

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

HEPATİT B'YE BAĞLI SİROZ HASTALARINDA
CHILD-PUGH EVRELEMESİNE GÖRE
HBV DNA DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. A. ZÜHAL DEĞİRMENCİOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. YÜKSEL SEÇKİN

MALATYA-2009

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEPATİT B'YE BAĞLI SİROZ HASTALARINDA
CHILD-PUGH EVRELEMESİNE GÖRE
HBV DNA DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. A. ZÜHAL DEĞİRMENCİOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. YÜKSEL SEÇKİN

İÇİNDEKİLER

DİZİN	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ.....	II
GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B Virusü.....	3
2.1.1. Hepatit B Virusü tarihçe.....	3
2.1.2. Hepatit B Viroloji.....	3
2.1.3. Hepatit B Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları.....	4
2.1.4. Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	5
2.1.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Tedavisi.....	8
2.2. Karaciğer Sirozu	8
2.2.1. Karaciğer Sirozunda Etyoloji	9
2.2.2. Karaciğer Sirozunda Patoloji.....	10
2.2.3. Karaciğer Sirozunda Semptomlar, Fizik bulgular.....	10
2.2.4. Karaciğer Sirozunda Tanı.....	12
2.2.5. Karaciğer Sirozunda Prognoz.....	13
2.2.6. Karaciğer Sirozunda Komplikasyonlar.....	14
2.2.7. Karaciğer Sirozunda Tedavi.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR.....	36
7. ÖZET	38
8. SUMMARY.....	40
9. KAYNAKLAR	42

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
TABLO 2.1. HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları.	5
TABLO 2.2. Child-Pugh sınıflaması.....	14
TABLO 2.3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar.....	14
TABLO 2.4. Hepatik Ensefalopatinin klinik evrelemesi.....	18
TABLO 2.5. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri.....	19
TABLO 3.6. HBV RG PCR Kiti kantitasyon standartları.....	26
TABLO 4.7. Evrelere göre hasta sayılarının dağılımı.....	28
TABLO 4.8. Evrelere göre HBV DNA düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
TABLO 4.9. Hastaların laboratuvar bulgularının ve puanların evrelere göre karşılaştırılması.....	30
TABLO 4.10. Child evrelemesine göre Asit görülme durumunun dağılımı....	31
TABLO 4.11. Child evrelemesine göre Ensefalopati görülme durumunun dağılımı.....	32

GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

ŞEKİL 2.1. HBV Genom ve Protein Yapısı.....	4
GRAFİK 4.1. Ortalama HBV DNA düzeylerinin Child evrelerine göre dağılımı.	29

KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Aspartat transaminaz

AST: Alanin aminotransferaz

DNA: Deoksiribonükleik asit

GGT: Gamma glutamil transferaz

HAA:Hepatitisassociatedantigen

HAI :Histolojik aktivite indexi

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HE : Hepatik Ensefalopati

HPS: Hepatopulmoner sendrom

HRS: Hepatorenal sendrom

INR : Uluslararası normalizasyon oranı

KHB: Kronik Hepatit B

NA : Nükleozid analogları

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PHT: Portal hipertansiyon

PT : Protrombin zamanı

SBP: Spontan bakteriyel peritonit

TİPS: Transjugular intrahepatik portosistemik şant

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virus (HBV), hepadnavirüs ailesinden, hepatotropik bir virüstür. Zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel deoksiribonükleik asit (DNA) genomu içeren, 42 nm çaplı, zarflı bir viriondur (1). Bilinen en küçük DNA virüsüdür. 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı mevcuttur (2). Günümüze kadar HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A'dan H'ye 8 genotip bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, dominant olarak D genotipi bulunmaktadır (3,4).

Akut ve kronik hepatitin önemli nedeni HBV' dir. Dünya nüfusunun 1/3 kadarında HBV enfeksiyon bulguları vardır ve dünyada 400 milyon civarında Kronik Hepatit B hastası (KHB) bulunmaktadır. Yılda 500 000 'den fazla insan Hepatit B ile ilişkili hastalıkları dolayısıyla (Çoğunlukla siroz komplikasyonları veya hepatosellüler kansere bağlı ölmektedir) (5). Bulaşma yolu perkütandır. Seksüel yolla da bulaşabilir. Anneden çocuğa geçiş (vertikal), aile veya topluluk içi geçiş (horizontal) diğer önemli bulaş yollarıdır (2).

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanze siroz, hepatik dekompanzasyon ve hepatosellüler kanser (HSK) görülebilir. HBeAg pozitif KHB hastalarında yıllık siroz insidansı %2-5 arasında seyrederken, HBeAg negatif KHB hastalarında bu oran %8-10'lara kadar ulaşabilmektedir (6, 7, 8).

KHB tedavisinde kullanılan 6 tane tedavi ajanı mevcuttur. Bunlar: interferon ve nükleozid analogları (NA) olan lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovirdir (9).

Karaciğer sirozu, karaciğer morfolojisinin yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir (10, 11).

Genel olarak dekompanze sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır (12).

Bu çalışmada kliniğimiz Hepatoloji polikliniğinde Kronik Hepatit B' ye bağlı siroz tanısı alan, daha önce hepatit B' ye yönelik tedavi almamış, naif hastalarda Child-Pugh evrelemesine göre karaciğer fonksiyon ve rezervi ile HBV DNA arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B

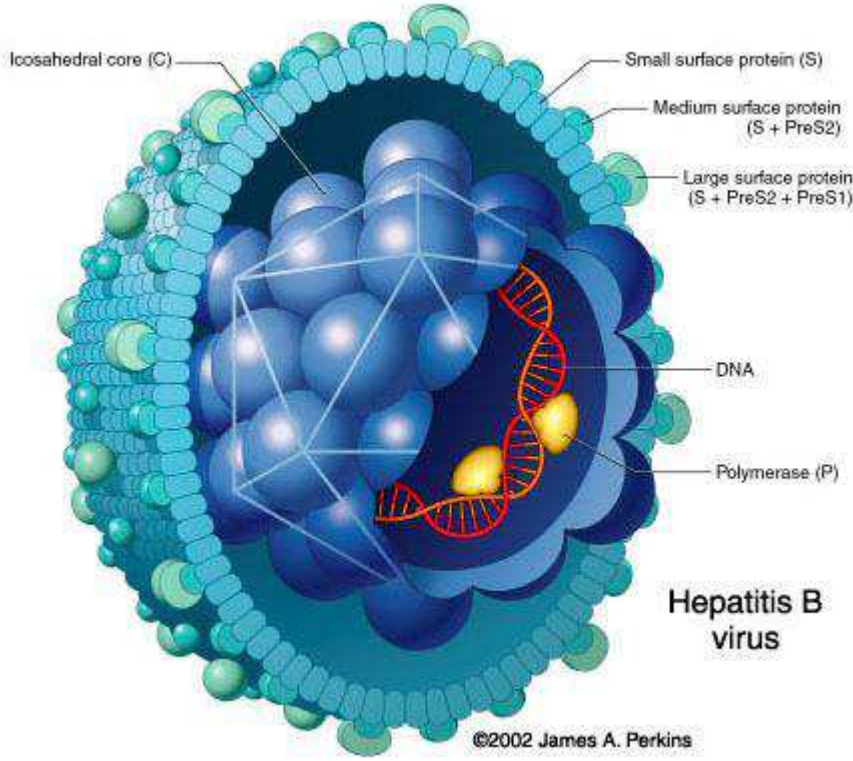
2.1.1. HEPATİT B VİRUSUNUN TARİHÇESİ

Viral hepatit, milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış bir hastalıktır (13). 1963 yılında Blumberg, bir Avustralya yerlisinin kanında o zamana kadar tanımlanmamış yeni bir antijenin varlığını gözlemlemişlerdir (günümüzde “HBsAg” olarak adlandırılmaktadır). Başlangıçta konağa ait bir antijen olarak düşünülen bu antijeninin zamanla akut hepatitle ilişkisi tespit edilmiş ve Hepatitis associated antigen (HAA) olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki çalışmalar Hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuş ve “Hepatitis B surface antigen- Hepatit B yüzey antijeni- HBsAg” olarak tanımlanmıştır (14, 15, 16). Bu antijenin bulunmasıyla yapılan çalışmalar HBV'nin dünyanın her yerinde önemli bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymuştur (17). Değişik çalışmalarla virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (18). HBV'nün Dane partikülü olduğu ve yüzeyinin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ile kaplı olduğu gösterildi. Kor bölümü DNA ve hepatit B kor antijenini kapsıyordu. Bu antijenlere karşı gelişen antikolar anti-HBs (HBsAg'ye karşı oluşan antikor), anti-HBc (HBcAg'ye karşı oluşan antikor) olarak adlandırıldı. 1972'de üçüncü antijen hepatit e antijeni (HBeAg) tanımlandı (17,19).

2.1.2. VİROLOJİ

HBV; hepadnavirüs ailesinden, hepatotropik bir virüstür. Zarflı ve kısmen çift sarmallı dairesel DNA genomu içeren 42 nm çaplı bir virüstür (1)

(Şekil 2.1). Bilinen en küçük DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, küresel şekilde, ortada çekirdek (kor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüs (Dane partikülü) veya sadece zarf proteininden oluşan içinde nükleik asit bulunmayan non-infektif küresel ve tübüler yapılar görülebilir (2). HBV DNA yaklaşık olarak 3200 nükleotid uzunluğundadır (20).



Şekil 2.1 : HBV Genom ve Protein Yapısı (22)

Günümüze kadar HBV genomları moleküler düzeyde incelendiğinde, A'dan H'ye 8 genotip bulunmuştur. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda dominant olarak D genotipi bulunmaktadır (3, 4, 23) Prekor ve kor bölgesindeki mutasyonlar Asya ve Avrupa toplumlarındaki HBeAg negatif KHB'lilerde %50-80 arasında bildirilmektedir (23).

2.1.3. HEPATİT B EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI

HBV enfeksiyonun dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. 400 milyonu kronik olarak enfekte olup yıllık 1 milyon kişi HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir (24). Akut ve kronik hepatitin önemli nedeni HBV' dir.

HBV; Afrika, Asya ve Akdeniz ülkelerinde endemiktir (%10' dan fazla sıklıkta). Türkiye epidemiyolojik verilere göre orta endemik bölgededir (%2-10 sıklıkta). Türkiye'de yaklaşık 6,8 milyon kişide HbsAg pozitifliği vardır; antiHBs pozitifliği %30-40 arasında bulunmuştur. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde HBV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (2).

Bulaşma yolu perkütan ve seksüel yollardır. Anneden çocuğa geçiş (vertikal), aile veya topluluk içi geçiş (horizontal) diğer önemli bulaş yollarıdır (Tablo-1). Amerika' da 1980' lerin ortalarından itibaren HBV enfeksiyonunda azalma gözlenmiştir (24, 25). Bu durum gebe kadınların taranması, infantların ve adölesanların aşılınması, güvenli enjeksiyona başlanması gibi nedenlere bağlanmıştır (26).

Tablo 2.1. HBV' nin bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları.

- 1) Perkütan (parenteral) bulaşma
 - Çoğul transfüzyon yapılan hastalar
 - Hemodiyaliz hastaları
 - Damar içi uyuşturucu bağımlıları ve dövme (tatuaj) yaptıranlar
 - Sağlık personeli
 - 2) Cinsel temasla bulaşma
 - Erkek eşcinseller ve çok partnerli heteroseksüeller
 - HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
 - 3) Vertikal bulaşma
 - HBV taşıyıcısı annelerin bebekleri
 - 4) Horizontal bulaşma
 - Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum
 - Mental özürülüler
-

2.1.4. HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

İnaktif HBV taşıyıcısı, minimal karaciğer hasarı ile birlikte asemptomatiktir. HBV direk olarak hepatositlere sitotoksik değildir (27, 28). Hepatosellüler hasarın ciddiyeti konak immün yanıtın gücü ile ayarlanır (29, 30). Fulminan HBV enfeksiyonunda çok güçlü konak immün yanıtı sonucu, ciddi

karaciğer hasarı sonrasında hızlı viral klirens gerçekleşir (31, 32). Ancak neonatal dönemde immün sistem immatür olduğu için HBV'ye maruziyet durumunda minimal akut karaciğer hasarı oluşur, fakat kronik enfeksiyon oranı oldukça yüksektir (%90 civarı). Akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra virüsün ortadan kalktığı sanılmaktaydı. HBV DNA düzeyini hassas ölçen yöntemlerin bulunmasıyla, akut enfeksiyonun iyileşmesinden 10 yıl sonrasına kadar sıklıkla serumda veya karaciğerde eser düzeyde HBV genomu olduğu tespit edilmiştir (33, 34). Bu da akut enfeksiyon sonucunda tam eradikasyonun ender olduğunu göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda akut enfeksiyonu geçtikten, serolojik iyileşme olduktan sonra kanser kemoterapisi veya nakil için immünsüpresif tedavi alan hastalarda, reaktivasyon görülmesi, bu düşüncüyü doğrulamaktadır (35, 36).

Akut Hepatit B Enfeksiyonu

Akut HBV' de, 4-10 haftalık bir inkübasyon periyoduyla HBsAg saptanabilir. Bunu kısa bir süre sonra hepatit B kor antijenine karşı antikor oluşumu takip eder. Bu antikor erken evrede IgM izotopu ağırlıklıdır (37). HBV DNA düzeyleri 200 milyon IU/mL ve 200 milyar IU/mL arasında değişir (109-1012 kopya/ml) (38). Sirkülasyonda HBeAg, akut enfeksiyonda pek çok hastada saptanabilir, bunlarda enfeksiyonu kolaylıkla bulaştırabilirler (39,40). Aminotransferaz düzeyleri, viral enfeksiyon oluşuncaya kadar yükselmez. Enfekte yetişkinlerin yaklaşık %30-50'sinde 6 haftadan 6 aya kadar sürebilen inkübasyon periyodu sonrası hastalık ikter ile ortaya çıkabilir (41). Akut enfeksiyonun sonuçları hastanın yaşına ve enfeksiyon sırasındaki hastanın immün yanıt yeteneğine bağlıdır (48, 49). Örneğin immün yanıtı tam olmayan neonatal bebeklerin ve infantların %90'ında kronikleşme görülürken, immünitesi sağlam olan erişkinlerin yalnızca %1-5'inde kronikleşme görülür. (41, 42). Hastaların %0,1- 0,5'inde fulminan hepatit gelişebilir (43).

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonunun; 1) İmmün tolerans (HBeAg +, DNA' da yüksek artış, ALT normal), 2) HBeAg pozitif kronik hepatit (HBeAg +, DNA' da orta düzeyde artış, ALT yüksek), 3) İnaktif HBsAg taşıyıcılığı (HBeAg -, DNA' da

orta düşüş, ALT normal) veya 4) HBeAg negatif kronik hepatit (HBeAg -, DNA'da düşük artış, ALT yüksek) fazları vardır.

İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit gelişebilir (44, 23). Bu taşıyıcılardan bazıları HBV varyantlarından biri ile enfektedir (46, 47). Pek çok hasta değişik süredeki inaktif HBV taşıyıcılığından sonra HBeAg negatif kronik hepatit B fazına ilerlerken, bazı hastalarda direk HBeAg pozitif kronik hepatit fazından sonra HBeAg negatif kronik hepatit fazı gelişir (48). HBeAg (-) kronik hepatit B' de HBeAg negatifliği, antiHBe antikor pozitifliği, HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması, serum ALT düzeylerinin yükselmesi ve karaciğerde devamlı nekroinflamasyonun histolojik bulguları ile karakterizedir (51). HBeAg negatif kronik hepatit B hastaları genellikle daha yaşlıdır, daha düşük HBV DNA düzeyleri görülür ve karaciğer histolojisi daha ileri evrededir (52). HBeAg negatif HBV'nin sebep olduğu hastalık genellikle 3-4 dekat boyunca asemptomatik seyrederek ve ortalama 45 yaş civarında histolojik siroz evresine ulaşır (53). Genel olarak 3 majör seyir vardır (53,54). Bunlar aralarda virolojik ve biyokimyasal remisyona dönemlerinin olduğu rekürren hepatit B atakları, hiç remisyona olmadığı KHB, akut atakların gözlemlendiği ve hiç remisyona olmadığı KHB' dir.

Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanze siroz, hepatik dekompanzasyon ve HSK görülebilir. HBeAg pozitif KHB hastalarında yıllık siroz insidansı %2-5 arasında seyrederken, HBeAg negatif KHB hastalarında bu oran %8-10' lara kadar ulaşabilmektedir (6, 7, 8). Popülasyon temelli prospektif kohort çalışmasında, kronik HBV enfeksiyonu olan 3582 Tayvanlı hasta 11 yıl tedavisiz izlenmiştir (5). Sirozun kümülatif insidansının, artmış HBV DNA düzeyleri ile arttığı gösterilmiştir (<300 kopya/ml olanlarda %4.5; ≥106 kopya/ml olanlarda %36,2). HBV DNA düzeylerinin siroza progresyonu göstermede en güçlü prediktör olduğu gösterilmiştir. Anormal ALT düzeyleri, erkek cinsiyet ve ileri yaş, artmış siroz riski ile beraberdir.

HBV'nin artık kanıtlanmış bir karsinojen olduğu bilinmektedir. Hepatit B enfeksiyonu olan bir bireyde, olmayana göre hepatosellüler kanser riski 100 kat artmıştır (56). Hepatosellüler kanser için tek ve en önemli risk faktörü siroz

olmasıdır. Sirozu olmayan HBV taşıyıcılarında yıllık HSK oranı %1'in altındayken, siroz olanlarda %2-3 arasında değişmektedir (48,57, 58). Yapılan çalışmalarda hepatosellüler kanser gelişiminde belirleyici olan diğer faktörler ise HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyleridir (59). Tayvan'dan yapılan bir çalışmada hepatosellüler kanser riski, hem HBsAg hem de HBeAg pozitif olanlarda daha fazla bulunmuştur, bunu HBsAg pozitif olup HBeAg negatif olanlar izlemiştir (60). Yüksek HBV DNA düzeyleri de HBsAg pozitif olup HBeAg negatif olanlarda HSK gelişimi için bir risk faktörü olarak saptamıştır (60, 61).

HBV İnfeksiyonunun Moleküler Tanısı: Bu amaçla, hibridizasyon ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılmaktadır. HBV infeksiyonu sağaltımında önemli adımların atılması, hasta takibinde serolojik tanının yanı sıra HBV DNA takibinin de önemi artmıştır. Bu konuda özellikle kantitatif yöntemler önem kazanmıştır (63).

2.1.5. KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

Tedavinin amacı, kalıcı viral replikasyonun süpresyonu ve karaciğer hastalığının iyileştirilmesidir (9). Tedaviye yanıtta bakılan parametreler ALT'nin normalleşmesi, serum HBV DNA düzeylerinde düşüş, antiHBe oluşsun veya oluşmasın HBeAg'nin kaybı ve karaciğer histolojisinde iyileşmedir. Mevcut durumda KHB tedavisinde kullanılan 6 tane tedavi ajanı mevcuttur. Bunlar: interferon ve nükleozid analogları olan lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovirdir. (9) Uzun süreli NA tedavisi ile karşılaşılan en önemli sorun antiviral direnç mutasyonlarıdır. Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri, viral süpresyon hızı, tedavi süresi, daha önce NA tedavisi almış olması direnç oranını etkilemektedir (64). Ardışık NA monoterapisi alan hastalarda çoklu ilaç direnç mutasyonları gösterilmiştir (65,66).

2.2. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer morfolojisinin yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu

meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (10, 11). Siroz morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir.

2.2.1. KARACİĞER SİROZUNDA ETYOLOJİ

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde, 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin (Otoimmün hepatit, biliyer sirozlar, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığı saptanmış ve % 16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır. Viral hepatitlerden HBV' nin katkısı %42.6, HCV' nin katkısı %34.5 ve HDV' nin katkısı ise %15.7 bulunmuştur (67, 68).

A-Nedeni kanıtlanmış olanlar

1-Kronik hepatitler

Viral hepatitler (B,C,D) , Otoimmün hepatitler

2-Alkol

3-Biliyer hastalıklar

Primer bilier siroz, Primer sklerozan kolanjit ve Sekonder bilier siroz

4-Kalıtsal metabolik hastalıklar

Hemokromatozis, Wilson hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis, Glikojen depo hastalıkları, Galaktozemi, Herediter tirozinemi, Herediter fruktoz intoleransı, Herediter hemorajik telenjektazi, Abetalipoproteinemi, Porfiria ve Byler's hastalığı

5-İlaç ve toksinler

6-Venöz çıkış obstrüksiyonu

Budd-Chiari sendromu, Venoklüzif hastalık

7-Kalp yetmezliği

Kronik sağ kalp yetmezliği, Triküs pit yetmezliği

8-İntestinal by-pass cerrahisi

Jejunioileal by-pass, Gastroplasti

9-Diğer sebepler: Sifiliz, Sarkoidoz

B- Nedeni kanıtlanmamış olanlar: Viral hepatit G, Şistozomiasis, Mikotoksinler, Malnutrisyon, Obezite, Diabetes Mellitus

C- Nedeni bilinmeyenler: Kriptojenik (idyopatik), İndian çocukluk sirozu

2.2.2. KARACİĞER SİROZUNDA PATOLOJİ

Siroz, karaciğerin makroskopik görünüşüne göre 3 morfolojik tip'e ayrılır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir;

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2-Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında düzgün, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruptadır.

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

Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ doku sonucu karaciğer makroskopik görünüşü, histolojik yapısı ve dolaşımının bozulmasıdır. Sonuçta, parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalır (11, 67). Siroz yaygın bir karaciğer hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, iltihabi eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür.

2.2.3. KARACİĞER SİROZUNDA SEMPTOMLAR FİZİK BULGULAR

Semptomlar

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Patognomonik bir semptom değildir. Uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile şiddeti artar.

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. İştahsızlık, bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir.

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir.

Kilo kaybı veya kilo artışı: Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Sirozda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir.

Kaşıntı: Kolestatik orjinli siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 oranında sebepsiz ateş görülür. Ancak sıklıkla sekonder bakteriyel bir enfeksiyon söz konusudur.

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

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişken olabilir.

Fizik Bulgular

En sık rastlanılanları şunlardır; dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adale atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava süperior'un dağılım bölgesinde görülür. Santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır. Arteriolün ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile meydana gelirler.

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Palmar eriteminde östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Beyaz tırnak: Tırnak yatağındaki normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır.

Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartrit ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Alkolik sirozlarda sık görülür.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik sirozda görülür. Ağrı ve hassasiyet yoktur.

Pigmentasyon ve vitiligo: Kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulguları ile birlikte görülür. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

2.2.4. KARACİĞER SİROZUNDA TANI

Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle hastanın çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir. Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatoselüler yetmezlik nedeni ile sentezleri

azalan bu proteinler laboratuvar olarak basitçe protrombin zamanında (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir.

Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albümin azalmıştır ve karaciğer dışı retikuloendotelial sistemde yapılan gama globulinler artmıştır ve normalde yaklaşık 1 olan albümin/ globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de albümin düşük ve gama globulin yüksek bulunur (geniş bir poliklonal gamapati örneği). Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir. Viral hepatit işaretleyicileri, serum bakır, seroluplazmin, ferritin, otoantikörler gibi spesifik etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. İdrar muayenesinde, ürobilinojen miktarının arttığı saptanır. Bazı özel durumlarda ve karaciğer nakli öncesi karaciğer rezervini gösteren testler; galaktoz eliminasyon testi, aminoprin solunum testi yapılmasına gerek olabilir.

Görüntüleme Yöntemleri: Ultrasonografi; her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; ultrasonografi de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanı: Karaciğer biyopsi en önemli tanı metodudur. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

2.2.5. KARACİĞER SİROZUNDA PROGNOZ

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse

sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 arasındadır. (12) Kompanse sirozlu hastalarda dekompanseasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. (Tablo 2.2). Bu sınıflamaya göre siroz hastaları grup A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır.

Tablo 2.2. Child-Pugh sınıflaması

Asit	yok	orta	gergin (tense)
Ensefalopati	yok	grade I-II	grade III-IV
T.bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
S.albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.4	<2.8
PT' de uzama (sn)	1-4	4-6	>6
PUAN	1	2	3

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

2.2.6. KARACİĞER SİROZUNDA KOMPLİKASYONLAR

Çoğu hayatı tehdit eden, komplikasyonlar (**Tablo 2.3.**) görülür.

Tablo 2.3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

- 1- Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
- 2- Asit ve spontan asit enfeksiyonları (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
- 3- Hepatik ensefalopati
- 4- Hepatoselüler karsinoma
- 5- Karaciğer yetmezliği
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hipersplenizm
- 9- Enfeksiyonlar
- 10- Hematolojik bozukluklar
- 11- Endokrin bozukluklar
- 12- Gastrointestinal komplikasyonlar

Asit: Periton boşluğunda sıvı birikimidir ve dekompanse kronik karaciğer hastalığının sıklıkla ilk bulgusudur. Normalde periton boşluğunda 25 ml civarında, proteinden zengin (4gr/L) bir sıvı bulunmaktadır. Asitle başvuran hastaların %75'inde sebep siroz iken, geri kalan %25'ini malignite (%10), kalp yetersizliği (%3), pankreatit (%1), tüberküloz (%2) ve diğer nadir sebepler oluşturur. (12)

Patogenez; Günümüzde arteryel vazodilatasyon hipotezi en yaygın biçimde kabul edilen görüştür. Sirozlu hastalarda sıvı birikmesinin ilk basamağı portal hipertansiyondur ve parankimal yetmezlikle asit oluşumuna katkıda bulunur. Portal basıncın >12mmHg olması sıvı birikimi için gereklidir. Esas olan sinüzoidal hipertansiyondur. Asitli sirozlu hastalarda çeşitli seviyelerde anormallikler mevcuttur. Sistemik vasküler dirençte ve ortalama kan basıncında azalma meydana gelir ve bu değişiklikler hiperdinamik dolaşıma neden olur.

Sistemik vasküler dirençte azalmanın en belirgin olduğu yer splankik dolaşımdır (69). Sirozda görülen ilerleyici vazodilatasyon endojen vazokonstrüktörlerin aktivasyonuna, su ve tuz tutulumuna, renal vazokonstrüksiyonda artışa sebep olur. Sirozlu hastalarda karaciğer hasarı ilerledikçe, sıvı atılımı da bozular. Bu sebeple asitli sirotik hastalarda üriner sodyum tutulumu, total vücut sodyumunda artma, dilüsyonel hiponatremi ve hipoosmolalite mevcuttur. Asit hem splankik hem de hepatik kompartmandan gelen sıvıyla oluşur (69). Asitin klinik ve fizik muayene bulguları miktarı ile ilişkilidir. Büyük miktarda asitler yukarı bakan matite verirken, 1,5 litreye ulaşan asitler yer değiştiren matite, 500 ml civarındaki asit ise diz-dirsek pozisyonundaki muayene ile saptanabilir. Daha az miktardaki asitlerin muayene ile tespiti son derece güçtür ve ultrasonografi 100ml asiti tespit edebilir.

Komplike olmayan asit 2003 yılında düzenlenen bir uluslararası uzlaşma toplantısında 3 evrede derecelendirilmiştir:

Grade 1: Ultrasonografi ile saptanabilen asit

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen asit

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik (70)

Uluslararası Asit Kulübü'nün 1996'daki tanımı ile azaltılmayan veya medikal tedavi ile yeterli şekilde önlenemeyen asit refrakter asit olarak tanımlanmıştır. Tüm asitli vakaların %5- 10'unda ortaya çıkar (71). Asit sıvıları eksuda (bulanık, Protein>2.5g/L, Dansite >1016) ve transuda (berrak, protein<2.5g/L, dansite<1016) olarak iki gruba ayrılır. Sirotik asitin ayırıcı tanısında yararı sınırlıdır. Siroza bağlı asit transuda özelliği ile tanımlanır. Klinikte siroza bağlı asitlerin yaklaşık %15'inde asit protein içeriğinin 2.5 g/dl'den fazla olduğu görülmektedir (72). Asit sınıflamasında en yararlı parametre, serum albumin değerinden asit albumin değerinin çıkarılması ile elde edilen serum- asit albumin gradientidir. Serum-asit albumin gradientinin 1.1 gr/dl ve daha fazla olması %97 doğrulukla portal hipertansiyona sekonder asit ile uyumludur. Uzun süreli asit varlığında umbilikal herniler ve herniye bağlı strangülasyon, perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir (73).

Tedavi' de Alkol kullanan hastalarda alkol kullanımı kontrol altına alınmalıdır. Otoimmün hepatite bağlı dekompanse sirozlu hastalar steroid ve/veya azatiopirin tedavisinden fayda görebilirler. Ancak diğer sebeplere bağlı sirozlarda geri dönüşüm pek olmaz; karaciğer transplantasyonu uygun vakalarda düşünülmelidir.

1. Yatak istirahati: Yatak istirahati diüretiğe cevabı artırır.
2. Su ve Sodyum ve kısıtlaması: Diyette tuz kısıtlaması veya böbrek sodyum atılımının artırılmasıyla negatif sodyum dengesi elde edilebilir. Dilüsyonel hiponatreminin klasik tedavisinde su kısıtlaması yer alır. Karaciğer yetmezliği ilerledikçe günlük sodyum itrahi azalacağından, diüretik ihtiyacı da ortaya çıkar.
3. Diüretikler: Pek çok çalışma göstermiştir ki aldosteron antagonisti olan spironolakton sirozlu hastalardaki sıvı fazlalığında başlangıç tedavisi için seçilecek ilk ilaçtır. Hastaların %75'inde tedavi cevabı gözlenir. Amilorid ve triamteren gibi diğer potasyum tutucu diüretikler de kullanılabilirler. Loop diüretiklerinden furosemid, sıklıkla spironolaktona ek olarak verilir. Diüretik cevabı hastaların günlük doğru standartlarda tartılması ile değerlendirilir. Günlük kilo kaybı, ödemi olmayanlarda 0.5 kg, ödemlilerde 1 kg'ı aşmamalıdır.

4. Parasentez: Medikal tedaviye dirençli asit varlığında hızlı ve büyük miktarda volüm uzaklaştırmak için terapötik parasentez güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Parasentez hepatic venöz basınç gradientini, varis içi basıncı, varis duvar gerginliğini ve sistemik vasküler direnci azaltır .

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) : TIPS, sağ internal juguler ven yoluyla karaciğer içerisine hepatic ven ve portal ven dalları arasına yerleştirilen bir stentle oluşturulan bir şanttır. Bu uygulamadan sonra hepatic ensefalopati, erken tromboz, ileri dönemde şantta daralma görülebilir. TIPS, Child C hastalarda mortaliteyi arttırması nedeniyle önerilmemektedir (71, 74).

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP) : Asit sıvısının barsak perforasyonu ya da başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın, spontan gelişen, çoğu zaman monomikrobiyal enfeksiyonudur. Siroz tanısı ile hastaneye yatan hastalarda görülme oranı %10-30'dur. Bir spontan bakteriyel peritonit epizodunda ölüm oranı %20, bir yıl içinde tekrarlama oranı %70'dir. Bu nedenlerden dolayı bir SBP atağı geçiren hastaların karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmesi gerekir. En sık neden olan mikroorganizmalar E.coli, Klebsiella, pnömokok, streptokoklar enterokoklar ve nadiren anaeroblardır. Sirozlu vakalar hastaneye yatırıldığında, mutlaka tanısız amaçlı parasentez yapılmalıdır. SBP'li hastaların çoğunda asit kültürü negatiftir, tanı mutlak nötrofil sayısının >250 milimetreküp olması temeline dayanır. Tedavide 3.kuşak sefalosporinler verilir. Gastrointestinal kanama geçiren sirozlu hastalarda, bakteriyel enfeksiyon gelişme riski yüksektir, bu hastalarda kısa süreli antibiyotik profilaksisi enfeksiyon oranını azaltır ve sağkalımı artırır (73).

Hepatic Ensefalopati (HE): Hepatic ensefalopati ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda düzelebilir beyin fonksiyon bozukluğu sendromudur. Sıklıkla portal hipertansiyonu ve karaciğerden kanı uzaklaştıran şant sistemi olanlarda ortaya çıkar. Patogeneizde nörotoksinler (amonyak, oksindiol) ve nörotransmisyon bozukluğu rol alır. HE'li hastaların %90'ında arteriyel amonyak seviyesi yükselmiştir. Oksindiol HE sırasında serum seviyesinde 50 kat arttığı gösterilmiştir. GABA-benzodiazepin sisteminde aktivite artışı, glutamaterjik

nörotransmisyonda azalma, katekolamin konsantrasyonlarında, kan-beyin bariyerinde ve beyin enerji metabolizmasında değişikliklerin HE patogenezinde rol aldığı ileri sürülmüştür. Üremi, azotemi, gastrointestinal kanama, dehidratasyon, metabolik alkaloz, hipokalemi, kabızlık, diyetle fazla protein alımı ve enfeksiyonlar nitrojenik ensefalopatiji artırırken, sedatifler, benzodiazepinler, barbitüratlar, hipoksi, hipoglisemi, hipotiroidi ve anemi nitrojenöz olmayan ensefalopatiji artırırklar. Klinikte hafif bilinç değişikliklerinden başlayarak, kronik bilinç değişiklikleri veya motor bozukluklara kadar olan değişik tablolarla kendini gösterebilir. En tipik nörolojik anormallik “flepping tremor” (asteriksiz) dur. Önkol gergin ve parmaklar hiperekstansiyondayken genelde belirginleşir. Hiperventilasyon ve hiperpireksi terminal bulgulardır (74, 75). HE'nin klinik evreleri tablo 2.4. 'de gösterilmiştir (74).

Tablo 2.4. Hepatik Ensefalopatinin klinik evrelemesi (74)

Evre 1: Konfüzyon, davranış değişiklikleri, psikometrik kusurlar
Evre 2: Uykulu hal, uygunsuz davranışlar
Evre 3: Stupor; konuşabilir, basit emirlere uyabilir, belirgin konfüzyon vardır, konuşma zor anlaşılır.
Evre 4: Koma (Glasgow koma skalası ile derecelendirilebilir)

Tanı klasik klinik ve laboratuvar özelliklerin bulunması ve mental durum değişikliği yapabilecek diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konulur. Tedavide, akut veya kronik olsun HE'nin geriye dönebilir olduğu, hepatoselüler fonksiyonun kötüye gitmesinden ziyade tetikleyici bir nedenin bulunduğunu bilmek önemlidir. Metabolik ve hemodinamik duruma yönelik destek tedavilerinin sağlanması gerekir. Laktüloz, diğer katartikler veya enemaların uygulanması, diyetle proteinin kısıtlanması, barsak bakterilerini azaltmak için antibiyotik verilmesi, flumazenil ve diğer benzodiazepin reseptör antagonistlerinin kullanımının tedavide göz önünde bulundurulması gerekir. (74, 75).

Hepatorenal Sendrom (HRS) : HRS, ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olanlarda bozulmuş böbrek fonksiyonları, belirgin renal vazokonstriksiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızından kaynaklanan belirgin arteriyel dolaşım

bozuklukları ile giden klinik durumdur. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri Tablo 2.5.' de gösterilmiştir. Karaciğer transplantasyonu ile böbrek fonksiyonları tamamen normale döner (73).

Tablo 2.5. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri (76)

Major Kriterler:

1. İlerlemiş karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon ile giden kronik veya akut karaciğer hastalığı
2. Serum kreatinin 1.5mg/dl veya kreatinin klirensinin <40 ml/dk olduğu düşük glomerüler filtrasyon hızı
3. Nefrotoksik ilaçlarla tedavi, şok, enfeksiyon veya yakında anlamlı sıvı kaybının olmaması
4. Diüretiklerin kesilmesi ve 1.5 lt izotonik salin solüsyonunun verilmesinden sonra böbrek fonksiyonlarında bir düzelmeye olmaması
5. Proteinürinin <500mg/dl olması ve ultrasonografik olarak obstrüktif veya parankimal böbrek hastalığı bulgularının olmaması

İlave kriterler: İdrar miktarının <500ml/gün, idrar Na <10mEq/lt, idrar ozmolalitesinin plazma ozmolalitesinden büyük olması, idrarda kırmızı kan hücrelerinin büyük büyütme alanında <50 olması, serum Na <130mEq/lt olması

HRS' de karaciğer transplantasyonu seçilecek en etkili tedavidir. Medikal tedavilerin başarısı çok düşüktür. HRS'li hastalarda hemodiyaliz uygulaması zordur, arterivenöz hemofiltrasyon yöntemi kısmen daha başarılıdır (74, 75).

Hepatopulmoner Sendrom (HPS): Hepatopulmoner sendrom, primer kalp ve akciğer hastalığının yokluğunda akut-kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyon, oda havası solurken artmış alveoler-arteriel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından oluşan bir klinik tablodur (69,70,79,98,99,100). Sistemik ve pulmoner vasküler direnç düşer, arteriyel ve venöz kan arasında oksijen farkı azalması şeklinde değişiklikler olur (70,77,78,79). Kronik karaciğer hastalığı bulgularının yanı sıra, çomak parmak, siyanoz, nefes darlığı, platipne (ortopeninin tersine, yatar durumdan oturur duruma gelindiğinde ortaya çıkan nefes darlığı) ve ortodeoksi (dik durumda

arteriel deoksijenizasyon olması ve yatar durumda hipoksinin düzelmesi) gibi akciğerlere ait bulguları da içerir (70,74,77,78,79). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise HPS'un sıklığı (hipoksemisi olanlar) %3-5 arasında olduğu bildirilmiştir. Günümüzde HPS, karaciğer transplantasyonu indikasyonları arasında yer almaktadır (74).

Portal hipertansiyon (PHT) : Karaciğer iki ayrı damar sisteminden (vena porta, hepatik arter) kan alan nadir bir organdır. Portal ven, superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Portal ven karaciğere gelen kanın %75'ini (1000-1200ml/dk) , oksijen ihtiyacının ise yarısını karşılar. Hepatik arterle ise yaklaşık 400 ml/dk kan karaciğere gelir (72). Portal ven sistemindeki basınç direkt ölçümlerde 5-10mmHg arasında değişir, ortalama 7mmHg'dır (68). Karaciğerin venöz drenajı, diyafragmanın hemen altında vena cava inferiora katılan hepatik venlerle sağlanır (72). Portal basıncın 12 mmHg' y aşması halinde PHT' dan söz edilir (68). Portal vende valf olmadığı için basınç artışı, portal veni oluşturan damar kapillerlerine kadar yansıtılır. Kan akımına karşı artmış vasküler direnç ve portal vene gelen kan miktarının artışı PHT'un oluşumundan sorumlu temel iki önemli faktördür. Portal venöz akımın engellenmesi presinüzoidal, sinüzoidal veya postsinüzoidal seviyede olabilir. Siroz sinüzoidal tipin klasik örneğidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de PHT'un %90 nedeni karaciğer sirozudur (81). Portal hipertansiyonla ilgili klinik bulgular; konjestif splenomegali ve hipersplenizm, asit, kollateral dolaşım, varis oluşumu ve varis kanamaları, portal gastropati, hepatik ensefalopati ve sirozun periferik bulgularıdır (72). Varisler, hipertansif portal veni dekomprese etmek ve kanı sistemik dolaşıma yönlendirmek için gelişir ve portal ven ile hepatik venler arasındaki basınç farkı 12 mmHg'yı geçerse ortaya çıkarlar (81). Sirozlu hastalarda yıllık varis oluşma oranı yaklaşık olarak %5'tir ve bir yılın sonunda hastaların %10-20'sinde küçük varislerden büyük varislere geçiş olur (82). Portal hipertansiyonun tanısı ve sınıflaması konvansiyonel ultrasonografi, doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve endoskoplar yardımı ile rahatlıkla yapılabilen ve sebebi anlaşılabilir.

Özofagus varisleri ve varis kanamaları: PHT, portal ven kanını vena cava'ya taşıyan kollateral venlerin gelişmesine neden olur. Özofagus varisleri özofagus distalinde gelişirler. PHT'lu hastalarda daha nadir olarak rektum, kolon, duodenum, jejunum ve ileum gibi bölgelerde de varislere rastlanılabilir. PHT, varis dışında, gastrointestinal mukozada bazı yapısal değişikliklere de (portal hipertansif gastropati gibi) neden olmaktadır (72).

Özofagus varisleri endoskopik olarak Paquet'e göre 4 evrede sınıflandırılmıştır:

I. Derece : Lümeneye sarkmayan küçük varisler

II. Derece : Özofagogastrik birleşim yerinde minimal tıkanıklık yapan, lümeneye sarkmış orta büyüklükte varisler

III. Derece : Özofagogastrik birleşim yerinde yeteri kadar tıkanıklık yapan, lümeneye sarkmış büyük varisler

IV. Derece : Özofagogastrik birleşim yerinde tam tıkanıklık yapan çok büyük varislerdir (83).

Özofagogastrik varis kanamaları siroza bağlı oluşan PHT'un önemli bir komplikasyonudur. Üst gastrointestinal sistem kanamalarının %10-30'unu oluşturur. Varis kanaması sirozlu hastaların %25-35'inde olur ve bu hastalardaki kanama ataklarının %80-90'ını oluşturur. Her bir aktif varis kanama epizodu %30 ölüm ile sonuçlanır ve ilk kanama epizodundan sonra %70 tekrar kanama riski vardır. Bu hastaların tedavisi primer profilaksi (ilk kanama epizodunun önlenmesi), aktif kanamanın kontrolü ve sekonder profilaksiyi (ilk kanamadan sonra tekrar kanamayı önleme) içerir. Farmakolojik tedavide, portal basıncı düşürerek varis içi basıncın azaltılması için beta-blokerler, nitratlar, alfa-2-adrenerjik blokerler, spironolakton, pentoksifilin ve molsidomin kullanılabilir. Bunlar kollateral portal venöz akımı (vazokonstrüktörler) veya intrahepatik vasküler rezistansı (vazodilatörler) azaltarak etkilerini gösterirler. Beta-blokerler kanama riskini %40-50 oranında azaltırlar ve hayatta kalımı artırır (84, 85, 86). İzosorbit mononitrat gibi vazodilatörler de portal hipertansiyonda kullanılmaktadır. Sirozda benzer etkileri nedeniyle beta-blokerlerle kombine olarak tedavide kullanılmaları önerilmektedir (87,88). Endoskopik skleroterapi ve varis ligasyonu özofagus varislerini yok etmek için etkili tedavi yöntemleridir.

Skleroterapiden daha etkili olması ve daha az komplikasyona neden olması sebebiyle ligasyon yöntemi tercih edilmektedir. Bir çok çalışma primer profilaksiste skleroterapinin avantajının olmadığını göstermektedir (89). Varisleri olduğu bilinen sirozlu hastalarda gastrointestinal kanamaların %50'sinin nedeni varis dışı sebeplerdir. Bu nedenle varis kanamasının yerinin tespiti için uygun olan en erken dönemde endoskopi yapılmalıdır. Böylece kanamayı durdurma başarısı %90'ı bulan endoskopik bant ligasyonu ve varis skleroterapisi yöntemleri ile kanamalara müdahale edilebilir (90, 91, 92). Akut kanamaların durdurulması için splankik kan akımını ve PHT'ü azaltan vazopressin kullanılabilir. Ancak kanamaların %50'si bu tedaviye cevap vermez. Terlipressin vazopressinin sentetik bir analogudur; daha uzun yarılanma ömrü ve bolus uygulanabilme avantajı ile kullanılan bir diğer ajandır. Akut kanamaların kontrolünde kullanılan diğer iki farmakolojik ajan somatostatin ve somatostatin analogu olan oktreotiddir. Her iki ajanla da tedavi süresi 24-48 saattir. Yapılan bazı karşılaştırmalı çalışmalarda kanamayı durdurma oranlarının endoskopik müdahalelerle kıyaslanabilecek oranlarda başarılı olduğu görülmüştür. Akut varis kanaması bu uygulamalarla durdurulamazsa, balon tamponat, transjuguler intrahepatik portosistemik şant ve cerrahi alternatif tedaviler uygulanabilir (81, 91, 93, 94, 95).

2.2.7. KARACİĞER SİROZUNDA TEDAVİ

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral sebeplere bağlı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reinfeksiyonu önlemektir (12). Karaciğer sirozunda tedavi büyük ölçüde semptomatik ve komplikasyonlara yöneliktir. 1980'li yılların başlarından itibaren son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde ana yöntem karaciğer nakli olmuştur.

Tedavi prensipleri: Günümüzde genel olarak karaciğer sirozunun geri

dönüşümsüz bir durum olduğuna inanılmaktadır. Ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletebilir. Kompanse dönemde alkol alımından kaçınılması gereklidir. Vücut ağırlığının kilogramı başına 1 gr protein almak yeterlidir. Kompanse stabil sirotik hastanın diyetine dallanmış zincirli aminoasitlerin eklenmesi gerekli değildir. Şiddetli malnütrisyonu olan hastalarda standart diyetin dallanmış zincirli aminoasitler ile desteklenmesi, serum albuminini ve Child skorunu iyileştirebilir. Eğer ödem ve asit ile hepatosellüler yetmezlik bulguları ortaya çıkar ise tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopatinin ortaya çıktığı zamanlarda protein alımının azaltılması gerekir. Portal hipertansiyon varlığında farmakolojik tedavide beta blokerler, vazopressin, terlipressin, somatostatinler kullanılırken, cerrahi şant, TİPS ve karaciğer transplantasyonu diğer tedavi alternatifleridir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Kliniğinde Ocak 1990-Eylül 2009 tarihleri arasında takip edilen hepatit B' ye bağlı siroz hastaları alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi lokal etik kurul onayı alındı. Hastaların tümü daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulguları ile siroz tanısı almıştı. Çalışmaya katılan hastalar 20-65 yaş arasında olup, yaş ortalaması 52.22 ± 9.42 yıl idi. 60' ı (%66.6) erkek, 30'u (%33.3) kadın olmak üzere toplam 90 hastadan oluşmaktaydı. Child A evresinde, yaş ortalaması 50.66 ± 9.18 yıl olan, 18 erkek (%60) 12 kadın (%40) olmak üzere toplam 30 hasta yer almaktaydı. Child B evresinde, yaş ortalaması 50.56 ± 11.29 yıl olan, 22 erkek (%73.33) 8 kadın (%26.67) olmak üzere toplam 30 hasta yer almaktaydı. Child C evresinde, yaş ortalaması 55.53 ± 6.82 yıl olan, 20 erkek (%66.66) 10 kadın (%33.34) olmak üzere toplam 30 hasta yer almaktaydı. Karaciğer fonksiyonel rezervi Child-Pugh sınıflamasına göre tayin edildi. Child-Pugh skoru ve sınıflaması asit ve hepatik ensefalopati varlığı ve derecesi, bilirubin, albumin ve INR değerleri dikkate alınarak değerlendirildi.

Hematolojik ve biyokimyasal değerler, etyolojik faktörler dosya taraması ile elde edildi. Asit ultrasonografik olarak var (hafif, orta ve yaygın) ve yok olarak 2 kategoride değerlendirildi. Hastaların rutin biyokimyasal incelemeler ve uluslararası normalizasyon oranı (INR), INR değeri STA Compact marka

cihazda clotting methodu ile, rutin biyokimyasal incelemeler Olympus AU 600 analizatöründe nefelometrik yöntemle çalışılarak değerlendirildi.

Serum örneklerinden HBV-DNA'nın elde edilmesi

HBV DNA eldesinde "High Pure Viral Nucleic Acid Kit" kullanıldı. Yöntemde özetle, hedef nükleik asidi ortaya çıkarmak için serum, proteinaz K içeren tampon ile inkübe edildi. Kolon santrifüjleme yöntemi kullanılarak, nükleik asit, "fiber glass" yüzeye bağlandı. Yıkama basamaklarından sonra, nükleik asit, su içerisinde toplandı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda işlem aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

Tek bir serum örneği için;

HBV DNA'nın Artus HBV RG PCR kiti kullanılarak kantitasyonu.

1- Polimeaz zincir reaksiyonu (PZR) karışımı, toplam hacim 50 mikrol. olacak şekilde hazırlandı. Tek bir örnek için karışımın içeriği:

HBV RG Master Miks	30 µl
DNA	20 µl

2- Isı döngü programı

PZR tüpleri Rotor-Gene (Corbett Research 6000, Avustralya) gerçek zamanlı PZR cihazına yerleştirilerek aşağıdaki program uygulandı.

95 oC'de 10 dakika ön denatürasyon

95 oC'de 15 saniye 45 döngü

55 oC'de 30 saniye 45 döngü

72 oC'de 15 saniye 45 döngü

Yöntemde, kit içinde bulunan negatif kontrol ve kantitasyon standartları kullanıldı (Tablo 3.6.). Kalite kontrol örneklerine 20 µl internal kontrol eklendi ve vortekslendi. Daha sonra bu karışımdan alınan 20 µl, 30 µl mikse eklenerek test gerçekleştirildi.

Tablo 3.6. HBV RG PCR Kiti kantitasyon standartları.

Kantitasyon standardı no	HBV DNA içeriği (kopya/ml)
QS 1	15000
QS 2	150000
QS 3	1500000
QS 4	15000000
QS 5	150000000

HBV DNA viral yük miktarı “TaqMan” probu ile yapılan gerçek zamanlı (Realtime) PZR yöntemi ile belirlendi. Yöntemde HBV DNA'nın belirlenmesi için FAM ile işaretli TaqMan probu (hidrolize edilen prob), internal kontrolün saptanması için ise JOE ile işaretlenmiş TaqMan probu kullanılmaktadır. Kantitasyon, üretici firmanın önerilerine uygun olarak kite ait beş adet standart yardımıyla çizilen eksternal kantitasyon eğrisi ile yapıldı (Tablo 3.6.). Yöntemin kantitasyon aralığı, 1.1 IU/ml. ile 4×10^9 IU/ml arasındadır. 100 kopya/ml'nin altındaki örnekler için ise sonuç, kalitatif olarak değerlendirilmektedir. Testin duyarlılığı 100 kopya/ml' dir.DNA Dizi Analizi PZR için serum örneklerinden “High Pure Viral Nucleic Acid Kit” ile elde edilen DNA kullanıldı.

DNA dizi analizi dış PZR yönteminin basamakları:

1- Tek bir örnek için toplam hacim 50 l olacak şekilde aşağıdaki karışım hazırlandı.

10x Hot Start PCR Buffer	5,0 µl	
25mM MgCl ₂	6.0 µl	(3 mM/final)
10mM nükleotid karışımı	1,0 µl	(0.2 mM/final)
Ön Öncül P1s (10 pmol/µl)	2,0 µl	
Ters Öncül P2a (10 pmol/µl)	2,0 µl	
Hot Start Taq DNA Polimeraz (5U/µl)	0.3 µl	
H ₂ O	23,7 µl	
DNA	10,0 µl	

	50,0 µl	

2- Isı döngü programı

PZR tüpleri ısı döngü cihazına (Perkin Elmer 9600) yerleştirilerek aşağıdaki program kullanıldı.

95 oC'de	7 dakika	ön denatürasyon
94 oC'de	1 dakika	35 döngü
54 oC'de	1 dakika	35 döngü
72 oC'de	2 dakika	35 döngü
72 oC'de	10 dakika	son uzatma

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for WINDOWS. 13.0 paket programı kullanıldı Nicel veriler aritmetik ortalama (\bar{x})±standart sapma (SD), nitel veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Nicel verilerin normal dağılım gösterdiği Shapiro-Wilk testi ile saptandı ($p>0.05$). Bu nedenle, nicel verilere sahip bağımsız grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve en küçük önemli fark yöntemi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki Kare analizi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Hepatoloji kliniğimizde takip edilen hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı almış 90 hasta alındı. Child-Pugh sınıflamasına göre; 30 hasta Child A'da, 30 hasta Child B'de, 30 hasta Child C'de yer almaktaydı.

Child A, Child B ve Child C'de yer alan hasta sayılarının dağılımı Tablo 4.7.' de verilmiştir.

Tablo 4.7. Evrelere göre hasta sayılarının dağılımı

Child-Pugh sınıflaması	Hasta sayısı
A	30 (%33,3)
B	30 (%33,3)
C	30 (%33,3)

HBV DNA düzeyleri (IU/ml) açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,031$). Evrelere göre HBV DNA düzeylerinin dağılımı Tablo 4.8.' de verilmiştir.

HBV DNA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; Child A ve Child B evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.568$).

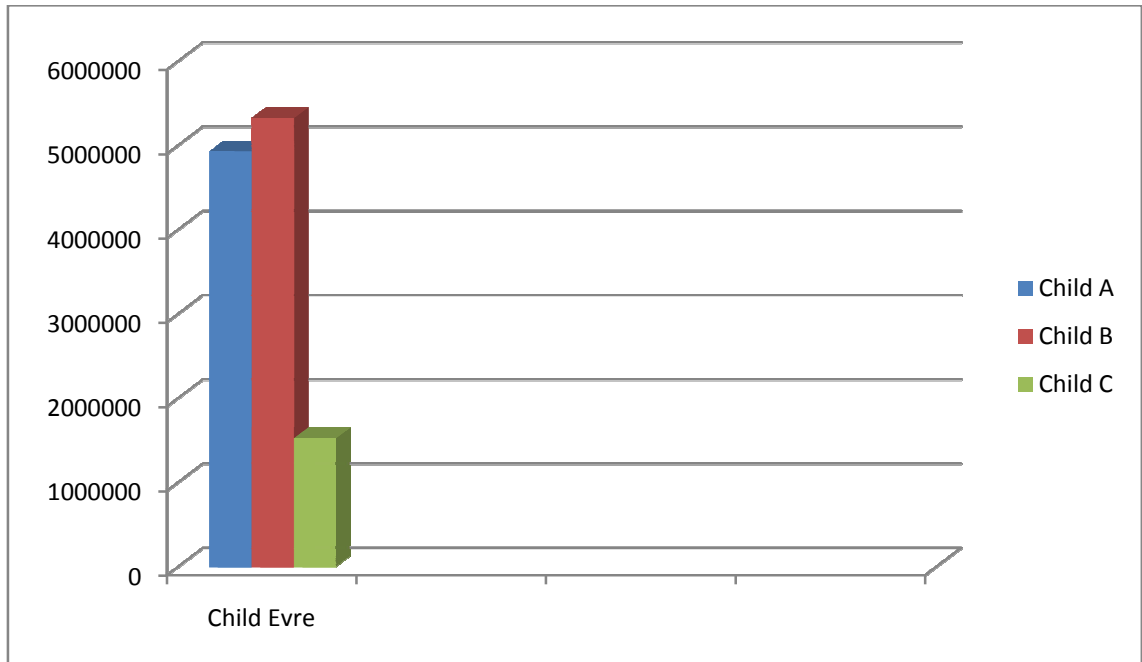
Child A ve Child C evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.007$).

Child B ve Child C evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.094). Evreler arasında farklılığı yaratan Child A evresidir.

Tablo 4.8. Evrelere göre HBV DNA düzeylerinin karşılaştırılması

	x ± SD (IU/ml)	p
Child A	4929337 ± 18090228.9	
Child B	5325332 ± 17974422.1	
Child C	1526155 ± 4212272.3	0.031

Evrelerin ortalama HBV DNA düzeylerinin karşılaştırılması grafik 4.1. ' de gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Ortalama HBV DNA düzeylerinin Child evrelerine göre dağılımı

Evrelere göre bilirubin (mg/dl), albumin (g/dl), INR, Child puanları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmuştur (p=0.0001).

Tablo 4.9. Hastaların laboratuvar bulgularının ve puanların evrelere göre karşılaştırılması

	x± SD	Min.	Max.	p
Bilirubin				
A	1.09 ± 0.52	0.50	2.60	
B	2.16 ± 1.72	0.20	8.70	
C	3.91 ± 2.50	0.80	12.0	0.0001
Albumin				
A	4.06 ± 0.50	3.20	5.30	
B	3.09 ± 0.60	1.90	4.30	
C	2.70 ± 0.48	1.90	3.70	0.0001
INR				
A	1.25 ± 0.20	0.90	1.84	
B	1.62 ± 0.84	1.11	5.85	
C	1.98 ± 0.62	1.09	4.00	0.0001
Child Puanları				
A	5.23 ± 0.43	5.00	6.00	
B	7.90 ± 0.84	7.00	9.00	
C	10.80 ± 1.09	10.00	14.00	0.0001

Child A, Child B, Child C evrelerinde yer alan hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı almış hastaların asit açısından karşılaştırılması ve yüzde

oranları Tablo 4.10' da gösterilmiştir. Evrelerde yeterli denek sayısı oluşmadığı için, asit açısından istatistiksel test uygulanamadı. ($p=0.001$)

Tablo 4.10. Child evrelemesine göre Asit görülme durumunun dağılımı

EVRE	ASİT			
	NEGATİF		POZİTİF	
	Sayı	%	Sayı	%
Child A	30	100,0	0	0,0
Child B	9	30,0	21	70,0
Child C	3	10,0	27	90,0
TOPLAM	42	46,7	48	53,3

Child A, Child B, Child C evrelerinde yer alan hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı almış hastaların ensefalopati açısından karşılaştırılması ve yüzde oranları Tablo 4.11.' de gösterilmiştir. Evrelerde yeterli sayıda denek sayısı oluşmadığı için, ensefalopati açısından gerekli istatistiksel test uygulanamadı. ($p=0.001$)

Tablo 4.11. Child evrelemesine göre Ensefalopati görülme durumunun dağılımı

EVRE	ENSEFALOPATİ			
	NEGATİF		POZİTİF	
	Sayı	%	Sayı	%
Child A	30	100,0	0	0,0
Child B	27	90,0	3	10,0
Child C	22	73,3	8	26,7
TOPLAM	79	87,8	11	12,2

5. TARTIŞMA

Kronik hepatitin önemli nedeni HBV' dir. Dünya nüfusunun 1/3 kadarında HBV enfeksiyon bulguları vardır ve dünyada 400 000 000 civarında Kronik Hepatit B hastası bulunmaktadır. Yılda 500 000 'den fazla insan Hepatit B ile ilişkili hastalıklar dolayısıyla (siroz komplikasyonları veya hepatosellüler kanser) ölmektedir (5). Kronik HBV enfeksiyonu seyrinde hafif-orta fibrozis, kompanse siroz, hepatik dekompanasyon ve HSK görülebilir (6, 7, 8).

Karaciğer sirozu, karaciğer morfolojisinin yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır. Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir (10, 11). Genel olarak dekompanze sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7-10 arasındadır.

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır (12).

HBV enfeksiyonu tanısındaki gelişmelerin son geldiği noktada moleküler biyolojik yöntemler bulunmaktadır. HBV DNA düzeyinin yüksek olması viral replikasyonun fazla olduğunu, düşük olması viral replikasyonun az olduğunu göstermektedir. İnfekte bireylerin serumlarında HBV DNA belirlenmesi, viral replikasyon durumuna göre seçilecek tedavi açısından klinisyene yol gösterir (63, 45, 21, 50, 55).

Eski yıllardan beri rutin olarak serumda bakılabilen; bilirubin, albumin, protrombin zamanı, AST, ALT, ALP, GGT ve gamma-globulin, trombosit sayısı, alfa-2 makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1 değerleri fibrozis derecesi ve karaciğer rezervini kaba olarak yansıtmaktadır (62). Klasik olarak kronik hepatitlerde protrombin aktivitesinin azaldığı, protrombin zamanının uzadığı, INR'nin arttığı bilinmektedir. Siroz gelişiminden sonra (ileri evre fibrozis) diğer patolojik laboratuvar bulgularının yanı sıra hipoalbuminemi ortaya çıkmaktadır. Trombosit sayısının azlığı önemli bir bulgu olup, gerek kronik hepatit gerekse de siroz döneminde gözlenmektedir. Bunların yanı sıra gerek klinik gerekse histopatoloji; ALT, AST, AST/ALT oranı, ALP, GGT, AFP, bilirubin düzeyi ile değerlendirilmeye çalışılmaktadır (101,102,103,104).

Çalışmadaki gruplar INR açısından değerlendirildiğinde, Child A evresinde kısmen artmış (1.25 ± 0.20), Child C evresinde ise en yüksek saptanmıştır (1.98 ± 0.62). Child B evresindeki hastalarda ise orta yükseklikte olup (1.62 ± 0.84), gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, Child evresi ilerledikçe INR değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Kronik karaciğer hastalıklarında nekroinflamasyon ve fibroze bağlı olarak albumin düzeyi azalmakta, gamma-globulin artmaktadır (106). Kronik hepatitin siroza ilerleme sürecinde başlarda albumin sentezinde önemli bir değişme gözlenmemektedir. Karaciğerdeki fibrozisin ilerlemesi ile siroz ortaya çıkmakta ve albumin sentezi azalmaktadır. Mohamadnejad ve arkadaşlarının Hepatit B'li 276 olguyu kapsayan çalışmasında 229 HbeAg negatif hepatit B'li hastanın, şiddetli fibrozisi olanlarda albumin düzeyi düşük saptanmıştır (105). Hui ve arkadaşlarının 235 kronik hepatit B' ye bağlı siroz gelişen hastalarda yaptığı retrospektif bir çalışmada, hipoalbuminemi artmış fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (103).

Çalışmamızdaki gruplar albumin açısından değerlendirildiğinde, Child A evresinde normal değerdeydi (4.06 ± 0.50 g/dl). Child B evresinde kısmen azalmış (3.09 ± 0.60 g/dl), Child C evresindeki hastalarda ise en az düzeyde saptandı (2.70 ± 0.48 g/dl). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, Child evresi ilerledikçe albumin değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Genelde akut ve kronik hepatitte bilirubin yüksekliğinin hastalığın prognozu ile ilişkili olmadığı bilinmektedir. Nekroinflamasyonla bilirubin düzeyi arasındaki ilişki de net olarak açıklanamamaktadır. İleri evre sirozda ise hiperbilirubinemi kötü prognozu düşündürebilir. Hui ve arkadaşlarının 235 kronik hepatit B' li hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada hiperbilirubinemi yüksekliği, artmış fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (103).

Çalışmamızdaki gruplar bilirubin açısından değerlendirildiğinde, Child A evresinde normal değerdedi (1.09 ± 0.52 mg/dl). Child B evresinde artmış (2.16 ± 1.72 mg/dl), Child C evresindeki hastalarda ise en yüksek düzeyde saptandı (3.91 ± 2.50 mg/dl). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, Child evresi ilerledikçe bilirubin değerindeki artma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Yapılan çalışmalarda kronik hepatitli olgularda viral yük ile nekroinflamasyon ve fibrozis gelişimi de irdelenmektedir. Lu ve arkadaşlarının, 200 viral hepatitli hastada yaptığı çalışmada viral yük ile enflamatuvar aktivite ve fibrozis derecesi arasında ilişki bulunamamıştır (96). Mohamadnejad ve arkadaşlarının, 276 hepatit B'li hastada yaptıkları çalışmada, fibrozis derecesi ilerledikçe HBV DNA düzeyi anlamlı olarak azalmaktaydı (105).

Ann Söderström ve arkadaşları, 71 HBV taşıyıcısı çocuk hastada yaptığı çalışmada HBeAg (+) çocuklarda HBeAg (-) çocuklara göre daha yüksek histolojik aktivite index (HAI) inflamasyon skoru saptamışlardır. HBeAg (+) hastalarda HAI inflamasyon skoru 1-12 (ortalama 7), HBeAg (-) hastalarda 1-7 (ortalama 3) tespit edilmiştir. HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalar arasında fibrozis açısından fark bulunamamıştır (107).

HBV DNA düzeyine bakarak sağlıklı taşıyıcıları, ciddi karaciğer hasarı olan HBeAg negatif olan hastalardan ayırmak hala açıklığa kavuşmamıştır. Lindh ve arkadaşlarının 160 kronik hepatit B' li hastada yaptığı çalışmada; HBV DNA düzeyi 10.000.000 kopya/ml' nin büyük olan hastaların %83' ünde, HBV DNA düzeyi 2×10.000 kopya/ml' den büyük olan hastaların %36' sında, HBV DNA' sı 10.000 kopya/ml' den küçük olan hastaların %3' ünde ciddi inflamasyon (HAI ≥ 7) saptanmıştır. HBV DNA düzeyilerindeki artış önemli oranda yüksek inflamasyon ve fibrozis ile birlikte bulunmuştur. HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi ile karaciğer hasarı arasında orantı gösterilmemiştir. HBeAg negatif

HBV DNA düzeyi 100.000 'den küçük olan hastalarda orta düzeyde inflamasyon saptanmıştır (80).

Shao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 213 kronik hepatit B hastasında serum HBV DNA düzeyi ile karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdılar. HBV DNA' sı 100.000 kopya/ml. ve daha fazla olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Karaciğer biopsisi öncesinde hiçbir hasta interferon yada antiviral tedavi almamıştır. HBeAg negatif hastaların HBV DNA düzeyleri, HBeAg pozitif olanlara göre daha düşük saptanmıştır. İki grup arasında karaciğer histolojisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Serum HBV DNA düzeyleri 100.000 kopya/ml' den fazla HBV DNA' sı olan kronik hepatit B' li hastalarda karaciğer hastalığının histolojik derecesi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (108).

Çalışmamızda, Child A, Child B, Child C evresinde yer alan Hepatit B' ye bağlı siroz hastalarda HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.031$). Child A ve Child B evresi arasında fark yoktu ($p=0.568$). Child A ve Child C evresi arasında fark vardı ($p=0.007$). Child B ve Child C evresi arasında fark yoktu ($p=0.094$). Sirotik hastalarda, hastalarda Child evresine göre araştırılmış HBV DNA düzeylerine dair bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapamadık. Bizim yaptığımız çalışmada ise Child C sirotik hastalarda HBV DNA düzeyini anlamlı olarak düşük saptadık. Bu durum karaciğer boyutlarının küçülmesine ve hepatosit kitlesinin azalmasına bağlı olabilir.

6. SONUÇLAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Kliniğinde Ocak 1990-Eylül 2009 tarihleri arasında takip edilen hepatit B'ye bağlı siroz hastaları değerlendirilmiştir. Daha önce tedavi almamış, 30 Child A, 30 Child B, 30 Child C evresinde yer alan toplam 90 hastada Child evrelemesine göre HBV DNA düzeyleri karşılaştırılmıştır.

- 1) Child puanlaması için hastaların asit ve ensefalopati durumu, bilirubin, INR, albümin değerleri tarandı. Child A (5,6 puan), Child B (7,8,9 puan), Child C (10-15 puan arası) olarak gruplara ayrıldı. Evreler arasında farklılık bulunmuştur.
- 2) Child A'da yer alan hastaların hiçbirinde asit saptanmazken, Child B hastaların %70' inde, Child C hastaların %90' ında asit mevcuttu. Asit durumu açısından evrelerde yeterli denek sayısı oluşmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.
- 3) Child A'da yer alan hastaların hiçbirinde ensefalopati bulunmazken, Child B hastaların %10' inde, Child C hastaların %27' sinde ensefalopati bulunuyordu. Ensefalopati durumu açısından evrelerde yeterli denek sayısı oluşmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.
- 4) Child A evresinde yer alan hastaların ortalama bilirubin değeri 1.09 mg/dl, Child B hastalarda 2.16 mg/dl, Child C hastalarda ise 3.9 mg/dl bulundu. Bilirubin düzeyi açısından evreler arasında fark bulunmuştur.

- 5) Child A evresinde yer alan hastaların ortalama albümin değeri normal düzeydeyken (4.06 g/dl), Child B hastalarda 3.09 g/dl, Child C hastalarda ise 2.70 g/dl bulundu. Albümin düzeyi açısından evreler arasında fark bulunmuştur.
- 6) Child A evresinde yer alan hastaların ortalama INR değeri 1.25, Child B hastalarda 1.62, Child C hastalarda ise 1.98 bulundu. INR düzeyi açısından evreler arasında fark bulunmuştur.
- 7) HBV DNA düzeyi açısından evreler değerlendirildiğinde Child A' da 4929337 ± 18090228.9 , Child B' de 5325332 ± 17974422.1 , Child C' de 1526155 ± 4212272.3 olarak saptanmıştır. HBV DNA düzeyleri açısından evreler arasında fark bulunmuştur ($p=0.031$).
- 8) Evreler HBV DNA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; Child A ile Child B arasında fark bulunmamıştır ($p=0.568$), Child A ile Child C arasında fark bulunmuştur ($p=0.007$), Child B ile Child C arasında fark bulunmamıştır ($p=0.094$). Farklılığı yaratan Child A evresidir.

7. ÖZET

HEPATİT B'YE BAĞLI SİROZ HASTALARINDA CHILD EVRELEMESİNE GÖRE HBV DNA DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında Child evreleri ile HBV DNA düzeyleri arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Kliniğinde Ocak 1990-Eylül 2009 tarihleri arasında takip edilen, daha önce tedavi almamış, hepatit B'ye bağlı siroz hastaları değerlendirilmiştir. Child- Pugh sınıflamasına göre, 30 hasta Child A, 30 hasta Child B, 30 hasta Child C grubunda olmak üzere toplam 90 hasta alınmıştır. INR değeri STA Compact marka cihazda clotting methodu ile, rutin biyokimyasal incelemeler Olympus AU 600 analizatöründe nefelometrik yöntemle çalışılarak değerlendirildi. HBV DNA düzeyi Artus HBV RG PCR yöntemiyle çalışılmıştır. Evrelerde yer alan hastalar bilirubin, albümin, INR, HBV DNA düzeyi ve asit, ensefalopati durumu açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bilirubin düzeyleri child A, B, C evrelerinde sırasıyla 1.09 ± 0.52 , 2.16 ± 1.72 , 3.91 ± 2.50 mg/dl şeklindeydi, INR düzeyleri sırasıyla 1.25 ± 0.20 , 1.62 ± 0.84 , 1.98 ± 0.62 ölçüldü, albümin düzeyleri ise 4.06 ± 0.50 , 3.09 ± 0.60 , 2.70 ± 0.48 g/dl şeklindeydi. Child evresi ilerledikçe; bilirubin ve INR düzeyi anlamlı olarak yükselmekteydi, albümin düzeyi ise anlamlı olarak azalmaktaydı. Asit pozitifliği Child A' da hiç saptanmadı, Child B'de %70 (30 hastanın yirmibirinde), Child C' de %90 pozitif (30 hastanın yirmiyedisinde) tespit edildi. Ensefalopati Child A evresinde saptanmadı, Child B'de %10 (30 hastanın üçünde), Child C' de %26.7 (30 hastanın sekizinde) hastada ensefalopati vardı. Asit ve ensefalopati açısından evrelerde yeterli denek sayısı oluşmadığı için karşılaştırılmadı. Hastalarda evrelere göre ortalama HBV DNA düzeyi Child A' da 4929337 ± 18090228.9 IU/ml, Child B'de 5325332 ± 17974422.1 IU/ml, Child C'de 1526155 ± 4212272.3 IU/ml olarak saptanmıştır.

Sonuç: Evreler HBV DNA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; Child A ile Child B arasında fark bulunmamıştır ($p=0.568$), Child A ile Child C arasında fark bulunmuştur ($p=0.007$), Child B ile Child C arasında fark bulunmamıştır

($p=0.094$). HBV DNA düzeyi Child A' da Child C' ye göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Child C evresindeki sirotik hastalarda HBV DNA düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, Siroz, Child, HBV DNA.

8.SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN HBV DNA LEVELS AND CHILD PUGH SCORE IN HEPATITIS B RELATED CIRRHOSIS DISEASE

Aim: To investigate the correlation between HBV DNA levels and hepatic functions and liver reserves according to Child Pugh score in HBV related cirrhosis disease, retrospectively.

Materials and Method: HBV related cirrhosis patients who referred to İnönü University Medicine Faculty Hepatology Clinic between January 1990 and September 2009 were assessed. According to Child score, Child A, B, C – a total of 90 patients were studied, patients were divided into three groups according to the Child Scores'. Each group consisted 30 patients, equally. International Normalization Ratio (INR) was measured with clotting method in STA compact apparatus, and routine biochemical analysis was performed with nephelometric method in Olympus AU 600. Serum HBV DNA levels were measured by Artus HBV RG PCR analysis. Groups were compared according to bilirubin, albumin, INR, HBV DNA levels, ascites and encephalopathy parameters.

Results: Bilirubin levels in Child A, B, C groups were 1.09 ± 0.52 , 2.16 ± 1.72 , 3.91 ± 2.50 mg/dl respectively. INR was measured 1.25 ± 0.20 , 1.62 ± 0.84 , 1.9 ± 0.62 and albumin was 4.06 ± 0.50 , 3.09 ± 0.60 , 2.70 ± 0.48 gr/dl respectively. As Child score increases, bilirubin and INR increased and albumin level decreased significantly. No patients had ascites in Child A group, 70% patients (21 of 30 patients) in Child B, 90% patients (27 of 30 patients) in Child C had ascites. Encephalopathy wasn't diagnosed in any Child A patients, encephalopathy ratio was 10 % (3 of 30 patients), 26,7 % (8 of 30 patients). Number of subjects in each group were not enough to compare for ascites and encephalopathy. The mean HBV DNA levels in Child A,B,C groups were 4929337 ± 18090228.9 IU/ml, 5325332 ± 17974422.1 IU/ml, 1526155 ± 4212272.3 IU/ml, respectively.

Conclusion: There was no difference in HBV DNA levels between Child A and Child B groups ($p= 0,568$) and between Child B and Child C groups ($p=0,094$). There was difference in HBV DNA levels between Child A and Child C groups ($p=0,007$). HBV DNA levels were statistically higher in Child A than Child C. HBV DNA levels were significantly lowe in Child C group cirrhotic patients.

Key words: Hepatitis B, Cirrhosis, Child, HBV DNA

9. KAYNAKLAR

1. Warren Levinson, Md, PhD, Ernest Jawetz Md, Ph D. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Lange Tıp Kitabı, Barış Kitabevi, 1998
2. Prof. Dr. Nurdan Tözün, Prof Dr. Halis Şimşek, Prof. Dr. Hasan Özkan, Prof. Dr. İlkey Şimşek, Prof. Dr. Ali Gören. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji.MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
3. Türe-Özdemir F, Duman D, Ertem D, Avşar E, Eren F, Özdoğan O, Kalaycı C, Aslan N, Bozdayı AM, Tözün N. Determination of hepatitis B genotips in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. Turk. J. Gastroeneterol 2005; 16(4): 183-87.
4. Yalçın K, Değertekin H, Bahcecioğlu IH et al. Hepatitis B virus genotype D prevails in patients with persistently elevated or normal ALT levels in Turkey. Infection 2004; 32:24-29
5. E.H.C.J.Buster, K.J.van Erpecum, S.W.Schalm, H.L.Zaaijer, J.T.Brouwer, H.C.Gelderblom, R.J.de Knecht, C.Minke Bakker, H.W.Reessink, H.L.A.Janssen, for the Netherlands Association of Gastroenterologists and Hepatologists. Treatment of chronic hepatitis B virus infection-Dutch national guidelines july-august 2008. Vol.66,No.7
6. Beatriz L.G. Lima, Alex V.C. França, Antonio Pazin-Filho, Whemberton M. Araujo, Jose A.B. Martinez, Benedito C. Maciel, Marcus V. Simoes, Joao Terra-Filho, Ana L.C. Martinelli. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of Hepatopulmonary syndrome. Mayo Clin Proc, 2004; 79:42-4851
7. Caramelo C, Femandez-Gallardo S, Santos JC, Inarres P, Sanchez-Crespo M,Lopez-Novoa JM, et al. Increased levels of platelet-activating factor in blood from patients with cirrhosis of the liver. Eur J Clin Invest 1987;17:7-11.
8. Naeiji R, Hallenmans R, Moles P, Molet C. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis. Chest 1981;80:570-4.
9. Anna S. F. Lok, Brian J. McMohan. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2): 507-539
10. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-9.

11. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri 2005; 626-33
12. Gür G. Karaciğer Transplantasyonu. In:Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ.Gastroenteroloji 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül 2002; 672-3
13. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatiti B virus infection. Clin Microbiol Rev. 1999; 12:351-66.
14. Blumberg BS, Alter HJ. A new antigen in leukemic serum. JAMA. 1967;191: 541-5.
15. Ustaçelebi Ş: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999 :871-880.
16. DüNDAR İ, İNAL S, TABAK F(eds). ;Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler, Viral Hepatit 2005 :10-20.
17. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A new antigen in leukemia sera. JAMA 1965;191:541–546.
18. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virus. Topçu AW, Söyletir G,Doğanay M(editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1350-1370.
19. Magnus LO, Espmark JA. New specificities in Australia antigen-positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. J Immunol. 1972;109:1017-21.
20. Robinson WS, Clyton, Greenman: DNA of a human hepatitis B virus candidate. J. Virol. 1974; 14:384-391
21. Erhardt, A., Schaeffer, S., Athanasiou, N., Kann, M., Gerlich, W.H., et al. Quantitative Assay of PCR-Amplified Hepatitis B Virus DNA Using a Peroxidase-Labelled DNA Probe and Enhanced Chemiluminescence. J. Clin. Microbiol.1996;34,8:1885-91.
22. Perkins, J.A.: HBV Genome. regulatory-protein-deficient hepatitis B virus genome by cell-permeable HBx protein. EMBO Rep 2003, 4:767-773
23. Funk MI, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated with precore and core promoter variants. J Viral Hepat 2002; 9: 52-61

- 24.** Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine*. 1998;16(suppl):S48-S51
- 25.** Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis*. 2002 Mar 15;185:713-719. Epub 2002 Feb 28.
- 26.** Mast EE, Williams IT, Alter MJ, Margolis HS. Hepatitis B vaccination of adolescent and adult high-risk groups in the United States. *Vaccine*. 1998;16(suppl):S27-S29.
- 27.** de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*. 1993;118:191-194.
- 28.** Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004;351:351]. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-1129.
- 29.** Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol*. 2005;34(suppl 1):S139-S142.
- 30.** Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol*. 2002;67:454-457.
- 31.** Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy—a prospective case series. *Am J Hematol*. 2005;80:197-203.
- 32.** Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Int J Hematol*. 2005;81:349-351.
- 33.** Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37: 1172-1179.

- 34.** Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000;31:488-495.
- 35.** Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, et al. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation*. 1998;66:883-886.
- 36.** Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest*. 2006;24:548-552.
- 37.** Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med*. 1981;32:1-11.
- 38.** Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect*. 2002;4:829-835.
- 39.** Koff RS, Slavin MM, Connelly JD, Rosen DR. Contagiousness of acute hepatitis B: secondary attack rates in household contacts. *Gastroenterology*. 1977;72:297-300.
- 40.** Kajino K, Jilbert AR, Saputelli J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *J Virol*. 1994;68:5792-5803.
- 41.** McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151:599-603.
- 42.** Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis*. 1982;146:198-204.
- 43.** Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339:952-955.
- 44.** Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:25-29.

- 45.** Barlet, V., Cohard, M., Thelu, M.A., et al. Quantitative detection of Hepatitis B Virus DNA in Serum Chemiluminescence: Comparison With Radioactive Solution Hybridization Assay. *Journal of Virological Methods* 1994;49:141-52.
- 46.** Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:4186-4190.
- 47.** Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol.* 1994;68:8102-8110.
- 48.** Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002;35:1522-1527.
- 49.** Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West* 1989; 151:530-5.
- 50.** Juszczak, J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. Volume 18 supplement 1, Feb. 2000:S23-S25.
- 51.** Marco J, Diego J, Villanueva ML, Diaz - Fierros M, Valverde I, Segovia JM. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver *N Engl J Med* 1973;289:1107-11.
- 52.** Federico P. Gomez, Graciela Martinez-Palli, Joan A. Barbera, Josep Roca, Miquel Navasa, and Robert Rodriguez-Roisin. Gas Exchange mechanism of orthodeoxia in Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology* 2004;40:660-6
- 53.** Salem O, Dindzans V, Freeman J, O'Dorisio T, Ruthardt F, Van Thiel D. et al. Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunt. *Hepatology* 1989; 10:569.
- 54.** Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000 – Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828–1853.
- 55.** Zaaijer, H.L., Borg, F.T., Cuypers, H.T.M., Hermus, M.C.A.H., Lelie, P.N., et al. Comparison of Methods for Detection of Hepatitis B Virus DNA. *J.Clin. Microbiol.* 1994;32:2088-91.
- 56.** Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61:1942-1956.

- 57.** McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135:759-768.
- 58.** Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *J Med Virol.* 2001;65:257-265.
- 59.** Chen CJ, Yang HI, Su J, et al, REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
- 60.** Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al, Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168-174.
- 61.** Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:265-272.
- 62.** Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 1999;6:1160–74.
- 63.** Brechot, C., et al. Polymerase Chain Reaction for the diagnosis of Viral Hepatitis B and C. *Gut, Supplement*;1993;39:44.
- 64.** Bartholomeusz A, Locarnini SA. Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects. *Semin Liver Dis* 2006;26:162-170.
- 65.** Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.
- 66.** Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung S, Lok A. Evolution of multidrug resistant hepatitis B viruses during sequential therapy: implications on rescue therapy. *HEPATOLOGY* 2006;44:703-712.
- 67.** Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-50
- 68.** Ökten A. Türkiye’de karaciğer sirozunun etyolojisi. *Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu kitabı*,1998; 67

- 69.** Lima B, Martinelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41(4):250-8.
- 70.** Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez - Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1990;10: 251-57.
- 71.** Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: p 258-266
- 72.** Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları 2005 1.baskı, bölüm 9, s: 887-883
- 73.** Schiano TD, Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. Friedman SL, McQuaid KR, Grenell JH. Current diagnosis and treatment in gastroenterology, 2nd edition, NY: McGraw Hill 2003; p:639-663
- 74.** Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. In: Türk Gastroenteroloji Vakfı 1.Basım 2002 Siroz komplikasyonları ve tedavisi (Serin E, Boyacıoğlu S) s:525-541
- 75.** Greg Fitz. Systemic complications of liver disease. IN: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. Gasrointestinal and liver disease, 6th ed Philadelphia: WB Saunders 1998: 1334-1354
- 76.** Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164
- 77.** Altman M, Robin ED. *New England Journal of Medicine* 1969; 281:1347-1348 Platypne
- 78.** Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Kesel AV, Mazoub J, Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders, *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202-216
- 79.** Krowka M, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 138-142
- 80.** DM. Lindh, P. Horal, A. P. Dhillon and G. Norkrans Departments of Clinical Virology and Infectious Diseases, Göteborg University, Sweden and Department of Histopathology, Royal Free Hospital School of Medicine, London, UK Received November 1999; accepted for publication February 2000 *journal of viral Hepatitis*, 2000, 7, 258-267

- 81.** Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage, N Eng J Med 2001; 324: 669-681
- 82.** Schepis F, Cama C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? Hepatology 2001; 33: 333-338
- 83.** Nathan MB, Kenneth As. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. Gastrointestinal and liver disease. 6th edition, Philadelphia: WB Saunders 1998: 1284-1309
- 84.** Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. N Eng J Med 1991; 324:1532-1538
- 85.** D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Disease 1999; 19: 475-505
- 86.** Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis: A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. Ann Intern Med 1992; 117: 59-70
- 87.** Salmeron JM, Ruitz del Arbol L, Ginez A, et al. Renal effects of acute isosorbide-5- mononitrate administration in cirrhosis. Hepatology 1993; 17: 800-8006
- 88.** Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocacia L. Effects of isosorbide-5- mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosi. Gastroenterology 1997; 113; 1632-1639
- 89.** Ters J, Bordas JM, et al. Propranolol versus sclerotherapy in preventing variceal rebleeding: a randomized controlled trial. Gastroenterology 1993, 105: 1508-1514
- 90.** Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 2004; Bölüm11, kısım 2, s:1756
- 91.** Daniel K Podolsky, Kurtj Isselbacher. In: Harrison's principles of Internal Medicine Major complications of cirrhosis, part 11, Disorder of gastrointestinal system, chapter 299, 14th edition, 1998; 1710-1717
- 92.** David H Alpers, Chung Owyang, Don W.Pwell, Fred E Silverstein, Peter G Traber, William M Tiernay. Siroz, portal hipertansiyon ve son evre karaciğer hastalığı; 2002, bölüm 66: 576-586, Gastroenteroloji el kitabı, And yayıncılık

- 93.** Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyseril trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346: 865-868 39
- 94.** Scott L, Friedman A. Alcoholic Liver disease, cirrhosis and its major sequele. Part12, Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, WB Saunders 2000; 804-812
- 95.** Menteş N Kemal. Siroz komplikasyonlarının tedavisi, Klinik Gastroenteroloji cilt 2, 4.baskı; 1983: 660-705
- 96.** Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Fang JY et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003;9(12):2796-800.
- 97.** Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Gastroenteroloji 1. basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül 2002; 540-1
- 98.** Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109; 1283-1288.
- 99.** Rodriguez-Roisin R. The hepatopulmonary syndrome; new name, old complexities (Editorial). *Thorax* 1992;47:897-902.
- 100.** Sherlock S. Disorders of The Liver and Biliary System, 9 th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993; 74-7
- 101.** Halfon P, Bourlière M, Pénaranda1 G, Deydier R, Renou C, Fridlund DB et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepato* 2005;11(4):1-7.
- 102.** Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O et al. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(5): 538-44.
- 103.** Hui AY, Chan HL-Y, Wong VW-S, Liew C-T, Chim AM-L, Chan FK-L et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):616-23.
- 104.** Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Fridlund DB, Renou C, Tran A et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest–Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with

chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547–55.

105. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-Virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2537–45.

106. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M., Sulkes J, Braun M, Rotman Y. et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006;13:671–7.

107. Ann Söderström, Gunnar Norkrans, Nils Conradi, Marie Krantz, Peter Horal, and Magnus Lindh Histologic Activity of Childhood Chronic Hepatitis B Related to Viremia Levels, Genotypes, Mutations and Epidemiologic Factors *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 5:487–494 October 2002

108. Jie Shao, Lai Wei, Hao Wang, Yan Sun, Lan-Fang Zhang, Jing Li, Jian-Qiang Dong Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B *World J Gastroenterol* 2007 April 14; 13(14): 2104-2107