels In Differential Diagnosis Of Ascites Etiology. Department Of Internal Medicine, Gastroenterology, Inonu University, Faculty Of Medicine, Turgut Ozal Medical Center, Malatya, Turkey. 19 Hepatogastroenterology. 2001 Nov-Dec;48(42):1616-21
- 25 Halme L, Karkkainen P, Isoniemi H, Makisalo H, Von Bogulawski K, Hockerstedt

K. Carbohydrate 19-9 Antigen As A Marker Of Non-Malignant Hepatocytic Ductular Transformation In Patients With Acute Liver Failure. A Comparison With Alpha-Fetoprotein And Carcinoembryonic Antigen. Dept. Of Surgery, Helsinki University Central Hospital, Finland. Scand J Gastroenterol. 1999 Apr;34(4):426-31.

26 Sohda T, Iwata Y, Shijo H, Egashira Y, Egashira K, Okumura M. Increased Expression Of Proliferating Cell Nuclear Antigen In Autoimmune Hepatitis In A Patient With Raised Serum Concentration Of CA19-9. First Department Of Internal Medicine, School Of Medicine, Fukuoka University, Japan 1999,402-8

27 Kim YS, Kim DY, Ryu KH, Song JH, Kim MS, Jung HS, Park JY, Jung HK, Yoo K, Moon IH, Baek JY. Korean J Gastroenterol.. Clinical Significance Of Serum CA 125 In Patients With Chronic Liver Diseases] 2003 Nov;42(5):409-14

28 Devarbhavi H, Kaese D, Williams AW, Rakela J, Klee GG, Kamath PS. Division Of Gastroenterology And Hepatology And Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minn 55905, USA. Mayo Clin Proc. Cancer Antigen 125 In Patients With Chronic Liver Disease 2002 Jun;77(6):538-41..

29 Devarbhavi H, Kaese D, Williams AW, Rakela J, Klee GG, Kamath PS. Cancer Antigen 125 In Patients With Chronic Liver Disease.. Division Of Gastroenterology And Hepatology And Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minn 55905, USA. Ca 125 Mayo Clin Proc. 2002 Jun;77(6):538-41.

30 Gressner AM, Schuppan D. Cellular and molecular pathobiology, pharmacological intervention and biochemical assessment of liver fibrosis. 2000,163-6

31 Bloomer JR, Waldmann TA, McIntire RK, Kiatskin G. Alfa-fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders. JAMA 1975 ;233 :38-41.

32 Fabris C, Basso AD, Leandro G, Meggiato T, Elba S, Panozzo MP, et al. Serum CA 19-9 and alpha - fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. Cancer 1991 ;68 :1795-8.

33 Haglund C, Kuusela P, Roberts P, Jalanko H. Tumour marker CA 125 in patients with digestive tract malignancies. Scand J Clin Invest 1991;51:265-70.

34 Yılmaz T F Ü İç Hastalıkları AD Uzmanlık Tezi Elazığ 1999

35 Ruibal A, Encabo G, Martinez-Miralles E. CA 125 seric levels in non malignant pathologies. Bull Cancer 1984 ;71 :145-8.

36 Encabo G, Ruibal A. Seric CA19-9 levels in patients with non tumoral pathologies. Our experience in 892 cases. Bull Cancer (Paris) 1986;3:256-9.

37 Yavuz H, Vardareli E, Sarıçam T, Erenoğlu E. CA 125 ve CA 19-9'un sirozda prognostik önemi. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi; 8-13 Ekim 1996; Antalya: Bildiriler Kitabı s. B 71.

38 İlman N, Karaboğa S, Yıldız M, Ceran A. CA 19-9 ve CA 125'in karaciğer sirozunda önemi. 14. Gastroenteroloji Kongresi;28 Eylül-3 Ekim 1997;Mer-sin; Bildiriler Kitabı s.104-5.

39 A.Encabo G.Martinez-Miralles E. CA 125 seric levels in non maügnant pathologies. Butt Cancer 1984 ;71 :145-8.

40 Leandro G.Zizzari S, Manghısı OG. Role of hepatic dysfunction and biliru-bin on CA 19-9 levels in cirrhotic patients. Gastroenterology 1987;92;270-1.

41 Osswald BR.Kiee FE.VVysocki S. The reliability of highly elevated CA 19-9levels. Disease Markers 1993 ;11 :275-8.

42 Collazos J, Genolla J, Ruibal A. CA 19-9 in non-neoplastic liver diseases. A clinical and laboratory study. Clinica Chimica Ağta 1992 ;210 :145-51.

43 Haglund C.Lundin J.Kuusela P.Roberts PJ. CA242,a newtumour marker for pancreatic cancer:a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. BrJ Cancer 1994;70:487-92.

44 Andriulli GT, Piantino P, Farİni R, Gavalini G, Piazza L, Naccarato R, et al. Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA19-9 assay a marker for gastrointestinal cancers. Digestion 1986 ;33 :26-33.

45 Putzki H, Ledvvoch J, Student A.Jablonski M.Heymann H. Tümör markers carcinoembryonic antigen tissue polypeptide antigen and carbohydraİe antigen 19/9 in liver diseases. J Surg One 1988 ;37 :133-5.