



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN
KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK, ETYOLOJİK, LABORATUVAR VE
PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze YANAŞ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Mart, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN
KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK, ETYOLOJİK, LABORATUVAR VE
PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze YANAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ebubekir ŞENATES

İSTANBUL
Mart, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Gamze YANAŞ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, ETYOLOJİK, LABORATUAR VE PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ebubekir ŞENATESŞ

Üyeler:

İMZA

.....

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ
İstanbul Medeniyet Univ. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. Tes. No: 65952 / 40969
T.C.S.B. Medeniyet Univ.
Göztepe EAH
Prof. Dr. Mehmet UZUNKULU
İç Hast. İdari Sorumlusu
Dip. Tes. No: 65952 / 40969

.....
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doç.Dr.H. Levent DOĞANAY
Gastroenteroloji Kliniği
İdari Sorumlusu
Dip. No:10113

Tez Savunma Tarihi: 02/03/2020

Yazar Bildirimi

“İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, ETYOLOJİK, LABORATUAR VE PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Gamze YANAŞ’ın

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları turnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2020

İmza: 

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Gamze YANAŞ



Uzmanlık eğitimime devam etmem için desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca da engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgilerinden faydalandığım, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Ebubekir Şenates'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, hekimlikte bilginin, şefkatli olmanın daha da önemlisi etik olmanın önemini gösteren tüm değerli hocalarıma,

Yoğun çalışma şartları ve nöbetlere rağmen saygı ve sevgi çerçevesi içinde uyum ile çalıştığımız, 4 yıl boyunca karşılaştığımız tüm zorlukları birbirimize destek olarak, beraber göğüslediğimiz sevgili Gülçin Halise Tokdemir'e ve Taner Tan'a,

Güzel anılarımızla hatırlayacağım eşkıdemime ve tüm değerli uzman aday mesai arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, sabırları, koşulsuz sevgisi ve güvenleri ile yanımda olan, hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir destekten kaçınmayan ve bana her daim en iyi çalışma şartlarını sunan, canım babam Hüseyin Ali Hüner'e, canım annem Satı Hüner'e ve canım kardeşim Damla Hüner'e,

Zorlu öğrencilik yıllarım, sonrasında yoğun asistanlık hayatım boyunca her daim sevgisiyle, sabrıyla ve yardımlarıyla imdadıma koşan, hayatımı her zaman kolaylaştıran, tüm zorlukları birlikte göğüslediğim ve hayatı kendisiyle paylaştığım için çok şanslı hissettiğim biricik yol arkadaşım canım eşim Orkun Yanaş'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze YANAŞ
gmzhuner@gmail.com

Özet

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NE BAŞVURAN KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, ETYOLOJİK, LABORATUVAR VE PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Karaciğer sirozu; hepatik rejenerasyon, nodüler formasyon, yaygın fibrozis, hepatosellüler nekroz ile karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik, etyolojik, laboratuvar ve prognostik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri kayıt sisteminden 1 Ocak 2015 ve 15 Mayıs 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ayaktan veya yatarak başvuran siroz tanısı ile tedavi gören hastalar alındı. Hastalar çalışmaya alındıktan sonra verileri retrospektif olarak taranıp, hastaların demografik verileri, alışkanlıkları, komorbiditeleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları, görüntüleme tetkikleri, siroz etyolojileri, siroz komplikasyonları, kullandığı ilaçlar, Child-Pugh Evresi ve MELD skoru, transplantasyon listesinde olup olmadığı, çalışma sürecinde hastanın vefat edip etmediği kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya karaciğer siroz tanısı olan 270 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 121'i (%45) kadın, 149'u (%55) erkek olup, yaş ortalaması 62.9 ± 13.5 idi. Hastaların karaciğer sirozunun etyolojisi değerlendirildiğinde; 79'unda (%29) HBV, 38'inde (%14) HCV, 27'sinde (%10) primer biliyer kolanjit, 20'sinde (%7) kronik alkol kullanımı, 45'inde (%17) non-alkolik steatohepatit (NASH), 47'sinde (%17) kriptojenik siroz, 6'sında (%2) otoimmün hepatit, 1'inde (%0,4) primer sklerozan kolanjit, 1'inde (%0,4) Wilson hastalığı, 3'ünde (%1) kardiyak siroz, 1'inde (%0,4) konjenital hepatik fibroz, 1'inde (%0,4) herediter hemokromatoz, 1'inde (%0,4) glukojen depo hastalığının karaciğer sirozuna neden olduğu tespit edildi. Komplikasyonlara bakıldığında hastaların 97'sinde (%40) asit tespit edildi, 159'unda (%72) özofagus varisi, 58'inde (%43) özofagus varis kanaması,

19'unda (%12) portal ven trombozu, 23'ünde (%13) hepatik ensefalopati ve 4'ünde (%6) spontan bakteriyel peritonit gözlendi. Toplam 5 (%2) hastada ise hepatorenal sendrom geliştiği görüldü. Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre sınıflandırıldığında 141'i (%60) grup A, 66'sı (%28) grup B ve 27'si (%12) grup C olarak değerlendirildi. Karaciğer transplantasyonu ile ilgili verisi olan 106 hastanın 26'sında (%25) karaciğer nakli gerçekleşmiş, 74'ünün mortalite bilgisi olup 12'sinde (%16) exitus bildirilmiştir.

Sonuç: Hastanemizde karaciğer sirozlu hastalarda etyolojide en sık görülen 3 faktör kronik hepatit B, NASH ve kriptojenik sirozdur. Yıllar içerisinde viral hepatit için aşılama kampanyaları, antiviral tedavilerin yaygınlaşması sayesinde viral hepatite bağlı siroz hastalarının sayısı azalmakla birlikte, NASH karaciğer siroz etyolojisi için önemli bir risk faktörüdür ve obezite ve diyabet prevalansının artması nedeniyle oranı yükselmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer siroz, etyoloji, viral hepatit, NASH, Child-Pugh skoru, MELD skoru

Abstract

DEMOGRAPHIC, ETIOLOGICAL, LABORATORY AND PROGNOSTIC FEATURES OF THE LIVER CIRRHOSIS IN PATIENTS APPLIED TO İSTANBUL MEDENİYET UNIVERSITY GÖZTEPE TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Objective: Liver cirrhosis; is a chronic progressive disease characterized with hepatic regeneration, nodular formation, wide fibrosis, hepatocellular necrosis. It is significant reason of morbidity and mortality in our country too as being in all over the world as well. In this study, we aimed to evaluate the patients diagnosed with liver cirrhosis who applied to İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital in terms of demographic, etiological, laboratory and prognostic features.

Methods: In patients and outpatients who applied to İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Gastroenterology clinic between the dates 1st of January 2015 and 15th of May 2019 from the database of İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital and are treated and/or followed with cirrhosis were taken. Patients' data were obtained retrospectively, demographic data of patients, their habits, comorbidities, family histories, laboratory investigations, radiological image investigations, cirrhosis etiologies, cirrhosis complications, medications, Child-Pugh score and MELD score, whether they are in transplantation list or not, whether patient passed away or not throughout the study were recorded.

Results: A total of 270 patients diagnosed with liver cirrhosis were included in this study. Of these 121 (%45) patients were woman, 149 (%55) patients were man and mean age of all patients was 62.9±13.5 years. When evaluating the etiology of liver cirrhosis; in 79 (%29) patients HBV, in 38 (%14) HCV, in 20 (%7) chronic use of alcohol, in 45 (%17) NASH, in 47 (%17) cryptogenic cirrhosis, in 6 (%2) autoimmune hepatitis, in 27 (%10) primary biliary cholangitis, in 1 (%0,4) primary sclerosin cholangitis, in 1 (%0,4) Wilson disease, in 3 (%1) cardiac cirrhosis, in 1 (%0,4) congenital hepatic fibrosis, in 1 (%0,4) hemochromatosis, in 1 (%0,4) glycogen storage disease was confirmed that it causes liver cirrhosis. When looking at the complications, in the patients, 97 (%40) acid is confirmed, in 159 (%72)

esophageal varices, in 58 (%43) esophageal varice bleeding, in 19 (%12) portal vein thrombosis, in 23 (%13) hepatic encephalopathy and in 4 (%6) spontaneous bacterial peritonitis was observed. In total of 5 (%2) patients, hepatorenal sendrom is being progressed is seen. When it is evaluated according to Child-Pugh scores and their groups, 141 (%60) patients are being evaluated as group A, 66 (%28) group B and 27 (%12) group C. Out of 106 patients having a data which is related with liver transplantation, liver transplantation was performed in 26 (%25) patients, 74 patients have mortality information and in 12 of these patients 74 (%16) exitus was reported.

Conclusion: Three main diseases; chronic hepatitis B, NASH and cryptogenic cirrhosis were observed mostly in our hospital in the patients diagnosed with liver cirrhosis. Throughout the years, under favour of vaccination campaigns and becoming widespread of antiviral treatments for viral hepatitis, number of patients having cirrhosis which is related with viral hepatitis has been decreasing. NASH is significant risk factor for liver cirrhosis etiology and its rate has been increasing because of increasing of prevalence of obesity and diabetes.

Key words: Liver cirrhosis, Etiology, Viral hepatitis, NASH, Child-Pugh score, MELD score.

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KARACİĞER ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	3
2.2 KARACİĞER SİROZU	3
2.2.1 Sınıflama	3
2.2.1.1 Morfolojik	4
2.2.1.2 Etyolojik	5
2.2.2 Patogenez	5
2.2.3 Klinik Bulgular	6
2.2.4 Tanı	8
2.2.5 Prognoz	8
2.2.6 Komplikasyonlar	10
2.2.6.1 Portal Hipertansiyon	10
2.2.6.2 Asit	10
2.2.6.3 Varis ve Varis Kanamaları	11
2.2.6.4 Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)	12
2.2.6.5 Hepatik Ensefalopati (HES)	13
2.2.6.6 Hepatorenal Sendrom (HRS):	14
2.2.6.7 Hepatopulmoner Sendrom (HPS)	15
2.2.6.8 Hepatoselüler Karsinom (HCC)	15
2.2.7 Karaciğer Sirozu Tedavisi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI	18
3.2 HASTA KAYITLARININ ANALİZİ	18
3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	34
Kaynaklar	41
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	47

Şekil Listesi

4.1:	Siroz Tanısı Olan Hastaların Cinsiyet Dağılımları	21
4.2:	Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Etyoloji ve Cinsiyet Dağılımı	22
4.3:	Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon Dağılımları	23
4.4:	Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyonlar ve Cinsiyet Dağılımı.....	24
4.5:	Siroz Tanısı Almış Olan Hastaların Komorbiditeleri.....	25
4.6:	Siroz Tanısı Alan Hastaların Kullanmış Olduğu İlaçlar.....	25
4.7:	Karaciğer Siroz Etyolojilerine Göre Varis Görülme Sıklığı	26
4.8:	Viral Hepatit Nedenli Siroz Tanısı Alan Hastalarda Anti-Viral Kullanımı.....	28
4.9:	Karaciğer Siroz Tanılı HCC Gelişen Hastaların Etyolojik Karşılaştırması.....	29
4.10:	Karaciğer Sirozlu Hastalarda Child Grubunun Etyolojiye Göre Dağılımı.....	31
4.11:	Siroz Tanısı Alan Hastalarda Karaciğer Nakil ve Mortalite Oranları.....	32
4.12:	Karaciğer Siroz Tanısı Olup Karaciğer Nakli Olan Hastaların Etyolojileri	32
4.13:	Karaciğer Siroz Tanısı Olup Exitus Olan Hastaların Etyolojileri	33

Tablo Listesi

2.1:	Karaciğer Sirozu Sınıflaması.....	4
2.2:	Ülkemizde Karaciğer Siroz Nedenleri.....	5
2.3:	Karaciğer Sirozunda Klinik Bulgular.....	8
2.4:	Child-Turcotte Pugh Skorlaması.....	9
2.5:	Serum-asit Albümin Gradyentine Göre Asit Sınıflaması.....	11
2.6:	Özofagus Varislerinde Endoskopik Sınıflama.....	12
2.7:	Hepatik Ensefalopati Klinik Evrelemesi (West Haven Kriterleri).....	13
2.8:	Uluslararası Asit Kulübü (The International Ascites Club) HRS tanı Kriterleri.....	14
4.1:	Siroz Tanısı Olan Hastaların Dermografik İncelenmesi.....	20
4.2:	Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Yaş Dağılımı ve Etyolojisi.....	22
4.3:	Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon ve Yaş Ortalaması Dağılımları.....	24
4.4:	Siroz Tanısı Olan Hastaların Varis Kanaması ve Hepatik Ensefalopati İlişkisi.....	27
4.5:	Siroz Tanısı Almış Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	30

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFP	Alfa Fetoprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMA	Antimitokondriyal Antikor
ANA.....	Antinükler Antikor
ASMA	Anti Düz Kas Antikoru
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTP	Child Turcotte Pugh
DM.....	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GİS.....	Gastrointestinal sistem
HBV	Hepatit B virüs
HCC	Hepatosellüler Karsinom
HCV	Hepatit C virüs
HRS	Hepatorenal Sendrom
MR.....	Manyetik rezonans
NASH	Non Alkolik Steatohepatit
OİH.....	Otoimmün Hepatit
PBS.....	Primer Biliyer Siroz
PTZ	Protrombin Zamanı
SAAG	Serum-Assit Albümin Gradiyenti
USG	Ultrasonografi
VKİ.....	Vücut Kütle İndeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer sirozu, anatomik ve patolojik olarak; karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması, yaygın fibrozis ve parankim içinde oluşan fibröz bantlar ile karakterize kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen; kronik, ilerleyici ve diffüz bir karaciğer hastalığıdır. Klinik olarak karaciğer sirozu hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır [1]. Hepatoselüler yetersizlik sonucunda gelişen, sarılık, koagülasyon bozukluğu, hipoalbuminemi; portal hipertansiyon sonucunda gelişen ise; varis, 9varis kanaması, asit, asit enfeksiyonları, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, hepatopulmoner sendromdur.

Sirozun başlıca nedenleri arasında viral hepatit, alkolik hepatit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, sekonder biliyer siroz, primer bilier kolanjit, Wilson hastalığı, hemakromatozis gelmektedir. Etyolojik nedenlerin sıklığı sosyoekonomik ve kültürel özelliklere göre farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da karaciğer sirozuna yol açan en sık neden alkol iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve ülkemizde en sık neden viral hepatitlerdir [2]. Etyolojik faktörler göz önüne alındığında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının son yıllarda siroz etyolojisinde ön sıralarda yer aldığı görülmektedir. Bunun en önemli nedeni olarak ise dünyada da ülkemizde de hızla artan obezite ve diyabet prevalansı düşünülmektedir.

Siroz; gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmakta, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre sirozun görülme sıklığı 2-3/10000 kişidir. Kronik karaciğer hastalığı ve siroz Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) ölüm nedenleri arasında erkeklerde 10. kadınlarda

12. sırada, Orta Avrupa'da 4. sırada gelmektedir [3]. Ülkemizde ise 2000 yılında yapılmış Ulusal Hastalık Yükü Maliyet Etkililik çalışmasında ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 20 hastalıktan biri olarak belirlenmiştir [4]. Siroz erken ölümlere neden olması yanında; hayat kalitesinde, iş gücünde, sağlık harcamaları gibi önemli kayıplara neden olmaktadır.

Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik, etyolojik, laboratuvar ve prognostik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Ağırlığımızın %2'sini oluşturan karaciğer, vücudumuzun en büyük ve metabolik açıdan en kompleks organıdır. Karaciğer sağ üst kadranda bulunur ve midklaviküler hat boyunca beşinci interkostal aralıktan sağ kostal kenara kadar uzanım gösterir. İspirasyon esnasında karaciğerin alt ucu kostal yayın altına kadar iner. Karaciğerin ortalama ağırlığı erkeklerde 1800 gram, kadınlarda 1400 gramdır. Karaciğerin uzunluğu 25-30cm, yüksekliği 8cm, sağ lobun önden arkaya uzunluğu 14-16cm'dir. Karaciğer ligamentum falciforme ile sağ ve sol loba ayrılmakta, üst, alt ve arka lob olmak üzere 3 yüzü bulunmaktadır. Fonksiyonel olarak 8 segmente ayrılan karaciğer, portal ven ve hepatik arter ile beslenmektedir. Karaciğer; hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağ dokusundan oluşur. Karaciğerin esas hücresi hepatositlerin çok yönlü işlevleri bulunmaktadır. Maddelerin sentezi, birikimi ve taşınmasında rol oynar [5, 6].

2.2 KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu, kronik inflamasyon sonucu gelişen ve zaman içinde hepatositlerde azalma ile beraber diffüz fibrozis, rejeneratif nodüller, bozulmuş lobüler yapı ve karaciğer içi vasküler şantların görüldüğü progresif ve mortal seyreden bir hastalık tablosudur [7].

2.2.1 Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik

uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır [8].

Tablo 2.1: Karaciğer Sirozu Sınıflaması [8]

MORFOLOJİK
1- Mikronodüler 2- Makronodüler 3- Mikst nodüler
FONKSİYONEL
1- Aktif (alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), bilirubin düzeyleri yüksek) 2- İnaktif (ALT, AST ve bilirubin düzeyleri normal)
KLİNİK EVRE
1- Kompanze 2- Dekompanze (ödem, asit, ikter veya hepatik ensefalopati görülür.)
ETYOLOJİK
1- Viral hepatitler (B,C,D) 2- Alkol 3- NASH 4- Otoimmün hepatit 5- Biliyer hastalıklar 6- Metabolik bozukluklar 7- İlaç ve toksinler 8- Vasküler 9- Kriptojenik

2.2.1.1 Morfolojik

1. Mikronodüler patern: Sirotik karaciğerde nodüllerin neredeyse hepsinin boyutu 3mm'den küçük olarak saptanır. Alkolik siroz, biliyer obstrüksiyon, venöz obstrüksiyon, hemokromatoz mikronodüler kategoriye girer [9].

2. Makronodüler patern: Bir çoğunun 3mm'den bir kaç santimetre büyüklüğe kadar ulaştığı nodüller saptanır. Postnekrotik (posthepatik) siroz bu grup içerisinde yer alır.

3. Miks Patern: Sirozlu hastaların büyük kısmı bu grupta olup, mikro ve makro nodüller bir arada görülür [9].

2.2.1.2 Etyolojik

Karaciğer sirozunun nedenlerine bakıldığında; kronik viral hepatitler (B, C, Delta), bilier sistem hastalıkları, primer biliyer kolanjit (PBK), ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, sklerozan kolanjit, metabolik hastalıklar (Hemokromatozis, Wilson hastalığı, glikojen depo hastalıkları), alkol, otoimmün hepatitler, ilaç ve toksinler, otoimmün hastalıklar, venookluziv hastalık, sarkoidoz, sifiliz, kalp yetersizliği, kriptojenik siroz (bilinen nedenlerden hiçbirisinin saptanamadığı siroz olguları) sayılmaktadır.

Dünyada ve ülkemizde karaciğer sirozunun en sık nedeni viral hepatitler ve alkoldür [10]. Dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi hepatit-B ile enfekte ve 257 milyon kişi kronik olarak enfektedir, enfekte olan kişilerin yaklaşık %25'inde siroz geliştiği saptanmıştır. Hepatit C virüsüne maruz kalan hastaların yaklaşık %20-30'unda 20-30 yıl içinde siroz gelişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde HBV ve HCV virüsü sirozun diğer nedenleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek riske sahiptir. Viral hepatitlerin yanında alkol kullanımı da sirozun oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir etkidir. Alkol Avrupa'da sirozun temel risk faktörüdür. Alkol tüketiminin miktarı kadar, alkol tüketme sıklığı, sigara ve obezite de alkole bağlı gelişen siroza eşlik eden faktörlerdir [11].

Tablo 2.2: Ülkemizde Karaciğer Siroz Nedenleri [12, 13]

Viral hepatitler (B, C, Delta)*	%60
Alkol	%11
Alkol+Viral hepatit	%4
Diğer nedenler	%9
Kriptojenik	%16

* Viral hepatitlerde sıklık oranı HBV > HCV > HDV şeklindedir.

2.2.2 Patogenez

Karaciğer sirozu anatomik ve patolojik olarak sırasıyla hepatositlerde azalma, yaygın fibrozis ve nodülleşme ile normal yapılanmanın hasarlanması, vasküler disorganizasyon (afferent ve efferent damarlar arası şantlar, sinüzoid kapillerizasyonu, trombotik ve obliteratif vasküler lezyonlar, anjiogenez, doku hipoksisi, atrofi) ve persistan rejeneratif stimülasyon, neoplaziye eğilim ile giden bir süreçtir [14]. Sirozun

karakteristik bulgusu, artmış olan bağ dokusu sonucu karaciğer makroskopik görünüşünün histolojik yapısının ve dolaşımının bozulmasıdır [15].

Siroz yaygın bir karaciğer hastalığıdır, fakat lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, iltihabi eksuda ve ödem nedeni ile karaciğer boyutu büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması, fibroz doku ve septaların gelişmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür.

Klinik karşılığı hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olan bu süreç kompanse ve dekompanse karaciğer sirozu olarak iki ayrı dönemde ele alınabilir. Kompanse dönem normal yapının fibrozis ve nodülleşme ile hasarlandığı ve portal hipertansiyonun yerleştiği süreçtir. Daha sonra klinik bulguların ortaya çıktığı dekompanse dönem bu süreci izler.

Dekompensasyondan temel olarak portal hipertansiyonun ilerleyişi sorumludur. Hepatik ven basınç gradienti 12 mmHg seviyesini aştığında kronik karaciğer hastalığının diğer organ ve sistemleri de ilgilendiren sistemik bir hastalık haline dönüşümü için gerekli zemin hazırlanmış olur [14]. Bozulan portal vendeki akım iki yönlü olabileceği gibi çoğunlukla retrograd, yani hepatofugaldır. Hepatik ve portal venlerde tromboz riski ileri derecede artmıştır. Orta ve büyük çaplı hepatik venlerin trombozu geniş parankim hasarına sebep olmaktadır [16].

2.2.3 Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalık olup, klinik semptom ve bulguları, etyolojik nedenlere özgü olanların dışında hepatosellüler yetersizliğe ve/veya portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir [17].

Karaciğer sirozu veya komplikasyonlarında görülen belirti ve bulguların çoğu nonspesifiktir ve olmamaları sirozu ekarte ettirmez [15]. Karaciğer sirozu sıklıkla sessiz bir hastalıktır, hastaların çoğunluğu dekompensasyon meydana gelinceye kadar asemptomatiktir.

Karaciğer sirozuna neden olan risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Alkol tüketim miktarı ve süresi, siroz gelişmesinde önemli bir faktördür. Hepatit B ve C bulaşması (örneğin; endemik bir yerde bulunmak, vertikal geçiş

olasılığı, ailede hepatitlerin öyküsü, seksüel öykü, intranazal veya intravenöz ilaç kullanımı, piercing veya dövme yaptırmış olmak, kaza sonucu enfekte kan veya vücut sıvıları ile karşılaşmak), transfüzyon öyküsü, otoimmün hepatit veya diğer karaciğer hastalığı nedenleri yönünden kişisel veya aile öyküsünün bulunması karaciğer hastalığı varlığına dikkati çekmelidir.

Erken ve kompanse karaciğer sirozu; halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, kas krampları, osteoporoz ile kendini gösterebilir.

Dekompense hastalık komplikasyonlarla kendisini gösterir. Hasta; sarılık, kaşıntı, koagülopati ve mental durumda değişme ile başvurabilir. İlaç metabolizması için gerekli hepatik enzim sentezi bozulduğundan, ilaçlara hassasiyet artar ve ilaç toksisitesi kolay gelişir [18].

Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diyabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve/veya hipotenar atrofi, asit ve ödem), hematolojik bozukluklardır (anemi).

Portal hipertansiyona bağlı olanlar ise asit, ödem, splenomegali, özefagus varis ve varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne). Sirozun dekompanse olduğunun en önemli bulgusu asitin varlığıdır. Karaciğer sirozunda oluşan asitin patogenezinde hormonal, renal ve hemodinamik faktörler sorumlu tutulmakla birlikte başlıca nedenler hemodinamik faktörler, karaciğer lenf drenajının bozulması, intrahepatik sinuzoidal basınç artışı ve periton kapiller membranındaki değişikliklerdir [19].

Tablo 2.3. Karaciğer Sirozunda Klinik Bulgular

A- Hepatosellüler Yetmezliğe Bağlı Olanlar	B- Portal Hipertansiyona Bağlı Olanlar
Sarılık	Asit ve ödem
Hormonal bozukluklar	Özofagus varisi ve kollateral dolaşım
Genital organlarda atrofi	Splenomegali
Feminizasyon	Pulmoner bozukluklar:
Hipogonadizm	Dispne
Hematolojik bozukluklar	Siyanoz
Kanama diyatezi: Burun, dişeti kanaması vs	Çomak parmak
Anemi-solukluk	
Deri değişiklikleri:	
Palmar eritem	
Spider anjioma	
Protein metabolizma bozuklukları:	
Asit ve ödem	
Tenar ve hipotenar atrofi	
Adale atrofisi	

2.2.4 Tanı

Siroz tanısı; klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi ile koyulur. Artmış karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri, hipoalbuminemi, azalmış trombosit sayısı, protrombin zamanında uzama, sarılık, portal hipertansiyonun komplikasyonlarının saptanması, endoskopi ile saptanmış özofagus varisleri, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile saptanmış splenomegali, asit ile tanı koyulur.

Görüntüleme yöntemlerinde, her yerde uygulanabilen non invazif ve ucuz olması nedeniyle ilk seçenek ultrasonografi tercih edilir. Doppler USG'de ise portal ven çapı, volümü, ortalama ve maksimum velositesi, akımı değerlendirilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; ultrasonografide saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Kesin tanı yöntemi ise karaciğer biyopsisidir. İnvaziv bir yöntem olması sebebi, komplikasyon gelişme riski nedeniyle sınırlı hastalara yapılmaktadır.

2.2.5 Prognoz

Sirozda prognoz; etyolojiye, klinik, laboratuvar bulgularına, histolojik lezyonun şiddetine ve tedavi imkanlarına bağlıdır. Dekompanse sirozda

(sarılık, asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati olan) tanı konulduktan sonraki 3 yıllık sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7-10 arasındadır. Kompanse sirozlu hastaların yıllık %10 kadarı dekompanse hale gelmektedir (52).

Sirozlu olguların prognozunu saptamak için Child-Turcotte-Pugh skoru ve MELD skoru kullanılır [20].

Child-Turcotte-Pugh Skorlaması:

Child ve Turcotte tarafından ilk kez 1964'te formüle edilen Child-Pugh (CTP) skoru; 1973'te Pugh tarafından modifiye edilmiş olup hala sirozlu olgularda prognozu değerlendirmek için esas alınan en sık yöntemdir. CTP skorunun hesaplanmasında asit durumu, ensefalopati düzeyi, total bilirubin seviyesi, albümin değeri ve PT uzama süresi (INR değeri) hesaplanarak buna karşılık gelen puanlar toplanır. 1 yıllık yaşam süresi sırasıyla Child Pugh A'da %100, Child Pugh B'de %80, Child Pugh C'de %45 olarak bulunmuştur ve Child Pugh evresi arttıkça komplikasyon gelişme riski de doğru orantılı olarak artmaktadır. [21]

Tablo 2.4: Child-Turcotte Pugh Skorlaması

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Total bilirubin	<2	2-3	3
Albumin	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Asit	Yok	Medikal tedavi ile kontrol altında	Medikal tedavi ile kontrol altında değil
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2

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

Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skorlaması:

MELD skora sistemi ilk olarak Malinchoc ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [22]. Bu skor objektif, kolay elde edilebilen total bilirubin, INR ve kreatinin düzeylerinden elde edilir. MELD skoru karaciğer transplantasyonunda önceliği belirlemek için Amerika Birleşik Devletleri'nde CTP skorunun yerini almıştır [20]. Üç aylık mortalitenin belirlendiği bu skora sisteminde MELD skoru 9 ve altındaysa mortalite

%1.9, 10-19 arasındaysa %6, 20-29 arasındaysa %19.6, 30-39 arasındaysa %52.6, 40 ve üzerindeyse mortalite %71.3'tür.

Karaciğer siroz komplikasyonu veya hepatoselüler fonksiyon bozukluğu gelişen ve MELD \geq 15 olan her hastanın nakil listesine alınması önerilmektedir [23].

11 Ocak 2016 tarihinde ABD'de organ paylaşım ve dağıtım organizasyonu yapan UNOS (United Network for Organ Sharing) tarafından nakil listeleme ile ilgili olarak MELD skoru revize edilmiş ve başlangıç MELD skoru 12 ve üzerinde ise skora sodyum değeri eklenerek yeni skor hesaplanmaktadır.

(MELD-Na skoru). MELD = 3.78 X log (Bil mg/dl) + 11.2 X log (INR) + 9.57 X log (Cr mg/dl) + 6.4 MELD Na = MELD - Na - [0.025 × MELD × (140 - Na)] + 140

2.2.6 Komplikasyonlar

2.2.6.1 Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyon, sirozun en önemli komplikasyonudur ve diğer komplikasyonların altında yatan temel nedendir [14]. Portal hipertansiyon; portal venöz basınçta patolojik düzeyde artış ve portosistemik kollateral dolaşımın gelişmesi sonucu, portal sistem kanının büyük bölümünün karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesi nedeniyle oluşur [24]. Portal kan basıncı sağlıklı bireylerde 5-10 mmHg'ya kadar iken, siroz hastalarında 10-15 mmHg'ya kadar çıkmaktadır [14]. Portal hipertansiyon nedeniyle hastalarda splenomegali, asit, kollateraller, portal hipertansif gastropati gibi komplikasyonlar gelişebilir.

2.2.6.2 Asit

Periton boşluğunda sıvı birikimi olarak tanımlanan asit, karaciğer sirozunun en sık komplikasyonlarından biridir. Portal hipertansiyon, nitrik oksit üretimi ve splanknik vazodilatasyon asit oluşumunun temel patofizyolojik mekanizmalarıdır [25].

Kompanse sirozluların yaklaşık %50-60'ında 10 yıl içinde asit gelişir ve asit geliştikten sonra 2 yıl içinde olguların yaklaşık %50'si kaybedilir [26].

Asit, miktarına göre derecelendirilir [27].

Grade 1: Fizik muayenede belirlenemeyen ancak USG ile saptanabilen asit.

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak fizik muayene ile fark edilebilen asit.

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit.

Tablo 2.5: Serum-asit Albümin Gradyentine Göre Asit Sınıflaması

A) Yüksek Serum Asit Albümin gradiyenti (SAAG \geq 1.1 g/dL)
Siroz Kalp yetmezliği Alkolik Hepatit Budd-Chiari Sendromu Portal Ven Trombozu İdiyopatik Portal Fibrozis
B) Düşük Serum Asit Albümin gradiyenti (SAAG $<$ 1.1 g/dL)
Bakteriyel Enfeksiyonlar Tüberküloz peritoniti Peritoneal karsinomatozis Pankreatik asit Serözit Nefrotik sendrom

Tüm asitlerde, asitin nedenini ortaya koymak ve enfeksiyonu ekarte etmek amacıyla tanısal parasentez yapılmalıdır. Serum-asit albümin gradiyentinin 1.1 gr/dL ve üzerinde olması %97 doğrulukla portal hipertansiyonu göstermektedir. Gradyent 1.1 g/dl altında ise enfeksiyöz ya da malign asit nedenleri düşünülmelidir.

Diüretik “resistant” asit: Tuz kısıtlaması ve maksimum dozda diüretik kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamayan asittir.

Diüretik “intractable” asit: Diüretiklere bağlı yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle diüretiklerin maksimum dozda kullanılmasının mümkün olmadığı durumdur [28].

2.2.6.3 Varis ve Varis Kanamaları

Sirozun komplikasyonlarında portal hipertansiyondan direkt olarak kaynaklanan, porto-sistemik kollaterallerin oluşumudur. Bunlardan da en

belirgin koroner ve gastrik venlerin dilate olarak gastroözofageal varisleri oluşturmaktadır.

Siroz hastalarında yaşam boyunca varis oluşma prevalansı %60-70 civarındadır. Kompanse sirozlu hastalarda tanı anında %50 civarında varis bulunmaktadır. Varisi olmayan yeni tanı siroz hastalarında yeni varis oluşması 1 yıllık takipte %8-23 arasında değişmektedir [29]. Hiperdinamik durumun gelişmesi, varislerin daha fazla genişleyerek rüptüre olması ve varis kanaması ile sonuçlanır [30]. Üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %10-30'u varis kanaması nedeni olup [31] ilk kanama sonrasında yaklaşık %70 tekrar kanama riski vardır. Her aktif varis kanaması %30 ölüm ile sonuçlanır [32].

Tablo 2.6: Özofagus Varislerinde Endoskopik Sınıflama

F0 : Varis yok
F1 : Hava vermekle kaybolan, düz küçük kalibreli varisler
F2 : Lümenin üçte birinden az yer kaplayan, hava vermekle kaybolmayan, orta büyüklükte varisler
F3 : Belirgin geniş,özofageal lümeninin üçte birinden fazlasını kaplayan varisler

2.2.6.4 Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

Asit sıvısının barsak perforasyonu veya başka bir enfeksiyon odağı olmadan, asit sıvısının spontan enfeksiyonu ile karakterize ciddi bir asit komplikasyonudur. Karın ağrısı, abdominal gerginlik, ateş, mental durum değişikliği ile prezente olur. Bazı hastalar asemptomatik oldukları halde sadece laboratuvar bulguları ile saptanır. Siroz tanısı ile yatan hastalarda SBP görülme yüzdesi %10-30'dur. SBP geçiren hastalarda 1 yıl içerisinde tekrar peritonit görülme oranı %70'tir [15].

Bağırsak motilitesinin azalması, bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal permeabilite artışı, bağırsak florasının mezenterik lenf nodlarına translokasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca kupffer hücrelerinde nötrofil fonksiyonlarında bozukluk sıklıkla mevcut olup spontan bakteriyel peritonit oluşumunu kolaylaştırır [3, 33].

Sirozlu hastalar hastaneye yattığında, muhakkak tanısal amaçlı parasentez uygulanmalıdır. Parasentezle alınan asit sıvısında kültürde bakteri üremesi

ve/veya absolü polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının 250 hücre/mm³ ve üzerinde olması ile tanı alır. Siroz tanılı hastalarda spontan bakteriyel peritonite neden olan mikroorganizmalar; Escherichia coli, klebsiella, streptokoklar, pnömokok, enterokoklar ve nadiren anaeroblar sıralanabilir.

2.2.6.5 Hepatik Ensefalopati (HES)

Hepatoselüler yetmezliğin yanısıra nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reversible bir metabolik bozukluktur. Hepatik ensefalopati oluştuktan sonra prognoz kötü seyirlidir. 1 yıllık sürvey %42 ve 3 yıllık sürvey %23 olarak bulunmuştur [34]. Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, vasküler şant ve azalmış olan fonksiyonel karaciğer kitlesine bağlı uzaklaştırılmayan nörotoksinlerin gamaaminobütirik asit (GABA) reseptörleri aracılığı ile santral sinir sistemine ulaşarak semptomlara neden olduğu düşünülmektedir. Tipik olarak amonyak yüksektir, fakat hastalığın şiddeti ile korele değildir [35].

Tablo 2.7: Hepatik Ensefalopati Klinik Evrelemesi (West Haven Kriterleri)

Evre 0:	Minimal hepatik ensefalopati. Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışlarda değişiklik yoktur. Psikometrik testler ile saptanabilir.
Evre 1:	Hipersomni, depresyon veya öfori mevcuttur. Yazma ve ince işleri yapma becerisi bozulur, dikkat süresi kısalır.
Evre 2:	Konfüzyon ve zaman oryantasyon bozukluğu mevcut. Fetör hepaticus ve flapping tremor vardır.
Evre 3:	Stupor mevcut, ağırlı uyarılara cevap vardır. Flapping tremor mevcut. Klonus, rijitide, extensör cevap olabilir.
Evre 4:	Derin koma, sesli ve ağırlı uyarılara cevap yok. Kas tonusu kaybolmuş, reflekslerde depresyon ve paralizi vardır. Flapping bulgusu kaybolur.

Hepatik ensefalopatiyi en sık presipite eden faktörler; enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem kanamaları, diyetle aşırı protein alımı, kusma, kabızlık, ishal, üremi, aşırı diürez, alkol, hipnosedatif ilaçlar, narkotik analjezikler, metabolik alkaloz, albümin infüzyonu yapılmadan büyük volümlü parasentez, hipoksi, hipoglisemi, hipotansiyon, hipokalemi ve diğer elektrolit bozuklukları, anemi ve cerrahi girişimdir [36].

2.2.6.6 Hepatorenal Sendrom (HRS)

Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, renal patoloji olmaksızın görülen fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosudur. HRS'de temel patoloji, artmış splanknik vazodilatasyona yanıt olarak aktive olmuş renin-anjiyotensin-aldosteron ve diğer vazoaaktif sistemlere bağlı olarak renal vazokonstriksiyonu izleyen renal iskemidir [37].

Hepatorenal Sendrom, bir dışlama tanısı olup; benign üriner sediment, progresif olarak azalan kreatinin klerensi, diüretiklere yanıtız asit, dilusyonel hiponatremi görülmektedir. Yaklaşık %40-50 hasta oligürik seyredir.

Tip 1 HRS; renal fonksiyonlarda progresif bozulma ve başlangıçtan sonraki 1- 2 hafta kreatinin klerensinde belirgin azalma ile karakterizedir.

Tip 2 HRS; serum kreatinin artışı ile beraber glomeruler filtrasyon hızında azalma ile karakterizedir fakat daha stabil seyredir, aylar içerisinde gelişir ve daha iyi prognozla beraberdir [35].

HRS'yi presipite eden durumlar ise spontan bakteriyel peritonit, yaş, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı, prerenal faktörler, uygunsuz parasentezler, diyare, aşırı sıvı kısıtlanması, gastrointestinal kanamalar, cerrahi girişimlerdir [37].

Tablo 2.8: Uluslararası Asit Kulübü (The International Ascites Club) HRS tanı Kriterleri

a) Majör kriterler:
* Serum kreatinin > 1.5mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klirensi<40ml/dk
* Şok, hipovolemi, enfeksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması
* Diüretiklerin kesilmesi ve 1.5lt plazma volüm replasmanına rağmen böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması
* Proteinüri <500mg ve Obstrüktif üropati veya renal parankimal hastalık olmaması
b) Minör kriterler:
* İdrar miktarı < 500 ml/gün
* İdrar sodyumu < 10 mEq/L
* İdrar osmolalitesi > serum osmolalitesi
* İdrar mikroskopisinde eritrosit sayısı < 50 / her büyük saha
* Serum sodyumu<130 mEq/L

2.2.6.7 Hepatopulmoner Sendrom (HPS)

Karaciğer hastalığında primer kalp ve akciğer hastalığı yokken görülen hipoksemi ile karakterize klinik tablodur. İntrapulmoner vasküler dilatasyon ve oda havasında alveolar-arteriyel oksijen farkında artma mevcuttur [38]. En belirgin semptomu efor dispnesi olup muayenede siyanoz, çomak parmak ve spider anjiyomların görülmesi tanıyı destekleyici özelliktedir. Arteriyel kan gazları, solunum fonksiyon testleri, kontrast ekokardiyografi, Tc 99m MAA (Teknesyum makro aggregated albumin) ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yöntemleriyle tanı alır.

2.2.6.8 Hepatoselüler Karsinom (HCC)

Tüm dünyada en sık görülen 5. kanser olup her yıl yaklaşık 560.000 kişide HCC gelişmektedir. HCC'nin %80'lik kısmı sirozun komplikasyonu olarak gelişir [39]. Çoğu kronik hepatitler siroz gelişmeden HCC riskinde artmış risk barındırmaz fakat; hepatit B virüsünün (HBV) kendisi onkojen olması nedeniyle bu kuralın dışında yer alır.

Sirozun etiyojisine göre HCC riski değişir. HBV, HCV, NASH, hemokromatozise bağlı sirozda yüksek artmış risk mevcutken, otoimmün hepatit (OİH), primer biliyer siroz ve Wilson hastalığında risk daha düşüktür [40].

Tanı alfa fetoprotein (AFP) düzeylerinde yükselme, radyolojik görüntülemeler ile konur. AFP yüksekliği HCC için spesifik değildir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi patolojik tanısı ile koyulmakta fakat; karakteristik BT ve MRG bulguları nedeniyle çoğunlukla biyopsiye gerek kalmadan tanı konur. Sirozlu hastalar tarama amaçlı 6 ayda bir USG ile takip edilmelidir.

2.2.7 Karaciğer Sirozu Tedavisi

Sirozlu hastanın yönetiminde major hedefler:

- Karaciğer hastalığını yavaşlatmak veya geri döndürmek
- Karaciğeri süperimpoze olabilecek diğer durumlardan korumak
- Kullanılan ilaç dozlarını uygun dozlarda ayarlamak
- Semptom ve laboratuvar anormalliklerini yönetmek
- Sirozun komplikasyonlarını önlemek, tanımak ve tedavi etmek

- Karaciğer transplantasyonu uygunluğunu ve optimal zamanını belirlemek [30].

Asitli hastada tedavide yatak istirahatı, tuz ve su kısıtlaması ve diüretikler verilir. Önce spironolakton verilir, belirgin ödem varsa tedaviye loop diüretikleri eklenir. Parasentez yapılacak hastalarda ensefalopati ve hemodinamik instabilizasyondan korunmak için her bir litre asitin parasentezle alınmasına karşılık, hastaya 6-8 gr albümin replasmanı yapılması önerilmektedir.

Varis tedavisi primer profilaksi, aktif kanama tedavisi ve sekonder profilaksiden oluşur. Henüz varis kanaması olmamış varisli bir hastanın kanama oluşmasını önlemek için verilen tedavi primer profilaksi, daha önce kanamış hastanın yeniden kanama oluşumunun önlenmesi amacıyla verilen tedavi sekonder profilaksidir.

Primer profilakside farmakoterapi ve endoskopik varis ligasyonu uygulanmaktadır [29]. Farmakoterapide amaç portal ven basıncını düşürüp kanama riskini azaltmaktır [41]. Primer profilaksi de kullanılan en önemli ilaçlar beta-blokerlerdir (Propranolol ve nadolol) [42]. Propranolol ve nadolol ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda varisi olan hastaların bir yıllık takiplerinde kanama gelişme olasılığı, plasebo grubuna göre %18-30 daha düşük olduğu, ilk kanama gelişme riskini plasebo grubuna göre %45-50 azalttığı bulunmuştur [43, 44].

Spontan bakteriyel peritonit tanısında, asit sıvısında mutlak nötrofil sayısının $>250/mm^3$ olan hastalarda 3. kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir. Atak sonrası profilaktik oral antibiyotik başlamak gerekir (Sekonder profilaksi). Kinolonlara direnç gelişimini önlemek için primer profilaksi sadece seçilmiş hastalara verilmelidir. Primer ve sekonder profilaksi için en sık norfloksasin 400 mg/gün kullanılmaktadır.

Asit sıvısı protein miktarı <1.5 g/dL olan ve aşağıdakilerden birini içeren hastalara profilaksi önerilmektedir [45].

- 1) Serum kreatinin ≥ 1.2 mg/dL
- 2) BUN ≥ 25 mg/ dL
- 3) Serum sodyum ≤ 130 mEq/L
- 4) Child-Pugh skoru ≥ 9

Hepatik ensefalopatide; laktuloz profilaksi birinci basamak ilaçtır, protein alımının kısıtlanması, L-ornitin-l-aspartat profilaktik tedavide laktuloza eşdeğer etkilidir [46]. Absorbe edilemeyen bir antibiyotik olan rifaksimim, ensefalopati meydana geldikten sonra laktuloz tedavisine eklendiğinde etkilidir; ileri rekürrens riskini %46'dan %21'e düşürür [47].

Hepatorenal sendrom tedavisinde terlipressin, octreotit, midodrin gibi vazokonstrüktör ajanlar ön plana çıkmakla birlikte transplant adayları olan hastalarda transplant öncesi köprü tedavisi olarak hemodiyaliz ve sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon kullanılmaktadır [48].

Hepatosellüler kanserde cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu potansiyel küratif tedavi yöntemleridir. Rezektabiliteye etki eden faktörler tümör evresi, lokal yayılım, genel durum ve karaciğer fonksiyonlarının mevcut durumudur. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda kemoembolizasyon ve radyofrekans ablasyon da başarılı sonuçlar vermektedir [49, 50].

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamıza 1 Ocak 2015 – 15 Mayıs 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ayaktan ve/veya yatarak başvuran siroz tanısı ile tedavi gören 270 hasta alındı. Retrospektif ve kesitsel olarak yapılması planlanmış olan çalışmamızda hastaların hastanemizde yapılmış olan poliklinik, servis tetkikleri ve geçmişe dönük tıbbi kayıtları incelendi. Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 22/05/2019 tarihli 2019/0234 sayılı etik kurul onay belgesi alınarak yapıldı.

3.2 HASTA KAYITLARININ ANALİZİ

Çalışmada 5 yıllık zaman dilimi kayıtlarındaki 18 yaş ve üstü hasta verileri incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriteri 18 yaşın üzerinde olmak, herhangi bir nedene bağlı veya etyolojisi belli olmayan siroz tanısı olmak şeklinde belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise 18 yaşın altında olmak, hepatoselüler kanser (HCC) dışında malignitesi olmak ve karaciğer sirozu tanısı olmamak olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra hastaların demografik verileri, alışkanlıkları, komorbiditeleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları, görüntüleme tetkikleri, siroz etyolojileri, siroz komplikasyonları, kullandığı ilaçlar, Child-Pugh Evresi ve MELD skoru, transplantasyon listesinde olup olmadığı, çalışma sürecinde hastanın vefat edip etmediği kaydedildi. Olgularda karaciğer siroz etyolojisi belirlendi. Etiyolojisi belirlenemeyenler

kriptojenik siroz grubuna dahil edildi. Karaciğer sirozunun ciddiyetinin belirlenmesinde Child-Pugh evresi ve MELD skoru kullanıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS Programı (versiyon 13.0) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerde parametrik testler; normal dağılım göstermeyen verilerde nonparametrik testler uygulandı. İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi, devamlı sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için ise normal dağılım gösterdiğinde student t testi, normal dağılım göstermediğinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ($ort\pm SS$), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca (dağılım) kullanıldı. Kategorik değerler sayı ve yüzde oran olarak sunuldu. Anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozlu 270 hasta incelendi.

Tablo 4.1.'de çalışmaya dahil olan hastaların demografik özellikleri incelenmiştir.

Tablo 4.1: Siroz Tanısı Olan Hastaların Dermografik İncelenmesi

Yaş	Ort.±SD* (Min-Maks)	62.9±13.5 (20-92)
Cinsiyet (n)	Kadın	121
	Erkek	149
Boy (cm)	Ort.±SD (Min-Maks)	167.5±8.5 (150-185)
Kilo (kg)	Ort.±SD (Min-Maks)	68.2±11.1 (45-133)
VKİ (kg/ m²)	Ort.±SD (Min-Maks)	24.2±3.1 (18.7-42.8)
Hastalık Süresi (ay)	Ort.±SD (Min-Maks)	43±45.3 (480 - 1)
Sigara Kullanımı (n)	Kullanmamış	136
	Aktif kullanıcı	56
	Özgeçmişte kullanmış	78
Alkol Kullanımı (n)	Kullanmamış	248
	Aktif kullanıcı	14
	Özgeçmişte kullanmış	8

*SD: Standart sapma

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 270 hastanın 121'i (%45) kadın, 149'u (%55) erkekti. Şekil 4.1. de cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.



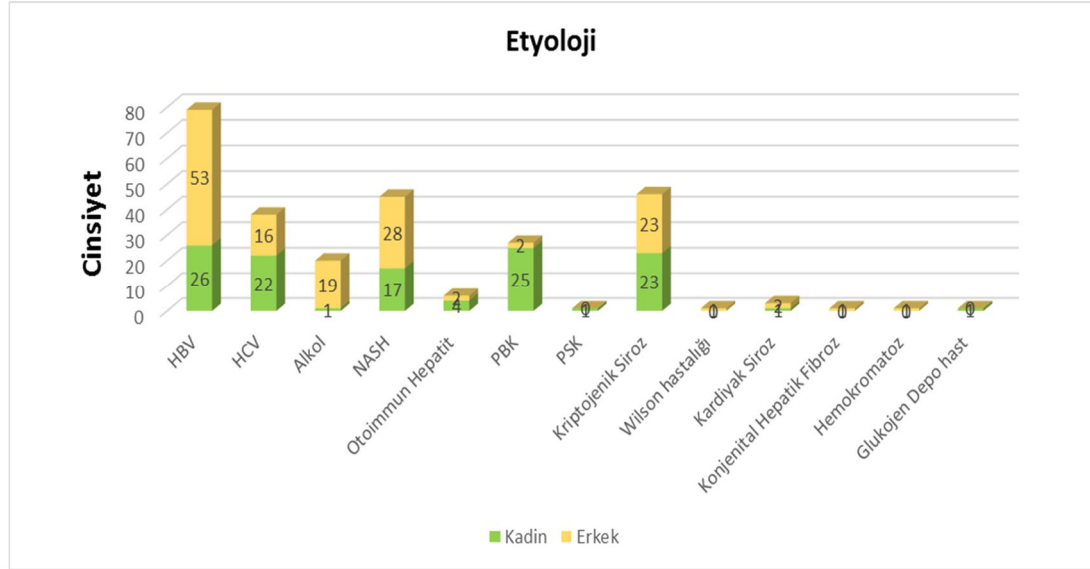
Şekil 4.1: Siroz Tanısı Olan Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Çalışmaya dahil olan hastaların siroz tanısının prezentasyonuna bakıldığında ilk üç sırada %36 tesadüfen, %23 kronik karaciğer hastalığının takibinde, %14 KCFT yüksekliği olduğu görüldü. Siroz tanı anından itibaren hastalık süreleri değerlendirildiğinde; minimum 1 ay maksimum 480 ay, ortalama süre ise 43 ay olarak, sıklıkları incelendiğinde ise sıklığın 12- 48 ay arasında olduğu görülmüştür.

Hastalarımızda karaciğer sirozunun etyolojisi araştırıldı. Hastalarımızın 79'unda (%29) HBV, 38'inde (%14) HCV, 20'sinde (%7) kronik alkol kullanımı, 45'inde (%17) NASH, 27'sinde (%10) primer bilier kolanjit, 6'sında (%2) otoimmün hepatit, 1'inde (%0,4) primer sklerozan kolanjit, 1'inde (%0,4) Wilson hastalığı, 3'ünde (%1) kardiyak siroz, 1'inde (%0,4) konjenital hepatik fibroz, 1'inde (%0,4) herediter hemokromatoz, 1'inde (%0,4) glukojen depo hastalığının karaciğer sirozuna neden olduğu tespit edildi. Hastalarımızın 47'sinde (%17) etyolojik sebep bulunamadı, bu hastalar kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki hastalara cinsiyet açısından bakıldığında; HBV'de 53'ü (%67), NASH'de 28'i (%62), alkolde 19'u (%95), kardiyak sirozda 2'si (%66) erkek olup istatistiksel olarak sıklığı kadınlardan daha fazla olduğu görülmüştür($p<0,05$).

Şekil 4.2.'de siroz tanısı almış hastaların etyoloji ve cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Etyoloji ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın yaşları 20 ile 92 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 62,9 (\pm 13,5) idi. Bu hastaların etyoloji ve yaş dağılımı incelendiğinde ise yaş ortalaması en düşük olan ilk üç grup PSK, Glukojen depo hastalığı ve konjenital hepatik fibroz olup, en yüksek yaş ortalamasında ilk üç sırada HCV, NASH ve PBK görülmüştür.

Yaş dağılımı ve etyolojik incelemesi Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Yaş Dağılımı ve Etyolojisi

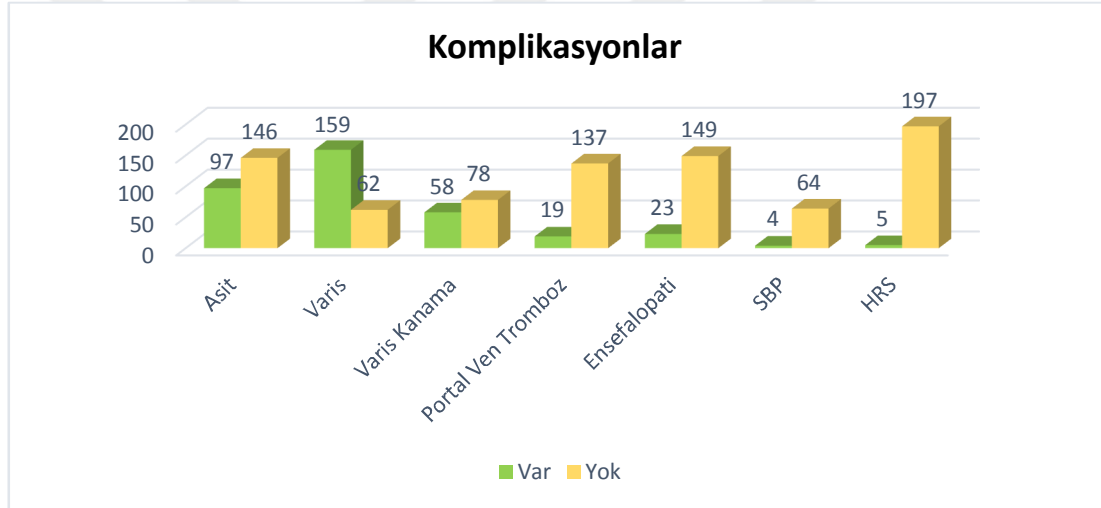
Yaş Dağılımı ve Etyolojisi	Hasta Sayısı	Ortalama (yaş)	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
HBV	79	61.14	12.36	32	85
HCV	38	70.44	10.42	46	92
Alkol	20	55.74	12.78	31	81
NASH	45	67.67	9.90	42	90
Otoimmün Hepatit	6	59.33	13.84	33	71
PBK	27	62.52	12.44	34	83
PSK	1	20.00	.	20	20
Kriptojenik	47	62.54	15.91	30	86
Wilson Hastalığı	1	50.00	.	50	50
Kardiyak Siroz	3	60.67	13.43	51	76
Konjenital Hepatik Fibroz	1	38.00	.	38	38
Hemokromatoz	1	60.00	.	60	60
Glukojen Depo Hastalığı	1	22.00	.	22	22
Toplam	270	62.97	13.54	20	92

Bulgular

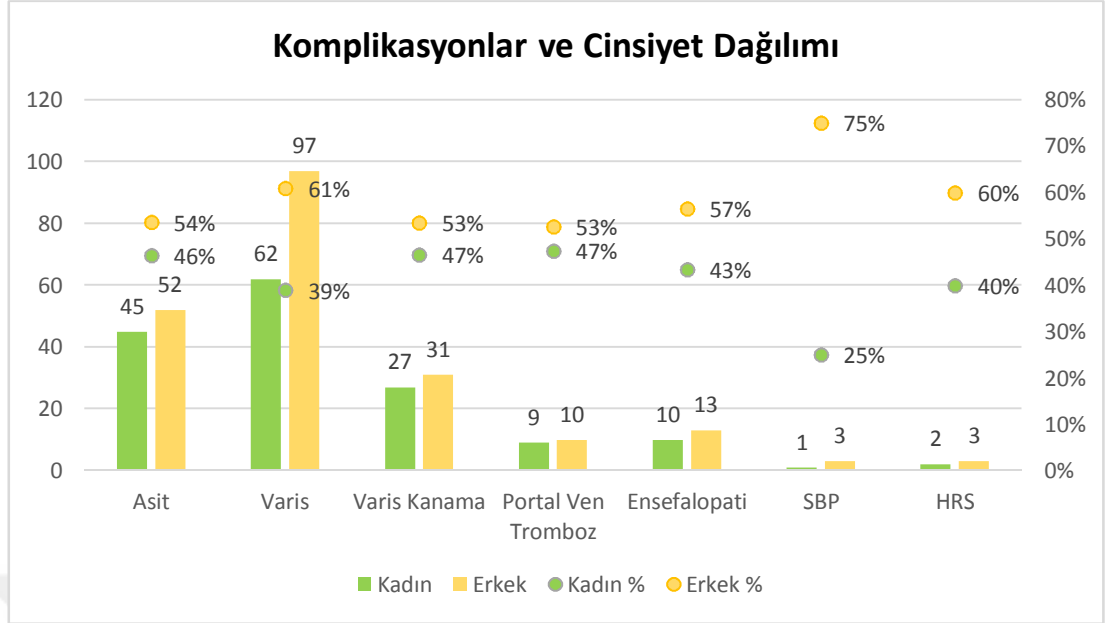
Çalışmamıza katılan hastaların %3'ünde ise ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü saptanmıştır.

Komplikasyonlar araştırıldığında hastaların 97'sinde (%40) asit tespit edilmiş, 159'unda (%72) özofagus varisi, 58'inde (%43) özofagus varis kanaması, 19'unda (%12) portal ven trombozu, 23'ünde (%13) hepatik ensefalopati ve 4'ünde (%6) spontan bakteriyel peritonit gözlenmiştir. Toplam 5 hastada ise (%2) hepatorenal sendrom geliştiği görülmüştür. Elde edilen verilere göre karaciğer siroz komplikasyonu gelişme riski ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Komplikasyonlar ve komplikasyon - cinsiyet dağılımı Şekil 4.3. ve Şekil 4.4. ile belirtilmiştir.



Şekil 4.3: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon Dağılımları



Şekil 4.4: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyonlar ve Cinsiyet Dağılımı

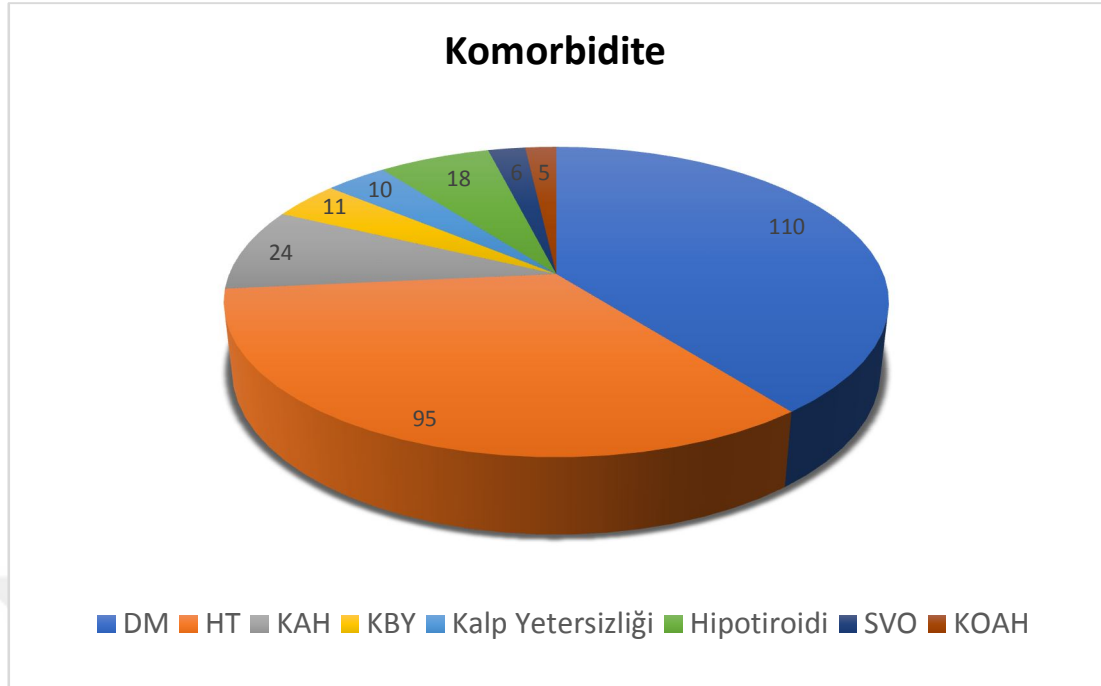
Hastalar komplikasyonlarının yaş ortalamasına göre değerlendirildiğinde hepatik ensefalopati ve HRS değerlerinde yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür, veriler Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Siroz Tanısı Almış Olan Hastalarda Komplikasyon ve Yaş Ortalaması Dağılımları

Komplikasyon ve Yaş Dağılımı	Hasta Sayısı	Ortalama (yaş)	Std. Sapma
Asit	97	63.69	15.03
Varis	159	63.34	14.15
Varis Kanaması	58	63.80	13.98
Portal Ven Trombozu	19	56.95	15.77
Ensefalopati	23	70.48	13.24
SBP	4	46.75	7.72
HRS	5	70.80	9.62

Çalışmaya alınan hastaların komorbidite oranları incelendiğinde diyabet (%41) ilk sırada, hipertansiyon (%35) ile ikinci sırada, KAH (%9) ise üçüncü sırada gelmektedir. 110 diyabet hastasının 33'ünde (%30) NASH saptanmıştır.

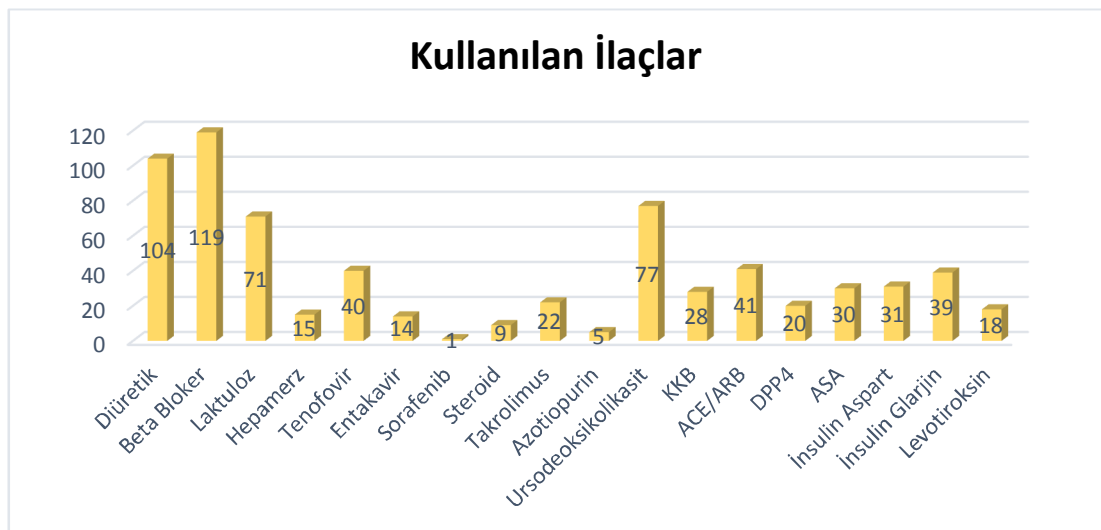
Şekil 4.5.'te hastalarda sıklıkla eşlik eden komorbidite verileri gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Siroz Tanısı Almış Olan Hastaların Kororbiditeleri

Hastaların karaciğer siroz etyolojisi ve kororbiditelerine bağlı kullanmış olduğu ilaçlar incelendiğinde beta bloker, diüretik ve ursodeoksikolikasit ilk üç sırada olduğu görölmüştür. Çalışmaya alınan ve diyabet tanılı olan hastaların kan şekeri regölyasyonu için anti-diyabetik ilaçlardan insülinlerin daha sık kullanıldığı tespit edilmiştir.

Karaciğer siroz hastaların kullanmış olduğu ilaçların dağılımı Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6: Siroz Tanısı Alan Hastaların Kullanmış Olduğu İlaçlar

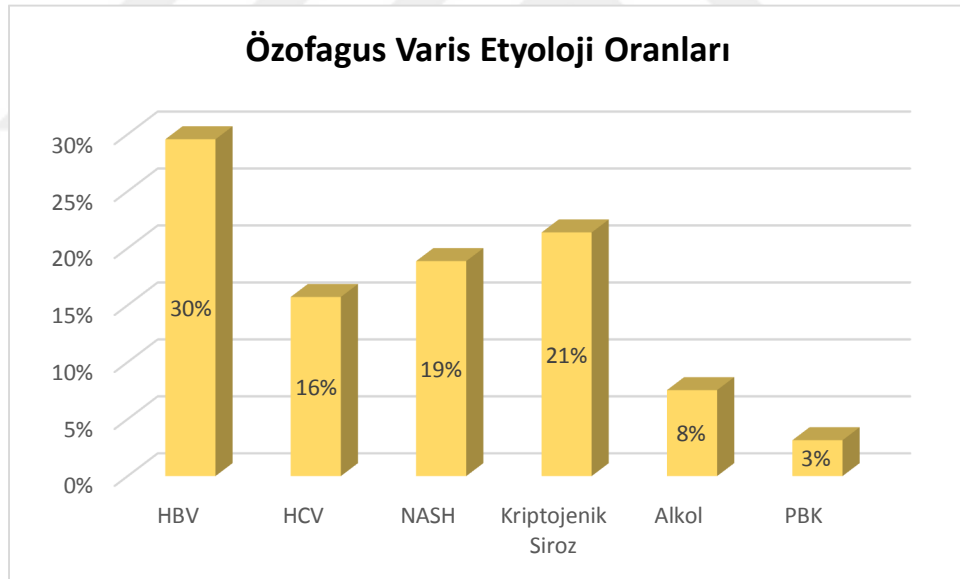
Bulgular

Karaciğer sirozu tanısı olup asiti olan 97 hastanın etyolojilerine bakıldığında; 30'unda (%31) HBV, 22'sinde (%23) kriptojenik siroz, 17'sinde (%18) HCV, 16'sında (%16) NASH, 7'sinde (%7) alkol, 3'ünde (%3) PBK, 1'inde (%0.1) hemokramatoz, 1'inde (%0.1) kardiyak siroz görülmüştür. Asiti olan hastaların 64'ünde (%66) diüretik kullanımı mevcut olup, asiti olmayan 142 hastanın 30'u başka sebeplerden dolayı diüretik kullanmakta olduğu görülmüştür. Asiti olan 97 hastanın 4'ünde (%4) SBP geliştiği görülmüştür.

Karaciğer siroz tanısı olup özofagus varisi olan 159 hastanın etyolojilerinin ilk 3 sıralamasına bakıldığında 47'si (%30) HBV, 34'ü (%21) kriptojenik siroz, 30'u (%19) NASH olarak görülmüştür.

Şekil-7'de varis etyolojisi değerlendirilmiştir.

Varisi olan 159 hastanın 109'u (%69) beta bloker kullanmakta olup, beta bloker kullanan hastaların 37'sinde (%34) varis kanaması görülmüştür.



Şekil 4.7: Karaciğer Siroz Etiyolojilerine Göre Varis Görülme Sıklığı

Varis kanaması olan 58 hastanın etyolojilerine bakıldığında 17'si (%29) HBV, 9'u (%15) HCV, 13'ü (%22) NASH, 14'ü (%24) kriptojenik siroz, 4'ü (%7) alkol, 1'i (%0.2) hemokromatoz olarak görülmüştür.

Bulgular

Varis kanaması olan 58 hastanın 6'sında (%10) antiagregan ve antikoagulan kullanım öyküsü mevcut olduğu görülmüştür. Bunların 3'ü ASA, 2'si düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), 1'i varfarin idi.

Varis kanaması ile gelen 58 hastanın 10'unda (%17) hepatik ensefalopati saptanmıştır.

Varis kanaması ve hepatik ensefalopati ilişkisi Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Siroz Tanısı Olan Hastaların Varis Kanaması ve Hepatik Ensefalopati İlişkisi

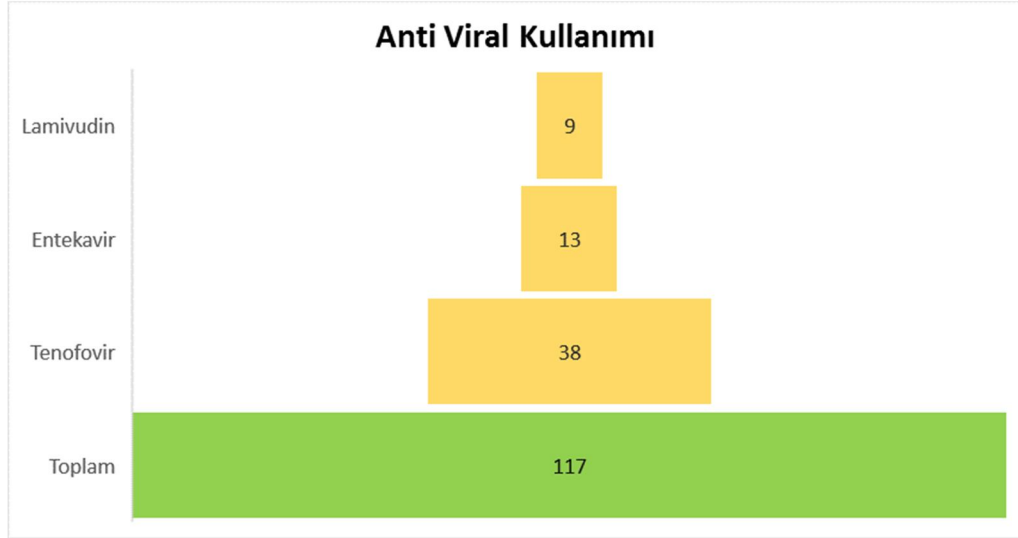
		Ensefalopati	
		Var	Yok
Varis Kanaması	Var	10	3
	Yok	4	5

Hepatik ensefalopati görülen hastaların 2'si Child-A, 10'u Child-B, 9'u Child-C olduğu ve hepatik ensefalopati gelişen 23 hastanın 16'sının (%70) laktuloz kullanmakta olduğu görülmüştür.

HBV tanılı 79 hastanın 22'inde delta verisi olup, 3'ünde (%14) delta pozitifliği, 19'unda (%86) delta negatifliği saptanmıştır.

Viral hepatit tanısı olan 117 hastanın 62'sinin (%53) aktif olarak anti viral tedavi almakta olduğu görüldü. Anti-viral tedavi alan HBV tanılı 60 hastanın 13'ü (%22) entekavir tedavisi, 38'i (%63) tenofovir, 9'u (%15) ise lamivudin tedavisi almaktadır.

Şekil 4.8.'de anti-viral kullanımı gösterilmiştir.

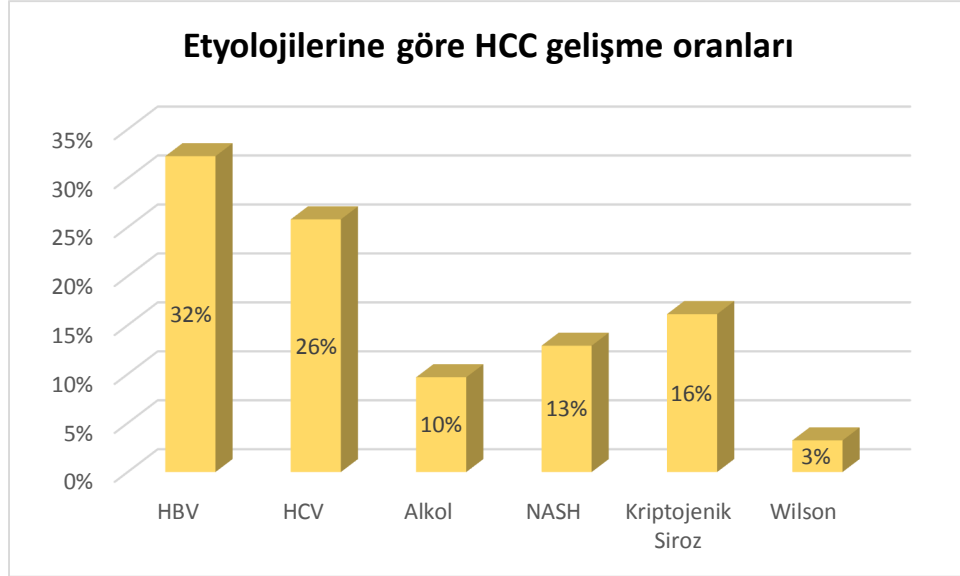


Şekil 4.8: Viral Hepatit B Nedenli Siroz Tanısı Alan Hastalarda Anti-Viral Kullanımı

Çalışmaya katılan hastaların 5'inde (%2) HRS saptanmıştır. Hastaların etyolojilerinde 1'i HCV, 2'si NASH, 2'si ise kriptojenik siroz olarak görülmüştür.

Çalışmamıza katılan 270 hastadan 252 hastanın HCC verisi mevcut olup; 31'inde (%12) HCC geliştiği görülmüştür. HCC gelişen hastaların etyolojik nedenleri incelendiğinde 10'u (%32) HBV, 8'i (%26) HCV, 5'i (%16) kriptojenik siroz, 4'ü (%13) NASH, 3'ü (%10) alkol, 1'i (%3) Wilson hastalığı olarak görülmüştür.

HCC ve etyoloji karşılaştırması Şekil 4.9.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9: Karaciğer Siroz Tanılı HCC Gelişen Hastaların Etyolojik Karşılaştırması

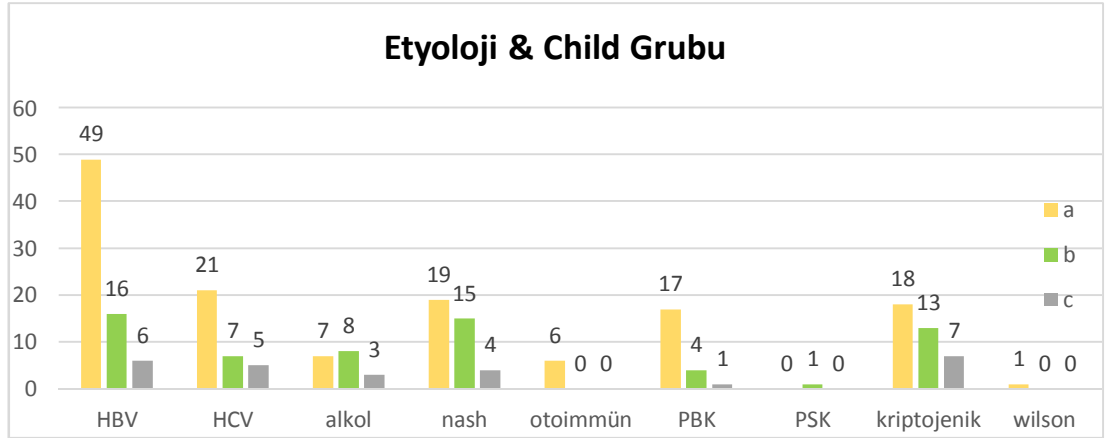
Siroz tanısı almış hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Siroz Tanısı Almış Hastaların Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar	Hasta Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
ALT (U/L)	268	6.0	290.0	33.88	33.10
AST (U/L)	264	10.0	1026.0	51.56	84.31
ALP (U/L)	260	6.0	620.0	118.27	78.06
GGT (U/L)	259	1.0	700.0	78.87	91.50
T.Protein (g/dl)	239	0.4	9.4	6.96	1.06
Albumin (g/dl)	258	1.4	6.5	3.59	0.80
T.bilirubin (mg/dl)	254	0.2	38.0	2.38	4.18
Ure (mg/dl)	261	3.0	340.0	47.99	40.68
Kreatinin (mg/dl)	265	0.5	75.0	1.38	4.60
Na (mEq/L)	240	1.0	149.0	135.94	11.70
K (mEq/L)	231	3.0	34.0	4.48	2.04
Ca (mg/dl)	177	5.3	99.0	9.27	6.83
AFP (IU/mL)	226	1.0	44000.0	405.13	3238.92
INR	265	0.9	16.5	1.61	1.84
PT (sn)	265	1.2	95.0	17.87	8.40
WBC (10 ³ /uL)	263	1.0	45.0	6.49	5.25
Hgb (g/dL)	263	1.5	43.0	11.96	3.92
HCT (%)	263	3.0	249.0	37.49	21.07
PLT (/mm ³)	260	17.0	503.0	119.13	72.79
Glukoz (mg/dl)	259	46.0	400.0	128.19	57.84
Tg (mg/dl)	150	28.0	355.0	111.45	65.22
Fe (mg/dl)	124	0.0	410.0	77.41	61.06
TDBK	98	80.0	563.0	299.33	101.30
FeTDBK (mg/dl)	87	0.0	1.3	0.28	0.22
Ferritin (ml/ng)	151	3.0	6743.0	197.95	594.71
TSH (Mu/L)	184	0.1	26.0	1.83	2.19
f.T4 (ng/dL)	143	0.6	2.1	0.98	0.19
MELD	255	6.0	50.0	12.93	6.99
CTP.S	234	5.0	12.0	6.59	1.97

Karaciğer sirozlu hastaların hastalık ciddiyeti ve tahmini yaşam süresinde belirleyici olan Child-Pugh skorlarına ve gruplarına göre sınıflandırıldığında 141'i (%60) grup A, 66'sı (%28) grup B ve 27'si (%12) grup C olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer siroz etyolojisine yönelik olarak Child gruplaması Şekil-10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10: Karaciğer Sirozlu Hastalarda Child Grubunun Etyolojiye Göre Dağılımı

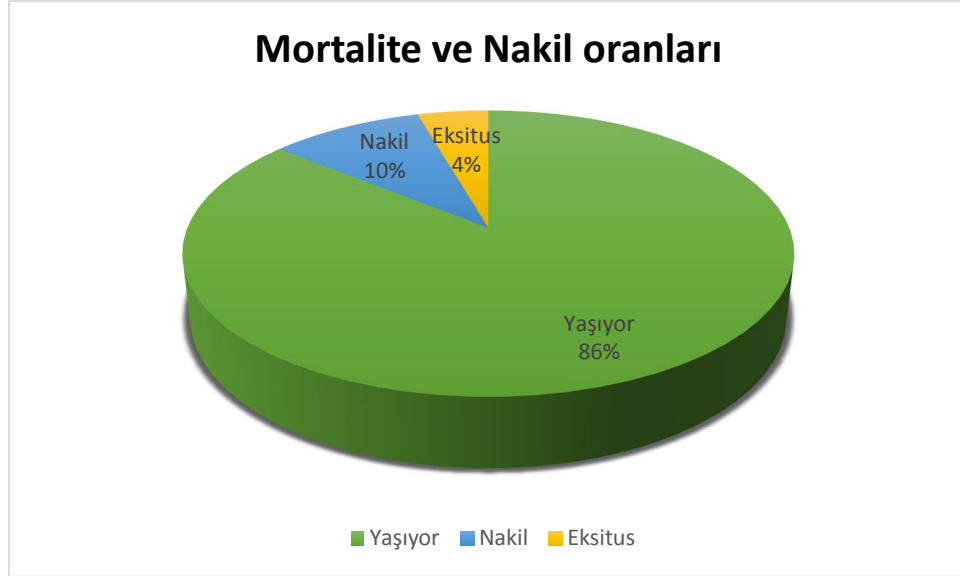
Çalışmaya dahil edilen siroz hastalarının Child-Pugh evrelemesi ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup,

Child-Pugh evrelemesi ile yaş ortalaması arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,036$, korelasyon katsayısı: 0.138).

Hastalığın ciddiyeti, hayati risk ve organ naklinin aciliyetini gösteren diğer bir skora olan MELD skorları değerlendirildiğinde 167 hastanın MELD skoru 14'ten az, 72 hastanın ise 14'ten yüksek olduğu görülmüştür.

MELD skorları ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup, MELD skoru ile yaş ortalaması arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,005$, korelasyon katsayısı: 0.178).

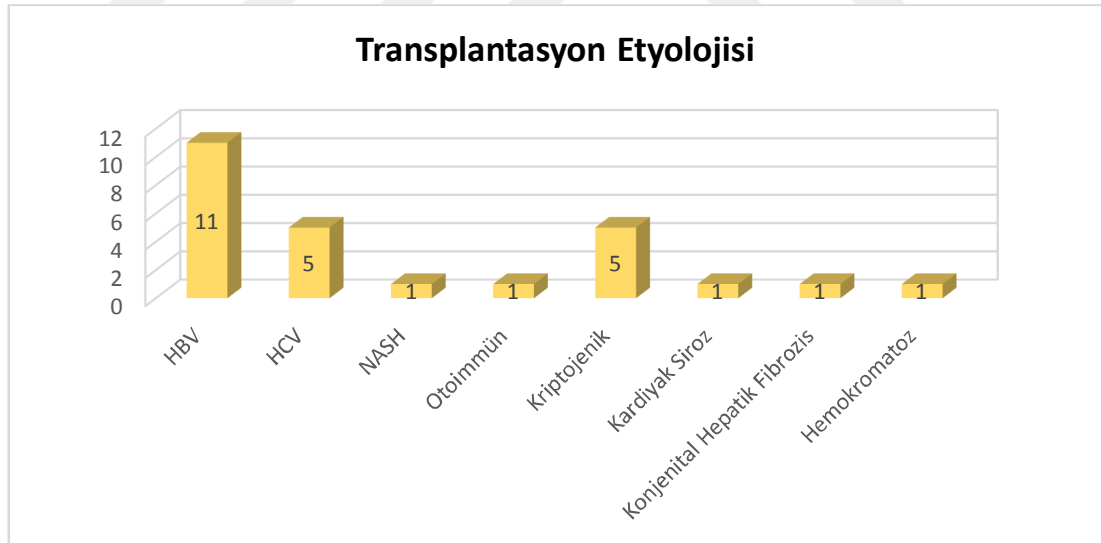
Çalışma süresince çalışmaya dahil olan hastaların karaciğer nakil ve mortalite oranları Şekil-11'de gösterilmiştir.



Şekil 4.11: Siroz Tanısı Alan Hastalarda Karaciğer Nakil ve Mortalite Oranları

Karaciğer transplantasyonu ile ilgili verisi olan 106 hastanın 26'sında (%25) karaciğer nakli gerçekleşmiştir.

Karaciğer nakli olan hastaların etyolojileri şekil 4.12.'de gösterilmiştir.

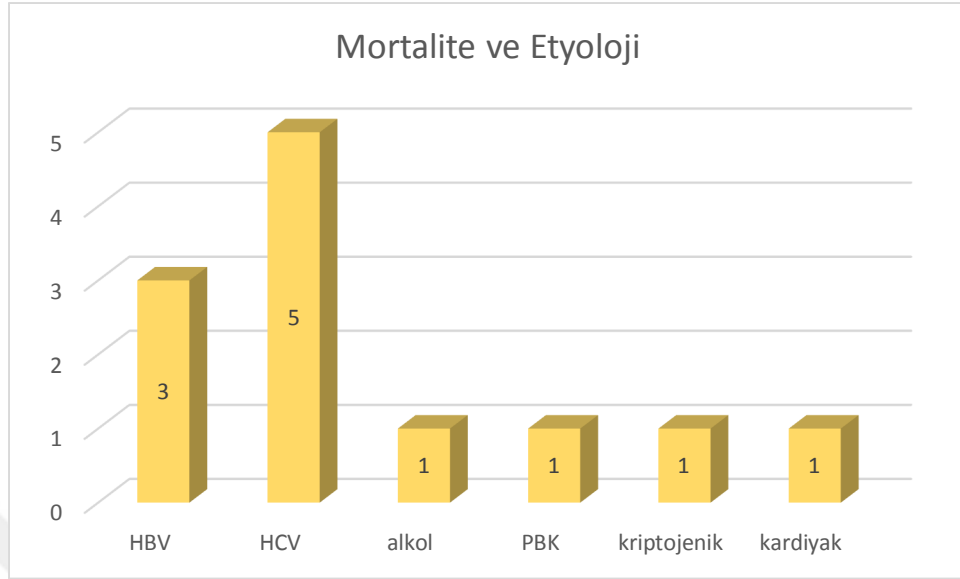


Şekil 4.12: Karaciğer Siroz Tanısı Olup Karaciğer Nakli Olan Hastaların Etiyolojileri

Hastaların 74'ünün mortalite bilgisi olup 12'si (%16) exitus bildirilmiştir. Exitus olan hastaların 7'si kadın olup 5'i erkektir.

Karaciğer siroz komplikasyonlarından varis kanaması çalışmamızda mortalitenin %38 ile en sık nedeni olarak görülmüş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0.018).

Mortalite ve etyolojileri Şekil 4.13.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.13: Karaciğer Siroz Tanısı Olup Exitus Olan Hastaların Etyolojileri

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran karaciğer sirozlu 270 hasta incelendiğinde; hastalarımızın 117'sinde (%43) viral hepatit (79'unda (%29) HBV, 38'inde (%14) HCV), 20'sinde (%7) kronik alkol kullanımı, 45'inde (%17) NASH, 6'sında (%2) otoimmün hepatit, 27'sinde (%10) primer bilier kolanjit, 1'inde (%0,4) primer sklerozan kolanjit, 1'inde (%0,4) Wilson hastalığı, 3'ünde (%1) kardiyak siroz, 1'inde (%0,4) konjenital hepatik fibrosis, 1'inde (%0,4) hemokromatoz, 1'inde (%0,4) glukojen depo hastalığının karaciğer sirozununa neden olduğu tespit edildi. Hastalarımızın 47'sinde (%17) etiyolojik sebep bulunamadı, bu hastalar kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir.

Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da sirozun nedeni sıklıkla alkol tüketiminin fazla olması iken, Uzakdoğu, Orta-Doğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde başlıca neden viral hepatitlerdir [51]. Bu farklılıkların nedeni kültürel ve sosyo-ekonomik farklılıklara bağlıdır.

Ülkemizde 1994-1997 yılları arasında karaciğer sirozu hastalarında yapılan bir çalışmada viral hepatitler %60, kriptojenik siroz %16, alkol %11, diğer nedenler %9 oranında etyolojik faktör olarak bulunmuştur [12, 13].

Yurdaydın ve arkadaşlarının yapmış olduğu yıllara göre siroz nedenleri incelendiğinde viral etyolojinin %43-55, alkolün ise %9-12 oranında saptandığı görülmüştür. Yine bu çalışmada HBV %43-57, HCV %25-35 olarak görülmüştür [52].

Ökten ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada ise karaciğer sirozu etyolojisinde %55 oranında viral hepatitler, %16 kriptojenik siroz, %12 oranında alkol sorumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda yapılan etyolojik sıralamalar ile Türkiye verilerinin uyumlu olduğu görülmekle birlikte, viral etyolojiler arasında HBV ve HCV verilerinin Türkiye ortalamasının altında yer aldığı görülmüştür.

Genel populasyonda NASH prevalansı %1.2-4.8 olarak saptanmıştır. Ancak obez ve diyabetik populasyona baktığımızda bu prevalans %74'e kadar yükselmektedir [53].

Bizim çalışmamızda NASH'e bağlı siroz oranı %17 olup, erkeklerde NASH'e bağlı karaciğer siroz sıklığı %62 ile kadınlara göre daha yüksektir.

Bacon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 33 NASH hastasının %58'i erkektir.

NHANES III çalışmasında tüm yaş gruplarında NASH'te erkek predominansı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızdaki oran literatür ile uyumlu görülmüştür [54].

110 diyabet hastasının 33'ünde (%30) NASH saptandı. Özellikle abdominal obezitenin NASH ile ilişkisinin güçlü olması, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 raporuna göre ülkemizde obezite görülme sıklığının arttığı düşünülürse, bunun sonucu olarak NASH'e bağlı siroz olgularında artış meydana geldiği düşünülebilir.

Sakugawa ve arkadaşlarının yaptığı olgu-kontrollü çalışmada 404 karaciğer sirozlu hastanın 40'i (%10) kriptojenik sirozlu olarak tanımlanmış ve etyolojisi bilinen sirozlardan oluşan kontrol hastaları ile karşılaştırma yapılmıştır. Hem obezite hem de tip-2 DM, kriptojenik sirozlu hastalarda (%53, %40) olgu kontrolleriyle karşılaştırıldığında (%20, %18) daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada da kriptojenik sirozun karaciğer sirozlarının yaklaşık %10'unu içerdiği, hem obezite hem de tip 2 DM ile ilişkili olduğu ve NASH'in kriptojenik karaciğer sirozlu hastalarda en önemli etyolojik faktör olduğu sonucuna varılmıştır [55].

Bizim çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve karaciğer sirozu tanısı için rutin uygulama olarak biyopsi yapılmamış olması nedeniyle kriptojenik siroz tanısı alan hastalarımızın bir kısmının aslında NASH olabileceğini düşünmekteyiz.

Siroz etyolojisinde diğer nedenler olarak primer sklerozan kolanjit, kardiyak siroz, hepatik ven obstrüksiyonu, hemokromatozis, Wilson hastalığı, glukojen depo hastalığı, konjenital hepatik fibrozis ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi çalışmamızda da az görülmektedir.

Kronik viral hepatitin etyolojisinde hepatit B virüsü önde gelmektedir. Dünya çapında yaklaşık 2 milyar kişi hepatit B ile enfekte ve 257 milyon kişi ise kronik olarak enfektedir. Kronik enfekte olan kişilerin yaklaşık %25'inde siroz geliştiği saptanmıştır Her yıl hepatit B ve komplikasyonları nedeniyle tahmini 700.000 kişi öldüğü hesaplanmıştır [56].

Hepatit virüsleri açısından ileri derecede yaygınlık görülen Nijerya'da Otu'nun yaptığı çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda etyolojinin %90'ından hepatit B virüsünün sorumlu olduğu rapor edilmiştir [57].

Hindistan'da Gandhi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise karaciğer sirozlu hastalarda hepatit B virüsünün etyolojiden %82 oranında sorumlu olduğunu tespit etmişlerdir [15].

Oruç ve arkadaşları ise izledikleri 294 sirozlu hastada etyolojik faktör olarak HBV'yi %41, HCV'yi %9, HBV+HDV'yi %4 oranında bulmuşlardır [58].

Bizim yaptığımız çalışmada karaciğer sirozunun etiyolojisinde hastaların %43'ünde viral faktörlerin ilk sırada rol aldığı ve ilk sırada HBV %29, HCV %14 tespit edilmiştir. HBV tanılı 79 hastanın 22'sinde delta verisi olup, 3'ünde (%14) delta pozitifliği, 19'unda (%86) delta negatifliği saptanmıştır.

Değertekin H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş ölçekli bir araştırmada ülkemizde 1980- 2005 yılları arasında delta hepatiti ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın neticesinde delta hepatitinde yıllar içerisinde bir azalma olduğu (%4.1 den %2.9'a) tespit edilmiştir. Özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca delta pozitifliği kronik HBV olgularında %20 (5961 olgu), siroz olgularında %33 olarak bulunmuştur [59].

Yıllar içerisinde viral hepatit karaciğer sirozu etyolojisinde ilk sırada yer almasına rağmen sayısal olarak azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak viral hepatitin önlenmesi için aşılama ve korunma, viral hepatit tanısının

erken teşhisi, medikal tedavisi, yakın izleme siroza ilerlemesinin önlenmesi olarak düşünülmüştür.

Sirozda aile öyküsü, etyolojik faktörler açısından değişkenlik gösterebilir. Çalışmamıza dahil edilen aile öyküsü bilinen hastaların 9'ünde (%4) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü saptanmıştır.

Karaciğer sirozunun cinsiyete ile etyolojileri değerlendirildiğinde elde edilen verilere göre çalışmamızda HBV'de 53'ü (%67), NASH'de 28'i (%62), alkolde 19'u (%95), kardiyak sirozda 2'si (%66) erkek olup bu komplikasyonlarda sıklığı kadınlardan daha fazla olduğu görülmüştür.

Siroz tanısı aldıktan sonra hastaların 10 yıl içerisinde yaklaşık %50'sinde asit geliştiği bildirilmektedir [60]. Asit gelişimi hastalarda dekompanzasyon ve kötü prognoz göstergesidir. Asitli hastalarda mortalite oranı 1 yılda %40, 2 yılda %50'dir [61].

Çalışmaya alınan hastalarımızın 97'sinde (%40) asit saptanmış, 146'sında (%60) asit saptanmamıştır. Asit varlığının kararı yapılan ultrasonografi ile alınmıştır. Hastaların %19'u kadın, %21'i erkek olarak görülmüştür. Asiti olan hastaların etyolojilerine bakıldığında; 30'unda (%31) HBV, 17'sinde (%18) HCV, 22'sinde (%23) kriptojenik siroz, 7'sinde (%7) alkol, 3'ünde (%3) PBK görüldü. Asiti olan hastaların 4'ünde (%4) SBP geliştiği görülmüştür.

Fasolato S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 309 karaciğer sirozlu hasta incelenmiştir. Bu hastaların 233'ünde (%75,4) asit saptanmıştır. Bu asitli olguların 104'ünde (%44,6) spontan bakteriyel peritonit tespit etmişlerdir [62].

Bizim çalışmamızda SBP oranı dünyadaki diğer serilere göre daha düşük saptanmasının nedeni olarak; verilerimizi retrospektif olarak topladığımız ve SBP tanısı için klinik ve laboratuvar incelemesi gerektiği için, gerçekte SBP olan bazı hastaların retrospektif kayıtlarda saptanmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Karaciğer sirozunda asit geliştikten sonra spontan bakteriyel peritonit, gastrointestinal varis kanaması, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi sirozun çoğu komplikasyonu görülmeye başlar [63].

Siroz hastalarında tanı anında özofagus varisi saptama oranı %50 civarındadır [29].

Çalışmamıza dahil olan tüm siroz hastalarında özofagus varis oranı %59 olarak görülmüştür. Bu veriler literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Varis varlığı gastroskopi yapılarak değerlendirildi. Varisi olan hastaların 97'si (%61) erkek, 62'si (%39) kadın olduğu görüldü. Hastaların etyolojilerine göre ilk 3 sıralamasına bakıldığında 47'si (%30) HBV, 34'ü (%21) kriptojenik siroz, 30'u (%19) NASH olarak görülmüştür.

Child A olan hastalarda varis görülme oranı %40 iken, Child C olanlarda bu oran %85'e yükselmektedir [64].

Varisi olan hastaların 58'inde (%36) varis kanaması görüldü. Varis kanaması olan hastaların etyolojilerine bakıldığında 17'si (%29) HBV, 9'u (%15) HCV, 12'si (%21) NASH, 14'ü (%24) kriptojenik siroz, 4'ü (%7) alkol olarak görülmüştür. Varisi olan 159 hastanın 109'u (%69) beta bloker kullanmakta olup bu hastaların da 37'sinde (%34) varis kanaması görülmüştür.

Çalışmamızda mortalite nedeni olarak ilk sırada varis kanaması (%38) yer almaktadır.

Hepatik ensefalopati prevalansı siroz tanısı koyulduğunda %10-14, dekompanse siroz olanlarda %16-21 arasında değişmektedir [65]. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın 23'ünde (%13) hepatik ensefalopati görülmüştür.

Morivaki H. ve arkadaşlarının yaptığı bir Japon kohort çalışmasında dekompanse sirozlu vakalarda görülen komplikasyonlar arasında hepatik ensefalopati gelişim hızının yıllık %8 olduğunu belirtmiştir [66].

Hepatik ensefalopati hastalarının 2'si Child-A, 10'u Child-B, 9'u Child-C olduğu görüldü. Bu sonuç dekompanse karaciğer sirozunda hepatik ensefalopati gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen verilerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Hepatik ensefalopati ile gelen hastaların 16'sının (%70) ise laktuloz kullanmakta olduğu görülmüştür.

Child-Pugh skoru karaciğer hastalığının şiddetini ve prognozunu belirlemede yaygın olarak kullanılır. Yapılan çalışmamızda 141'i (%60) grup A, 66'sı (%28) grup B ve 27'si (%12) grup C olarak değerlendirildi. MELD skorları değerlendirildiğinde 167 hastanın MELD skoru 14'ten az, 72 hastanın ise 14'ten yüksek olduğu görüldü. Child pugh evrelemesi ve MELD skorlarının cinsiyetle anlamlı korelasyon saptanmamış olup, yaş ortalamaları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Portal ven trombozu görülen 19 hastanın %24'ü kriptojenik siroz, %22'si NASH, %17'si ise HBV pozitif olan hastalardır.

Hepatorenal sendrom çoğunlukla asitli hastalarda gelişir. 5 yıldan uzun süredir asit bulunan hastalarda %40 oranında HRS gelişir. Asitli siroz hastalarında HRS prevalansı 1 yıl içinde %18 iken, 5 yılda bu oran %39'a yükselir [67]. Bizim çalışmamıza katılan hastalarımızın 5'inde (%2) HRS saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan 270 hastadan 252 hastanın HCC verisi mevcut olup, 31'inde (%12) HCC geliştiği görülmüştür. Hastaların HCC etyolojisinde; 10'unda (%32) HBV, 8'inde (%26) HCV, 3'ünde (%10) alkol, 4'ünde (%13) NASH, 5'inde (%16) kriptojenik siroz, 1'inde (%3) Wilson hastalığı görülmüştür. Bu veriler HBV ile HCC arasındaki kuvvetli ilişki ile paraleldir.

Sonuç olarak;

Karaciğer sirozu dünyanın pek çok bölgesinde en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Ülkemizde de mortalite ve morbidite konusunda karaciğer sirozu önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Mortalite ve morbiditeden sorumlu asıl neden ise siroz komplikasyonları tutulmaktadır. Karaciğer sirozunun komplikasyonları erkenden ortaya konulmalı ve zamanında tedavi edilmelidir.

Karaciğer siroz etyolojisine bakıldığında ülkemizde halen viral hepatit, viral hepatitte de kronik hepatit B enfeksiyonu önde gelen etyolojik faktördür. Bu gibi çalışmaların devamlılığı kronik karaciğer hastalığı nedeniyle oluşacak morbidite ve mortalitenin azalmasına önemli katkı sağlayacaktır. Viral hepatitler açısından toplum taramalı, aşılama yapılmalıdır.

Etyolojik faktörler göz önüne alındığında NASH'in son yıllarda siroz etyolojisinde ön sıralarda yer aldığı görülmektedir. Bunun en önemli nedeni olarak ise dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artan obezite ve diyabet prevalansı düşünülmektedir. Bu konuda gerek sağlık çalışanlarını gerekse toplumu bilgilendirmek ve dengeli, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz konusunda bilinçlendirmek, obezite ve diyabet gelişimini azaltıp NASH oranının azalmasına büyük oranda katkı sağlayacaktır.

Mortalite nedeni olarak ilk sırada yer alan özofagus varis kanaması geçirmiş olan hastalara gastroenteroloji uzmanı tarafından üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalı ve kanamaya erken dönemde müdahale edilmelidir.

Spontan bakteriyel peritonit erken tanı almadığı zaman mortal seyredebileceği göz önünde bulundurularak, hastaneye yatan asitli hastaların asit örneklemesinin yapılması ve gereklilik halinde antibiyoterapiye başlanması mortalite oranını önemli ölçüde azaltacaktır.

Karaciğer hastalığında, erken tanı ve nedene yönelik etkin tedavi ile kronik karaciğer hastalığının ilerlemesinin önüne geçilmesi, düzenli takipler ile son dönem karaciğer yetmezliği ve siroz komplikasyonlarının görülme sıklığının azalması hedeflenmelidir. Karaciğer hastalığı ile takip edilen hastalar uygun zamanda, ülkemizde de hızla sayısı artan organ nakil merkezlerine yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S. Chopra, *Liver biopsy*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(7): p. 495-500.
2. Møller, S. and J.H. Henriksen, *Cirrhotic cardiomyopathy*. Journal of hepatology, 2010. **53**(1): p. 179-190.
3. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis*. The Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-1761.
4. Gögen, S., *Avrupa Birliği ve Türkiye'nin kalp sağlığı politikaları*. 2011.
5. Susuzlu, M., *Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda, Malnütrisyon, Vücut Bileşimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımının Değerlendirilmesi*. 2013.
6. Mahadevan, V., *Anatomy of the liver*. Surgery (Oxford), 2014.
7. Değertekin, B. and N. Tözün, *Sirozda Patogenez ve Patoloji*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2013. **6**(3): p. 5-12.
8. Caldwell, S.H., et al., *Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease*. Hepatology, 1999. **29**(3): p. 664-669.
9. Anthony, P., et al., *The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification*. Bulletin of the World Health Organization, 1977. **55**(4): p. 521.
10. Hastalarda, Ç.H.K.S.O., *Serum Visfatin, HbA1c, İnsülin, C Peptid ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri*. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.
11. Askgaard, G., et al., *Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study*. Journal of hepatology, 2015. **62**(5): p. 1061-1067.

12. Ökten, A., *Türkiye’de karaciğer sirozunun etiyolojisi.* Hepatolojide Güncel Gelişmeler’Sempozyumu, 1998. **16**.
13. Ökten, A., et al., *Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vakanın analizi)*. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology, 1995. **6**(1): p. 45-48.
14. Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann, *Liver cirrhosis*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2011. **25**(2): p. 281-290.
15. Topdağı, D.Ö. and D.N. Okçu, *Erzurum ve Çevresinde Karaciğer Sirozu Hastalarında Hastalığın Etiyolojisi ve Komplikasyonlarının Sikliği*.
16. Hernández-Gea, V., et al., *Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis*. Journal of hepatology, 2019.
17. Bora, F., *Karaciğer transplantasyonuna hazırlanan sirotik hastalarda glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin değerlendirilmesi*. 2008.
18. Schepke, M., et al., *Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(5): p. 1167.
19. Sherlock, S., *Virus hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System*. Ed: Sherlock S, Dooley J. 1997, Blackwell Science Ltd., Malden, Massachusetts, USA.
20. D’Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. Journal of hepatology, 2006. **44**(1): p. 217-231.
21. Soper, N.J. and L.F. Rikkers, *Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism*. The American Journal of Surgery, 1982. **144**(6): p. 700-703.

22. Sherck, J.P. and C.H. Shatney, *ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance*. Critical care clinics, 1996. **12**(3): p. 515-523.
23. Kamath, P.S. and W.R. Kim, *The model for end-stage liver disease (MELD)*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 797-805.
24. Tözün, N., et al., *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: p. 963-70.
25. Dong, M.H. and S. Saab, *Complications of cirrhosis*. Disease-a-month: DM, 2008. **54**(7): p. 445-456.
26. Gauthier, F. *Recent concepts regarding extra-hepatic portal hypertension*. in *Seminars in pediatric surgery*. 2005. Elsevier.
27. Moore, K.P., et al., *The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club*. Hepatology, 2003. **38**(1): p. 258-266.
28. Moore, K.P. and G.P. Aithal, *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis*. Gut, 2006. **55**(suppl 6): p. vi1-vi12.
29. Göral, V., *Özofagus Varis Kanamalarında Primer Profilaksi*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2008. **1**(1): p. 47-50.
30. Goldman, L. and A.I. Schafer, *Goldman-Cecil Medicine E-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
31. Laine, L., *Upper gastrointestinal tract hemorrhage*. Western journal of Medicine, 1991. **155**(3): p. 274.
32. Grace, N.D., *Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension*. American Journal of Gastroenterology, 1997. **92**(7).
33. Peter, J., et al., *Attenuated antigen-specific T cell responses in cirrhosis are accompanied by elevated serum interleukin-10 levels and down-regulation of HLA-DR on monocytes*. BMC gastroenterology, 2013. **13**(1): p. 37.

34. Bustamante, J., et al., *Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. Journal of hepatology, 1999. **30**(5): p. 890-895.
35. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 1998: Mcgraw-hill New York.
36. Memik, F. and E. Dolar, *Karaciger Sirozu: Klinik Gastroenteroloji*. Nobel & Günes Tıp Kitapevleri, Istanbul, 2005: p. 626-633.
37. Arroyo, V. and J. Colmenero, *Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management*. Journal of hepatology, 2003. **38**: p. 69-89.
38. Rodriguez-Roisin, R., M.J. Krowka, and A. Agustí, *Hepatopulmonary disorders: gas exchange and vascular manifestations in chronic liver disease*. Comprehensive Physiology, 2011. **8**(2): p. 711-729.
39. Llovet, J.M., et al., *Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2012. **18**(8): p. 2290-2300.
40. Simonetti, R.G., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Digestive diseases and sciences, 1991. **36**(7): p. 962-972.
41. Buccino, R., et al., *Endoscopic approach to patients with portal hypertension: a complex diagnosis*. Surgical endoscopy, 1990. **4**(2): p. 76-79.
42. Ekiz, F. and Ö. Başar, *Özofagus Varislerinin Tedavisi*. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2011. **4**(2): p. 56-61.
43. Andreani, T., et al., *Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo*. Hepatology, 1990. **12**(6): p. 1413-1419.
44. Idéo, G., et al., *Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study*. Hepatology, 1988. **8**(1): p. 6-9.

45. Fernández, J., et al., *Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis*. Gastroenterology, 2007. **133**(3): p. 818-824.
46. Bai, M., et al., *l-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2013. **28**(5): p. 783-792.
47. Bass, N.M., et al., *Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(12): p. 1071-1081.
48. Ge, P.S. and B.A. Runyon, *Treatment of patients with cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(8): p. 767-777.
49. Çolakoğlu, S.Ö., *Siroz Komplikasyonları*. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. **3**(16): p. 34-43.
50. Tsukuma, H., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease*. New England journal of medicine, 1993. **328**(25): p. 1797-1801.
51. Tekin, F., et al., *Seroprevalence of hepatitis A, B, and C viruses in Turkish alcoholic cirrhotics and the impact of hepatitis B on clinical profile*. The Journal of Infection in Developing Countries, 2015. **9**(03): p. 254-258.
52. Yurdaydin, C. *Treatment of chronic delta hepatitis*. in *Seminars in liver disease*. 2012. Thieme Medical Publishers.
53. James, O.F. and C.P. Day, *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance*. Journal of hepatology, 1998. **29**(3): p. 495-501.
54. Bacon, B.R., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity*. Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 1103-1109.
55. Sakugawa, H., et al., *Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan*. Hepato-gastroenterology, 2003. **50**(54): p. 2005-2008.
56. Lam, A., *Living with hepatitis B: The myth of the healthy carrier*.

57. Otu, A.A., *Hepatocellular carcinoma, hepatic cirrhosis, and hepatitis B virus infection in Nigeria*. *Cancer*, 1987. **60**(10): p. 2581-2585.
58. Oruç, N., et al., *Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı prevalansı* *Prevalence of cholelithiasis in cirrhotic patients*. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008. **7**(2): p. 87-90.
59. Değertekin, H., K. Yalcin, and M. Yakut, *The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies*. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 2006. **17**(1): p. 25-34.
60. Siqueira, F., T. Kelly, and S. Saab, *Refractory ascites: pathogenesis, clinical impact, and management*. *Gastroenterology & hepatology*, 2009. **5**(9): p. 647.
61. Ginès, P. and A. Cárdenas. *The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis*. in *Seminars in liver disease*. 2008. © Thieme Medical Publishers.
62. Fasolato, S., et al., *Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features*. *Hepatology*, 2007. **45**(1): p. 223-229.
63. Ginés, P., et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. *Hepatology*, 1987. **7**(1): p. 122-128.
64. Mohammad, R.A., *Complications of chronic liver disease*. *Gastroenterology and Nutrition*, 2010. **91**.
65. Grattagliano, I., et al., *Management of liver cirrhosis between primary care and specialists*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2011. **17**(18): p. 2273.
66. Moriwaki, H., et al., *Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2010. **25**(5): p. 858-863.
67. Dunder, H.Z. and T. Yilmazlar, *Management of hepatorenal syndrome*. *World journal of nephrology*, 2015. **4**(2): p. 277.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 22.05.2019	
KONU: Etik Kurulu Kararı		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Karaciğer Sirozu Tanılı Hastaların Demografik, Etiyolojik, Laboratuvar ve Prognostik Açısından Değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ebubekir Şenates			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0234	Tarih: 22.05.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Bityükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.05.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Karaciğer Sirozu Tanılı Hastaların Demografik, Etyolojik, Laboratuvar ve Prognostik Açısından Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	H	E	H		
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: