

Portal hipertansiyonda serum leptin ve homosistein düzeylerinin anlamı ve antropometrik değişkenler ile ilişkisi

The significance of leptin and homocysteine levels in the pediatric patients with portal hypertension and their relation with antropometric parameters

Mesut Aydoğdu, Tülay Erkan, Hafize Uzun*, Seval Aydın*, Yaşar Doğan, Fügen Ç. Çokuğraş, Tufan Kutlu, Mahir Gülcan**, Ethem Erginöz***, Osman F. Şenyüz****

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı
*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, **SSK Bakırköy Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesi
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve *Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Amaç: Portal hipertansiyonlu (PH) hastalarda serum homosistein düzeyleri ile PH tipi ve serum leptin-homosistein düzeyleri ile antropometrik ölçümleri arasında ilişkinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 10'u ekstrahepatik portal hipertansiyon (EHPH), 24'ü intrahepatik portal hipertansiyon (IHPH) tanılı 34 hasta ve 20 sağlıklı çocuk alındı. Antropometrik ölçüm olarak boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, boya göre kilo (BGK), yaşa göre kilo (YGK), vücut kitle indeksi (VKI), kol çevresi (KÇ), triseps deri kıvrımı kalınlığına (TDK) bakıldı. Tüm olgulardan leptin, homosistein, B12 ve folik asit düzeyleri ile hasta grubunda ayrıca metiyonin yüklenme sonrası homosistein düzeyi araştırıldı. B12 ve folik asit RIA kit, homosistein ve leptin düzeyleri ELISA kiti ile çalışıldı.

Bulgular: Üç grup arasında, yaş, cinsiyet, folik asit ve B12 vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak kontrol ve IHPH grupları arasında boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, BGK, YGK, VKI, KÇ, TDK kalınlığı, açlık homosistein düzeyi ve leptin değişkenleri açısından anlamlı fark vardı. Bu anlamlılık kontrol grubu ile EHPH grubu arasında sadece leptin ve açlık homosistein düzeyinde idi, EHPH ve IHPH arasında ise değişkenlerin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

Çıkarımlar: Çalışmamızda hem EHPH hem de IHPH'li hastalarda beslenme yetersizliği olmakla beraber, IHPH'li hastalar daha fazla etkilenmişti. Leptin ve homosistein düzeyleri ise PH'nin intrahepatik veya ekstrahepatik olmasına göre farklılık göstermiyordu. Dolayısıyla arteriyel tıkaç oluşumunda önemli bir etmen olan homosisteinin EHPH etiolojisinde aynı rolü oynamadığı görüşüne varıldı
(*Türk Ped Arş 2007; 42: 17-23*)

Anahtar kelimeler: Beslenme bozukluğu, homosistein, leptin, portal hipertansiyon

Summary

Aim: To measure leptin and homocysteine levels in serum of pediatric patients with portal hypertension, in order to assess their role in the development of hemodynamic and nutritional changes.

Material and Method: Twent-four patients with intrahepatik portal hypertension (IHPH), ten patients with extrahepatik portal hypertension (EHPH) and twenty healthy children as control group were evaluated by anthropometric measurements; height, height Z score, weight, weight Z score, weight-to-height, weight-to-age, body mass index (BMI), mid-arm circumference (MAC) and triceps skinfold thickness (TSF). Serum levels of leptin, homocysteine, B12 vitamin and folic acid in all cases and serum levels of homocysteine in patients after methionin loading were measured. B12 and folic acid levels were measured by RIA, homocysteine and leptin levels were measured by ELISA.

Results: No statistically significant difference was found between the three groups according to sex, folic acid and B12 vitamin levels, but there was statistically significant difference in measurements of height, height Z score, weight, weight Z score, weight-to-height, weight-to-age, BMI, MAC, TSF, leptin and fasting homocysteine levels between the control and the IHPH groups. Between the control and the EHPH groups there was only significant difference in measurements of leptin and fasting homocysteine levels. No statistically significant difference was found between IHPH and EHPH according to levels of parameters.

Conclusions: As a result, we observed malnutrition very frequently in both EHPH and IHPH groups, and IHPH group was more severely affected according to nutritional values. Serum homocysteine and leptin levels didn't significantly differ in between IHPH and EHPH groups. These results suggest that homocysteine which plays an important role in the etiology of atherosclerosis, doesn't play the same role in the etiology of portal hypertension. (*Türk Arch Ped 2007; 42: 17-23*)

Key words: Homocysteine, leptin, malnutrition, portal hypertension

Giriş

Kronik karaciğer hastalarında beslenme bozukluğu oldukça sık görülür. Bu durum, hastalığın esas nedeniyle ilişkili olarak, genelde katabolizmada artma, alım yetersizliği ya da emilim bozukluğuna bağlıdır (1-4).

Portal hipertansiyonlu (PH) çocuklar beslenme bozukluğuna eğilimlidirler. Dinlenme anındaki enerji tüketimleri dahi sağlıklı kontrollerden daha yüksektir (3). Büyüme geriliğine yol açan protein-enerji açısından yetersiz beslenme çocukluk çağındaki kronik karaciğer hastalığının kaçınılmaz sonucudur (4).

Serum leptin düzeyi yağ depoları ile ilişkili olup, obese geninin ürünüdür ve enerji dengesindeki değişikliğe bağlı olarak düzeyi farklılık göstermektedir (5). Hipotalamus üzerinden etki göstererek enerji alımı, enerji harcanması ve hormonal işlevleri düzenler. Giderek güncelliği artan leptin çalışmalarında, leptin düzeyi ile birçok hastalık arasında ilişki kurulmaya çalışılmaktadır. Özellikle şişmanlık-leptin düzeyi ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı ve ölüm oranları arasındaki ilişki, yapılan bir çalışmada leptinin trombosit kümeleşmesini uyararak arteriyel tıkaca yol açması ile açıklanmıştır (6).

Erişkinde yapılan az sayıda çalışmada leptin, beslenme bozukluğu ve kronik karaciğer hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır (7). Ancak çocuklarda bu konuda yapılmış çalışma yoktur.

Homosistein dolaylı olarak B₆, B₁₂ ve folik asit eksikliğini gösterdiği için beslenme bozukluğunun bir göstergesi olabilir (Şekil 1). Emilim bozukluğu ya da uzun süren alım eksikliğinde bu vitamin eksikliklerine bağlı olarak serum homosistein düzeyi yükselebilir. Daha çok arteriyel tıkayıcı olaylarda, buna eğilimi artırıcı bir rol oynayan homosisteinin, Gaussem ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada venöz tıkayıcı hastalıklarda da risk etmeni olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda PH'li hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde serum leptin ve homosistein düzeylerinin bir rolü olup olmadığı, leptin ve homosistein düzeylerinin, PH'nin intrahepatik veya ekstrahepatik olmasına göre farklılık gösterip göstermediği, homosistein düzeyi ile PH tipi arasında (özellikle ekstrahepatik PH) bir ilişki olup olmadığının araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenen (Proje No:T-87/11112002) ve Fakülte Etik Kurul Komisyonun izni olan çalışmaya Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

Polikliniği ve Sosyal Sigortalar Kurumu Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nden izlemi olan, PH tanılı, ailelerinden yazılı kabul izni olan toplam 34 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalar klinik bulgular, endoskopik incelemede varis varlığı ve karaciğer biyopsi bulgularına göre tanılandırılmıştı. Bunlardan 10'u (dört erkek, altı kız) ekstrahepatik PH (EHPH) (hepsinde portal ven trombozu, birinde ayrıca splenik ven trombozu vardı), 24'ü (14 erkek, 10 kız) intrahepatik PH (İHPH) (yedi kriptojenik siroz, beş konjenital hepatik fibroz, dört Wilson hastalığı, dört kistik fibroz, bir opere safra yolu atrezisi, bir sklerozan kolanjit, bir kronik hepatit B, bir kronik hepatit C) tanılıydı. Araştırılan tromboz paneli sonucunda EHPH'li hastaların birinde protein C eksikliği, birinde de antitrombin III eksikliği saptanmıştı. Konjenital hepatik fibrozlu hastalar dışında tüm hastaların sirozu mevcuttu.

Kontrol grubu olarak ise aynı dönem içinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Pediatri Polikliniğine başvuran, 10'u erkek, 10'u kız olmak üzere 20 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta ve kontrol gruplarında antropometrik ölçüm olarak boy, kilo, boya göre kilo (BGK), yaşa göre kilo (YGK), vücut kitle indeksi (VKİ), kol çevresi (KÇ), triseps deri kıvrımı kalınlığına (TDK) bakıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Boy ve kilo değerlendirilmesinde Z skoru da [standart sapma skoru (SSS)] kullanıldı.

Yaşa göre kilo değerlendirilmesinde, yaşa uyan ortalama ağırlığın yüzdesi %60'ın altında olanlar ağır beslenme yetersizliği, %60-80 arası orta beslenme yetersizliği, %80-90 arası hafif beslenme yetersizliği, %90-110 arası normal, %110-120 arası fazla ağırlıklı çocuk, > %120 olanlar ise şişman çocuk olarak kabul edildi (9).

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan en az sekiz saatlik açlık süresinden sonra B₁₂, folik asit, homosistein ve leptin düzeyleri için 4 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri oda ısısında pıhtılaşmak için bekletildikten sonra 10 dakika 1500 devir/dakika hızla çevrildi. Ayrıca hasta gruplarında gizli hiperhomosisteinemi de araştırmak için 0,1 gr/kg ağızdan metiyonin meyve suyu içinde içirilerek 4 saat sonra tekrar 2 cc kan alındı. Homosistein ve leptin düzeyleri için 2 cc serum kapalı plastik tüplerde kodlanarak - 70 derecede derin dondurucuda biriktirildi.

B₁₂ ve folik asit düzeyleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında "radyoimmün assay" (RIA) kit yöntemiyle, homosistein ve leptin düzeyleri ise "enzim immün assay" (ELISA) kiti ile çalışıldı.

Intrahepatik PH, EHPH ve kontrol gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis

testi kullanıldı. Bu testte anlamlı farklılık gösteren değişkenlerde farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. İkili karşılaştırmalarda olgu sayılarının az olması nedeniyle hata ihtimalini azaltmak için 0,016'dan (0,05/3) küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

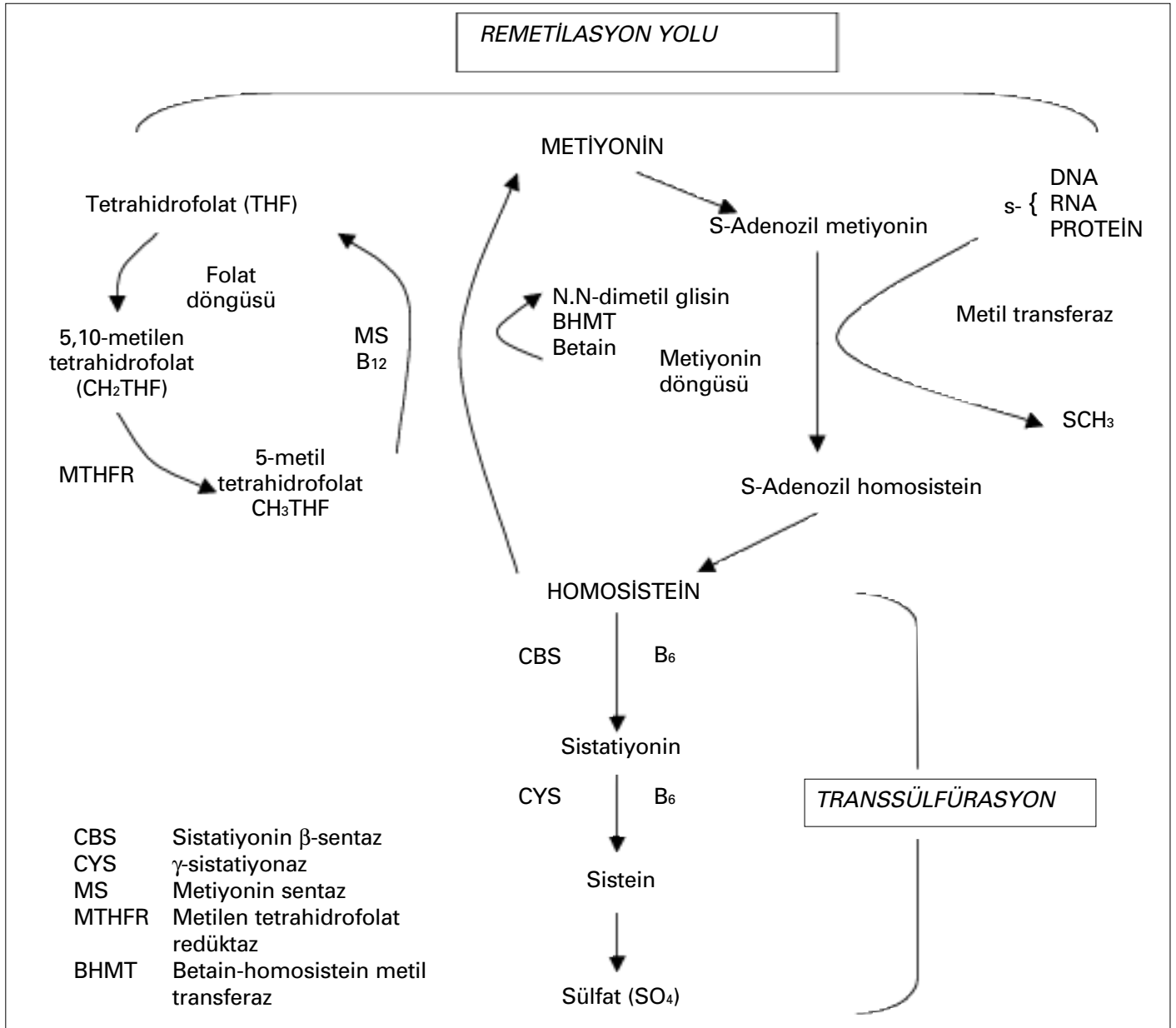
Bulgular

Çalışmaya alınan PH'li hastalar ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna ait elde edilen tüm verilerin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 1, 2, 3'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan EPH'li hastaların dördü erkek (%40), altısı kız (%60), yaş ortalaması ise $13,9 \pm 3,8$ yıl idi. İntrahepatik PH'li hastaların 14'ü erkek (%58), 10'u kız (%42) olup yaş ortalaması $11,7 \pm 4,5$ yıl idi. Kontrol grubunun 10'u erkek (%50), 10'u kızdı (%50), yaş ortalaması $13,3 \pm 2,4$ yıl idi.

Üç grup arasında, yaş, cinsiyet, folik asit ve B₁₂ vitamini açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Üç grup arasında boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, BGK, YGK, VKİ, KÇ, TDK kalınlığı, açlık homosistein düzeyi ve leptin değişkenleri açısından farklılık bulundu (sırasıyla $p = 0,019; 0,030; 0,007; 0,027; 0,012; 0,014; 0,011; 0,013; 0,004; <0,001; <0,001$) (Tablo 1, 2).



Şekil 1. Homosistein metabolizması

Yaş'a göre kilo değerlendirmesinde EHPH'li hasta grubunda bir hastada ağır, üç hastada orta, bir hastada ise hafif olmak üzere toplam beş hastada (%50) beslenme yetersizliği varken İHPH grubunda iki hastada ağır, dokuz hastada orta, altı hastada ise hafif olmak üzere toplam 17 hastada (%71) beslenme yetersizliği vardı. Kontrol grubunda ise üç hastada (%15) hafif beslenme yetersizliği bulundu.

Ekstrahepatik PH ile İHPH'lı gruplar arasında boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, BGK, YGK, VKİ, KÇ, TDK kalınlığı, açlık homosistein, metiyonin yükleme sonrası homosistein, leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,093; 0,304; 0,148; 0,642; 0,867; 0,642; 0,467; 0,445; 0,109; 0,669; 0,615; 0,539$) (Tablo 3).

Ekstrahepatik PH grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, BGK, YGK, VKİ, KÇ, TDK kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken açlık homosistein ve leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p = 0,948; 0,155; 0,650; 0,049; 0,055; 0,039; 0,307; 0,307; 0,948; < 0,001; < 0,001$) ($p < 0,016$ anlamlı olarak kabul edildi).

İntrahepatik PH grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, BGK, YGK, VKİ, KÇ, TDK kalınlığı, açlık homosistein ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p = 0,006; 0,012; 0,001; 0,014; 0,005; 0,005; 0,002; 0,002; 0,001; < 0,001; < 0,001$).

Leptin düzeyleri açısından cinsiyete göre karşılaştırma yaptığımızda hem kontrol grubunda hem de kronik karaciğer hastalığı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tartışma

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde değişik yöntem ve değişkenler kullanılabilir. Sokol ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesinde, erken dönemdeki BGK değerinin organ büyüklüğü nedeniyle kilo kaybını tam olarak göstermediği sonucuna varılarak TDK kullanılmasının daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda İHPH grubunda tüm beslenme göstergeleri (boy, boy Z skoru, kilo, kilo Z skoru, BGK, YGK, VKİ, KÇ, TDK) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ancak bizim çalışmamızdaki hasta grubu 2,5-18 yaş arasında olup hastalık süreleri daha uzundu. Dolayısıyla tüm değişkenlerin etkilenmiş olması normal olarak değerlendirildi. Değişkenler açısından ortalama değerler kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte EHPH grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yani karaciğerin etkilenmiş olması beslenme bozukluğu düzeyini artırıcı bir rol oynamaktadır. Yine çalışmamızda Gomez'e göre YGK değerlendirmesi yapıldığında da, bu görüşü destekler şekilde EHPH grubunda %50, İHPH grubunda %71, kontrol grubunda ise %15 beslenme yetersizliği saptandı. Portal hipertansiyonlu hastalar ile kontrol grubu arasında beslenme değişkenlerinde görülen fark B12 vitamini ve folik asit düzeyleri açısından görülmedi. Bu da hastalardaki beslenme bozukluğunun daha çok yetersiz kalori alımından, ya da daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi artmış katabolizma ve enerji harcanması sonucu olduğunu düşündürdü.

Tablo 1. Antropometrik verilerin ortalamaları

Grup		Boy	Boy Z skoru	Kilo	Kilo Z skoru	BGK	YGK %	VKİ	KÇ	TDK
EHPH	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ort.	152,750	-0,460	44,30	-0,690	8,80	86,40	17,877	20,050	11,520
	SS	21,846	1,768	18,44	1,693	2,57	24,91	3,975	4,991	5,767
İHPH	n	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Ort.	139,146	-0,871	34,95	-0,817	9,21	84,29	17,090	18,396	8,157
	SS	25,206	1,737	15,85	1,235	1,82	20,11	2,772	3,916	2,761
SÇ	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Ort.	156,875	0,235	48,66	0,035	10,55	100,8	19,553	21,855	12,375
	SS	11,119	0,775	9,73	0,576	0,83	10,62	1,754	2,202	4,614
	p	0,019	0,030	0,007	0,027	0,012	0,011	0,014	0,013	0,004

EHPH- ekstrahepatik portal hipertansiyon, İHPH- intrahepatik portal hipertansiyon, SÇ- sağlam çocuk, Ort.- ortalama, SS- standart sapma, n- hasta sayısı, BGK- boya göre kilo, YGK- yaş'a göre kilo yüzdesi, VKİ- vücut kitle indeksi, KÇ- kol çevresi, TDK- triseps deri kıvrımı kalınlığı, p- Kruskal-Wallis Testine göre

Literatürde PH'nin intrahepatik veya ekstrahepatik oluşuna göre beslenme değişkenlerini araştıran bir çalışma bulunamadı. Ancak Mehrotra ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada 33 EHPH'si olan prepubertal hasta ile yaş uyumlu beslenme bozukluğu olmayan 35 olgu büyüme geriliği açısından araştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda boy Z skor, K, TDK, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve bazal büyüme hormonu (GH) bakılmıştır. Hasta grubunda boy Z skoru ve IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük, TDK'da fark saptanmaz iken, GH düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak EHPH grubunda büyüme hormonu direnci olduğu ve bunun da büyüme geriliğine yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır. Bizim alışmamızda EHPH hastalarının tüm beslenme değişkenleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, GH düzeyi de bakılmamış olduğu için GH ve EHPH ilişkisi ile ilgili yorum yapmamız mümkün değildir.

Yapmış olduğumuz çalışmada beslenme göster-geleri açısından EHPH ile İHPH arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık yoktu. İntrahepatik PH ile kontrol grubu arasında bütün değişkenler açısından anlamlı farklılık var iken, aynı fark EHPH ile kontrol grubu arasında saptanamadı. Ekstrahepatik PH grubunda da tüm beslenme göstergeleri etkilenmekle birlikte, bu etkilenme karaciğer hastalığı ve bunun sonucunda PH'si gelişmiş olanlardan daha azdı.

Yetişkinlerde kronik karaciğer hastalıklarında yapılan bir çok çalışmada leptin düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu gösterilmiştir (7,12). ömlekçi ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada ise farklı olarak, Child C karaciğer sirozu olan kadın ve erkek hastalarda Child A karaciğer sirozu olanlara göre leptin düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu durum karaciğer hastalığının ciddiyeti arttıça, leptin düzeylerinin beslenme bozukluğu ve bilinmeyen farklı mekanizmalara bağlı olarak düştüğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çocuklarda bu konuda yapılmış çok az çalışma vardır. Son dönem karaciğer hastalığı olan 24 çocuk, karaciğer nakli öncesinde ve nakil sonrası üçüncü ayda serum leptin düzeyleri ve antropometrik

Tablo 2. Laboratuvar verilerinin ortalamaları

Grup		B12	FA	HMS-A	HMS-M	Leptin
EHPH	n	10	10	10	10	10
	Ort.	377,70	8,590	15,590	28,950	6,670
	SS	181,33	3,553	2,587	4,498	1,525
İHPH	n	24	24	24	24	24
	Ort.	485,83	9,683	14,825	28,050	6,325
	SS	270,52	2,258	3,369	5,266	1,915
S	n	20	20	20		20
	Ort.	388,40	10,190	6,351		3,955
	SS	200,16	3,654	1,633		
	p*	0,372	0,465	<0,001		<0,001

EHPH- ekstrahepatik portal hipertansiyon, İHPH- intrahepatik portal hipertansiyon, S- sağlam çocuk, Ort.- ortalama, SS- standart sapma, n- hasta sayısı, FA- folik asit HMS-A- açlık homosistein düzeyi, p- Kruskal- Wallis testine göre

Tablo 3. Mann-Whitney U testine göre gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar (p<0,016)

Grup	Boy p	Boy Z skoru p	Kilo p	Kilo Z skoru p	BGK p	YGK p	VKi p	K p	TDK p	HMS-A p	Leptin p	HMS-M p
EHPH İHPH	0,093	0,304	0,148	0,642	0,867	0,642	0,467	0,445	0,109	0,669	0,539	0,615
EHPH S	0,948	0,155	0,650	0,049	0,055	0,039	0,307	0,307	0,948	<0,001	<0,001	
İHPH S	0,006	0,012	0,001	0,014	0,005	0,005	0,002	0,002	0,001	<0,001	<0,001	

EHPH- ekstrahepatik portal hipertansiyon, İHPH- intrahepatik portal hipertansiyon, S- sağlam çocuk, BGK- boya göre kilo, YGK- yaşa göre kilo yüzdesi, K- kol çevresi TDK- triceps deri kıvrımı kalınlığı, FA- folik asit, HMS-A- açlık homosistein düzeyi, HMS-M- metiyonin yüklemesi sonrası homosistein düzeyi

ölçümler açısından değerlendirilmiştir (14). Hem kontrol grubunda hem de hasta grubunda leptin düzeylerinde cinsiyete göre farklılık bulunmazken hasta grubunun hem leptin düzeyleri hem de beslenme değişkenleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Nakil sonrası üçüncü aydaki ölçümlerde KÇ ve TDK'de belirgin iyileşme olurken, leptin düzeylerinde de nakil öncesine göre belirgin düşme görülmüş, VKİ'de ise bir değişim gözlenmemiştir. Ancak nakil sonrasında logaritmik serum leptin düzeyi ile VKİ, KÇ ve TDK arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ki, bu durum nakil öncesi dönemde gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak hem hasta gruplarında hem de kontrol grubunda leptin düzeyi açısından erkek ve kız farklılığı yoktu. Ancak leptin düzeyleri hem İHPH hem de EHPH grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksekti. Her iki grup arasında ise anlamlı farklılık yoktu. Hastalarımızın hepsi klinik olarak iyi durumda olup hiç birisi son dönemde değildi. Bu nedenle sonuçlarımız karaciğer hasarı son dönemde olmadıkça, leptin düzeyinin yüksek olduğu görüşünü desteklemektedir.

Karaciğer sirozunda metiyonin ve homosistein düzeylerinin yüksek olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu durumu açıklayabilecek pek çok neden ileri sürülmüştür. Hem remetilasyon hem de transsülfürasyon yolundaki enzim etkinliğindeki azalmalar sorumlu tutulmuştur (14-17). Yetişkinlerde kronik karaciğer hastalıklarında yüksek homosistein düzeyleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen (18-20) literatürde kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarla ilgili çalışma yoktur.

Homosistein yüksekliği daha çok arteriyel tıkaçıcı hastalıklarla ilişkilidir (21-24). Venöz damar hastalıkları-homosistein arasındaki ilişki ile ilgili az sayıda araştırma yapılmıştır. Tazi ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada birden çok arteriyel ve/veya venöz trombotik atak geçiren 78 hasta incelenmiş, etiolojisi bilinmeyen sadece venöz trombozu olan ve etiolojisi bilinmeyen venöz trombozla birlikte arteriyel trombozu ya da sadece arteriyel trombozu olan hastalarda homosistein düzeylerinin normal kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuş ve homosisteinin venöz tromboz etiolojisinde de rol oynayabileceği belirtilmiştir. Yine bu çalışmayı destekler biçimde Fransa'dan 34 yaşında bir kadın hastada sol portal ven dalındaki tromboz nedeni olarak metil tetrahidrofolat redüktaz mutasyonu ile birlikte olan folat düzeyinde düşüklük ve hiperhomosisteinemi bildirilmiştir (26).

Bizim çalışmamızda genelde portal ven, hepatic ven ve splenik ven trombozuyla seyreden EHPH grubu ile İHPH grubu arasında hem açlık hem de daha çok transsülfürasyon yolunu gösteren metiyonin yük-

leme sonrası homosistein düzeylerinde fark yoktu. Ancak her iki grubun da açlık homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre oldukça yüksekti.

Çalışmamızda homosistein düzeyindeki artış, serum B12 vitamini ve folik asit düşüklüğü ile birlikte değildi. B12 vitamini ve folik asit homosistein metabolizma kofaktörleri olmakla birlikte daha çok remetilasyon yolunu yansıtır. Ancak karaciğerde bu yol dışında, bu kofaktörlere bağımlı olmayan ve BHMT yolu ile de remetilasyon oluşabildiği için, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri normal olmasına karşın homosistein düzeyi yüksek olabilir (16).

Sonuç olarak çalışmamızda hem EHPH hem de İHPH'li hastalarda beslenme yetersizliği olmakla beraber, İHPH'li hastalar daha fazla etkilenmişti. Yani karaciğerin etkilenmiş olması beslenme bozukluğu düzeyini artırıcı bir rol oynamaktadır.

Ekstrahepatik PH gubu ile İHPH grubu arasında hem açlık hem de daha çok transsülfürasyon yolunu gösteren metiyonin yükleme sonrası homosistein düzeylerinde fark yoktu. Ancak her iki grubun da açlık homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre oldukça yüksekti. Dolayısıyla arteriyel tıkaç oluşumunda önemli bir etmen olan homosisteinin EHPH etiolojisinde aynı rolü oynamadığı görüşüne varıldı.

Kaynaklar

1. Protheroe SM. Feeding the child with chronic liver disease. *Nutrition* 1998; 14: 796-800.
2. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition* 2003;19: 515-21.
3. Bavdekar A, Bhave S, Pandit A. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 427-31.
4. Taylor RM, Dhawan A. Assessing nutritional status in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1817-24.
5. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
6. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggest a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;108: 1533-40.
7. Bölükbas FF, Bölükbas C, Horoz M, et al. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 23.
8. Gaussem P, Siguret V, Aiach M. Evaluation of hemostasis in venous thromboembolism pathology. *Ann Biol Clin* 1998; 56: 49-56.
9. Saner G. Beslenme durumunun değerlendirilmesi. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatrici*. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2002 : 204-9.
10. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 203-8.
11. Mehrotra RN, Bhatia V, Dabadghao P, Yachha SK. Extrahepatic portal vein obstruction in children: anthropometry, growth hormone, and insulin-like growth factor I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 520-3.

12. Mc Cullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G. Gender dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 947-53.
13. Comlekçi A, H. Akpınar, S. Yeşil, et al. Serum leptin levels in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 779-86.
14. Roberts GA, Holt RI, Ghatei MA, et al. Serum leptin and insulin in paediatric end-stage liver disease and following successful orthopic liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 401-6.
15. Mato JM, Corrales F, Martin-Duce A, et al. Mechanisms and consequences of the impaired trans-sulphuration pathway in liver disease: Part I. Biochemical implications. *Drugs* 1990;40: 58-64.
16. Avila MA, Berasain C, Torres L, et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 33: 907-14.
17. Russmann S, Junker E, Lauterburg BH. Remethylation and transsulfuration of methionine in cirrhosis: studies with L-[H3-methyl-1-C] methionine. *J Hepatology* 2002 ; 36: 1190-6.
18. Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G, et al. Hyperhomocysteinemia and the MTR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2005; 41: 995-1003.
19. Gülşen M, Yeşilova Z, Bağcı S, et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1448-55.
20. Ventura P, Rosa MC, Abbati G, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int* 2005; 25: 49-56.
21. Takagi H, Umemoto T. Homocysteinemia is a risk factor for aortic dissection. *Med Hypotheses* 2005; 64: 1007-10.
22. Conri C, Constans J, Parrot F, Skopinski S, Cipriano C. Homocysteinemia: role in vascular disease. *Presse Med* 2000; 29: 737-41.
23. Sauls DL, Lockhart E, Warren ME, Lenkowski A, Wilhelm SE, Hoffman M. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia. *Biochemistry* 2006; 45: 2480-7.
24. Hogeveen M, Blom HJ, Amerongen M, et al. Hiperhomocysteinemia as a risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 141: 429-31.
25. Tazi Z, Cacoub P, Koskas F, et al. Value of an extensive biological study in venous or arterial thromboses. *Presse Med* 1996; 25: 531-6.
26. Audemar F, Denis B, Blaison G, Mazurier I, Peter A, Serbout R. Left branch portal vein thrombosis associated with hyperhomocysteinemia. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1388-91.