



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ**

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA TSH'NİN DİÜRNAL
DEĞİŞİMİNİN VE TİROİD FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uz. Dr. Roni ATALAY

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2013



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA TSH’NİN DİÜRNAL
DEĞİŞİMİNİN VE TİROİD FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uz. Dr. Roni ATALAY

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Osman ERSOY

ANKARA-2013

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal ihtisas eğitimim boyunca ufkumu açan, vizyoner ve lider kişiliği, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime sağladığı değerli katkılarından dolayı Gastroenteroloji Kliniği, idari ve eğitim sorumlusu, tez danışmanım, değerli hocam sayın Doç. Dr. Osman Ersoy'a,

Tezin tüm oluşum aşamalarında çok büyük emeği geçen, bilgi, birikim ve desteğini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği eğitim görevlisi sayın Doç. Dr. Reyhan Ersoy'a,

Uzmanlık eğitimi süresince yetişmeye katkıda bulunan bilgi ve desteğini esirgemeyen Gastroenteroloji Kliniği eğitim görevlisi sayın Doç. Dr. Naciye Şemnur Büyükaşık'a,

Uyum içerisinde çalıştığım ve eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen sevgili Gastroenteroloji uzmanı ve yan dal asistanı arkadaşlarıma,

Tezimi oluşturmamda desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği yan dal asistanları, hemşireleri ve yardımcı sağlık personeline,

Kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize,

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Patoloji, Anestezi ve Radyoloji Klinikleri değerli idari ve eğitim sorumluları, doktorlarına ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme,

Yardımlarını, desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Sevgi'ye,

Bana en güzel duyguları yaşatan oğlum Berken'e ve kızım Elif Sarya'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Roni ATALAY

Ankara, 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER SİROZU	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2. Prevalans	3
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.4. Sınıflama	5
2.1.4.1. Morfolojik sınıflama	5
2.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama	5
2.1.4.3. Klinik sınıflama.....	5
2.1.4.4. Etiyolojik sınıflama.....	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Klinik Bulgular	9
2.1.7. Semptomlar	9
2.1.8. Fizik Bulgular	9
2.1.9. Tanı	11
2.1.10. Prognoz	13
2.1.10.1. Model For End-Stage Liver Disease (MELD).....	13
2.1.10.2. MELD'in serum sodyumu ile birleştirilmesi (NaMELD).....	15
2.1.11. Komplikasyonlar	15
2.1.11.1. Özofagus varis kanaması	16
2.1.11.2. Asit.....	17

2.1.11.3. Spontan bakteriyel peritonit	17
2.1.11.4. Hepatik Ensefalopati	17
2.1.11.5. Hepatorenal sendrom	19
2.2. TİROİD BEZİ	20
2.2.1. Tiroid Hormon Sentezi.....	21
2.2.2. Tiroid Hormon Fonksiyonları	22
2.2.3. TSH ve Tiroid Hormonlarının Diurnal Ritmi	23
2.3. ÖTİROİD HASTA SENDROMU	24
2.4. TİROİD DIŞI HASTALARIKLARIN TİROİD HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ	25
2.5. TİROİD ve KARACİĞER İLİŐKİŐİ.....	25
2.6. KARACİĞER HASTALIKLARINDA TİROİD FONKSİYONLARI.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	37
6. KAYNAKLAR	42
7. ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-LKM-1	: Anti-Liver Kidney Mikrozomal-1
Anti-SMA	: Anti-Smooth muscle antikor
CRP	: C-reaktif protein
DİT	: Di iyodo tirozin
ECM	: Ekstrasellüler matriks
EGF	: Epidermal growth factor
ET-1	: Endotelin-1
GİS	: Gastrointestinal sistem
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HE	: Hepatik ensefalopati
HRS	: Hepatorenal sendrom
Hs-CRP	: Yüksek duyarlı C-reaktif protein
IL	: İnterlökin
IL-1β	: interlökin-1beta
KC	: Karaciğer
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
MİT	: Monoiyodotirozin
MMP	: Metaloproteinazlar
NaMELD	: Sodyum Model for End-Stage Liver Disease
OİH	: Otoimmün hepatit
ÖHS	: Ötiroid hasta sendromu
PBS	: Primer biliyer siroz
PDGF	: Platelet-derived growth factor

PHT	: Portal hipertansiyon
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
rT3	: Reverse T3
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TGF-β1	: Transforming growth factor beta1
TIMMP	: MMP-doku inhibitörleri
TIPS	: Trans juguler intrahepatik portosistemik şant
TRH	: Thyrotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT3	: Total T3
TT4	: Total T4

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Hipotalamik-hipofizer-tiroid arasındaki ilişki	21
Şekil 2. TSH'nın 08:00 ve 24:00 değerleri arasındaki farkının ROC eğrisi	36

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Siroz etiyojisi.....	4
Tablo 2. Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru	13
Tablo 3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar	16
Tablo 4. Hepatik ensefalopati sınıflaması.....	18
Tablo 5. Mental durumdaki değişikliklere dayalı hepatik ensefalopati skalası	18
Tablo 6. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri.....	19
Tablo 7. Ötiroid hasta sendromuna yol açabilecek bazı hastalıklar.....	24
Tablo 8. Kontrol grubuna ait demografik veriler.....	31
Tablo 9. Hasta grubuna ait demografik veriler	32
Tablo 10. Hasta grubunun biyokimyasal parametreleri, PLT düzeyi ve INR düzeyi ortalamaları	32
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun 08.00 ve 23.00 saatlerinde bakılan sT3, sT4, TSH, Δ TSH düzeyi ortalamaları ve parametrelerin karşılaştırmalı verileri.....	33
Tablo 12. Sirozlu hastalarda Na düzeyi, Δ TSH, MELD ve NaMELD skorlarının serum sT3, sT4, sabah ve gece TSH ve Δ TSH ile korelasyonu.....	34
Tablo 13. Child-Pugh sınıflamasına göre alt gruptaki hastaların tiroid fonksiyon testleri, TSH'nın diurnal değişimi ve grupların karşılaştırılması.....	35

ÖZET

Giriş ve amaç: Normal karaciğer (KC) fonksiyonunun varlığı tiroid metabolizması için önemlidir. KC, T4'ün T3'e deiyodinasyon yolu ile konversiyonunun yapıldığı primer organdır. Ayrıca KC tiroid hormonlarını taşıyıcı proteinlerini de sentezlemektedir. Sirozda hastalığın şiddetine göre; Total T3 (TT3) ve serbest T3 (sT3) azalırken reverse T3 (rT3) artar. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve albumin sentezinin azalmasına bağlı olarak; sT3 artabilir ve total T4 (TT4) azalabilir. TSH (Tirod stimüle edici hormon) normal veya azalmış olabilir. Sirozda en yaygın ve en erken etki T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan 1-5' deiyodinaz enziminin inhibisyonudur. TSH pulsatil ve sirkadiyen bir ritme sahiptir. Çoğu insanda serum TSH konsantrasyonu uyumadan birkaç saat önce artmaya başlar, 23.00 ile 04.00 saatleri arasında maksimum konsantrasyona ulaşır, sonrasında düşüşe geçer ve gündüz 11.00 civarında en düşük konsantrasyona ulaşır. TSH'nın pulsatil bir salınımı da mevcut olup 24 saatte 8 ile 14 puls gösterir. Sirozlu hastalarda TSH ve tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler bilinmekle birlikte TSH'nın diurnal değişimi ve klinik durumla ilişkisi konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda tiroid fonksiyonları normal sınırlardaki sirozlu hastalarda TSH'nın diurnal ritmini değerlendirmeyi, TSH'nın diurnal değişiminin hastanın klinik durumu ve metabolik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya değişik etiyolojiye bağlı sirozu olan 41 hasta (25 erkek, 16 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak 35 (18 erkek, 17 kadın) kişi alındı. Sirozlu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sabah TSH, sabah sT3, sabah sT4, gece TSH, gece sT3, gece sT4, TSH gece-gündüz farkı (Δ TSH) karşılaştırıldı. Ayrıca sirozlu grupta Δ TSH ile klinik ve metabolik parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunun %61'i erkek, %39'u kadın olup yaş ortalaması 59.00 ± 13.20 yıl idi. Siroz şiddeti Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru göre değerlendirildiğinde hastaların 10'u (%24.4) Child-A, 13'ü (%31.7) Child-B, 18'i (%43.9) Child-C evresindeydi. MELD skoru ortalaması 12.75 ± 4.60 , NaMELD skoru ortalaması ise 15.92 ± 6.29 olarak bulundu. Hasta grubunda sabah sT3 ve gece sT3 ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, sabah sT4, gece sT4,

sabah TSH ve gece TSH ortalamaları ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Δ TSH hasta grubuna kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sirozlu hastaların ve kontrol grubunun Δ TSH ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0.001$). Hasta grubunda Na düzeyi ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($r = 0.479$, $p = 0.001$). Na düzeyi ile Δ TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla beraber p değerinin sınırda olması dikkat çekici idi ($p = 0.064$). Sirozlu hasta grubunda Δ TSH ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($r = 0.343$, $p = 0.002$). Δ TSH ile sT4 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($r = -0.529$, $p < 0.01$). Δ TSH'nın diüurnal ritim bozukluğunu saptamada kullanılıp kullanılmayacağını saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre TSH'nın 24:00-08:00 değerleri arasındaki farkının 0.919'dan düşük olması durumunda diüurnal ritmin bozulduğu kanaatine varılabileceği saptandı ($p < 0.001$).

Sonuç: Bilinen tiroid hastalığı olmayan ve tiroid fonksiyonları normal aralıkta seyreden sirozlu hastalarda nokturnal TSH artışı gerçekleşmemektedir. Bu durum bozulmuş tiroid fonksiyonlarının ve ötiroid hasta sendromunun erken bir bulgusu olabilir.

Anahtar kelimeler: Siroz, Tiroid Hormonları, TSH'nın diüurnal ritmi

ABSTRACT

Introduction and aim: Existence of normal liver functions is important for thyroid metabolism. Liver is the primary organ where T₄ is converted to T₃ through deiodination. Furthermore, liver synthesizes thyroid hormone carrier proteins. Based on the severity of the disease, Total T₃ (TT₃) and Free T₃ (fT₃) drop whereas reverse T₃ (rT₃) increases in cirrhosis. Due to reduced synthesis of thyroxin binding globulin (TGB) and albumin, ST₃ may increase and TT₄ may drop, and Thyroid stimulating hormone (TSH) may be at normal levels or reduced. Most common and earliest effect of cirrhosis is the inhibition of 1-5' deiodinase enzyme which achieves the conversion of T₄ to T₃. TSH has a pulsatile and circadian rhythm. TSH concentration starts to increase in many people a few hours before they go to sleep; it reaches its maximum level between 23:00 and 04:00; and later on starts to fall and reaches its minimum level around 11:00. TSH also has a pulsatile secretion regime and creates 8-14 pulses in 24 hours. It is not unknown that changes will occur in TSH and thyroid hormone levels in cirrhosis; however there are no data in the literature about the diurnal changes in TSH and its relation with the clinical condition of the patient. In this study, we aimed at evaluating the diurnal rhythm of TSH in patients with cirrhosis whose thyroid function fell within the normal limits and exploring the relation between the diurnal changes in TSH and the clinical condition of the patient as well as the metabolic parameters.

Materials and Methods: A total of 41 patients (25 male, 16 female) with cirrhosis of various etiologies were included in this study. 35 (18 male, 17 female) more were included in the control group. The two groups were compared in respect of age, sex, morning TSH, sT₃ and sT₄ values and nocturnal TSH, sT₃ and sT₄ values and difference between daytime and nocturnal TSH values (Δ TSH). Furthermore, relation between Δ TSH and clinical condition and metabolic parameters was explored in the cirrhosis group.

Results: It was found that 61% of the patients were male whereas 39% were female and the average age of the patients was 59.00 ± 13.20 . When the severity of cirrhosis was evaluated by means of Modified Child-Turcotte-Pugh Scoring System, it turned out that 10 (%24.4) of the patients were at Child-A stage while 13 (%31.7) were at Child-B and 18 (%43.9) were at Child-C. Average MELD score of the patients was

12.75 ± 4.60 whereas average NaMELD score was 15.92 ± 6.29. Average values of morning sT3 and nocturnal sT3 were found to be significantly lower in patient group while average values of morning sT4, nocturnal sT4, morning TSH and nocturnal TSH were significantly higher in this group. In addition, Δ TSH was higher in the patient group than in the control group. This difference between the average Δ TSH values of the two groups was found to be statistically significant (p<0.001). It was determined that there was a positive significant relation between Na and sT3 levels in the patient group (r= 0.479, p= 0.001) whereas no statistical relation was found between Na levels and Δ TSH; but still it was interesting that p was very close the threshold value (p= 0.064). On the other hand, a positive significant relation was found between Δ TSH and sT3 levels in patients with cirrhosis (r= 0.343, p= 0.002). Furthermore, a negative significant relation was found between Δ TSH and sT4 levels (r= -0.529, p< 0.01). ROC analysis was conducted in order to see whether Δ TSH could be used in the determination of diurnal rhythm disorder. This analysis suggested that it could be called diurnal rhythm disorder when the difference of TSH levels at 24:00 – 8:00 was lower than 0.919 (p<0.001).

Conclusions: Nocturnal TSH increase will not occur in patients which cirrhosis who do not have a known thyroid disease and have normal thyroid functions. This state may be an early finding of impaired thyroid functions and sick euthyroid syndrome.

Keywords: Cirrhosis, Thyroid Hormones, diurnal rhythm of TSH

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer (KC) sirozu, dünyanın pek çok ülkesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Batı ülkelerinde KC sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımımıdır. Uzakdoğu, ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (1). Karaciğer sirozu, karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (2). Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etiyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur (3).

Normal KC fonksiyonunun varlığı tiroid metabolizması için de önemlidir. Çünkü KC, T4'ün T3'e deiyodinasyon yolu ile konversiyonunun yapıldığı primer organdır. Ayrıca KC tiroid hormonlarını taşıyıcı proteinlerini de (Tiroksin bağlayıcı globulin ve albumin) sentezlemektedir. Sirozda hastalığın şiddetine göre; Total Triiodotironin (T3) ve serbest T3 (sT3) seviyeleri azalırken reverse T3 (rT3) düzeyi artar. Tiroksin bağlayıcı globulin ve albumin sentezinin azalmasına bağlı olarak; Serbest Tiroksin (sT4) düzeyi artabilir ve total T4 azalabilir. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ise normal veya azalmış olabilir (4).

TSH pulsatil ve sirkadiyen bir ritme sahiptir. Çoğu insanda serum TSH konsantrasyonu uyumadan birkaç saat önce artmaya başlar, 23.00 ile 04.00 saatleri arasında maksimum konsantrasyona ulaşır, sonrasında düşüşe geçer ve gündüz 11.00 civarında en düşük konsantrasyona ulaşır. TSH'nın pulsatil bir salınımı da mevcut olup 24 saatte 8 ile 14 puls gösterir. Puls amplitüdlerindeki artış TSH sekresyonunun nokturnal dalgalanması sonucu artar ve uyku süresince amplitüd giderek düşer. TSH pulsatilitesi ve ritmisitesininin altında yatan santral mekanizmalar ise bilinmemektedir (5).

Sirozlu hastalarda TSH ve tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler bilinmekle birlikte TSH'nın diurnal değişimi ve klinik durumla ilişkisi konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda tiroid fonksiyonları normal

sınırlardaki sirozlu hastalarda TSH'nın diurnal ritmini değerlendirmeyi, TSH'nın diurnal değişiminin hastanın klinik durumu ve metabolik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısının yaygın olarak rejenerasyon, hepatosellüler nekroz, nodüler oluşum ve fibröz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (3). Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımınıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (1).

2.1.1 Tanım

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır (6,7).

2.1.2. Prevalans

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir: Alkolik siroz; 3000/10⁶ (Fransa), alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/10⁶ (İskandinavya), hemokromatoza bağlı siroz; 1000/10⁶, kriptojenik siroz; 700/10⁶, primer biliyer siroz; 90/10⁶, Wilson hastalığı; 5/10⁶'dır. Genel olarak siroz sıklığı 200–300/10⁵ kişidir. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (8).

2.1.3. Etiyoloji

Sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre sirozun nedenleri farklılıklar göstermektedir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımudur. Uzakdoğu, ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden kronik viral hepatitlerdir (1). Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve biliyer hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1).

Tablo 1. Siroz etiyojisi

A-NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR	B- KANITLANMAMIŞ NEDENLER
1-Kronik hepatitler a. Viral hepatitler (B,C,D) b. Otoimmün hepatitler	1-Viral hepatit G 2-Şistozomiasis 3-Mikotoksinler 4-Malnutrisyon 5-Obezite 6-Diabetes Mellitus
2-Alkol	
3-Biliyer hastalıklar a. Primer biliyer siroz b. Primer sklerozan kolanjit c. Sekonder biliyer siroz	C- NEDENİ BİLİNMEYENLER
4-Kalıtsal metabolik hastalıklar a. Hemokromatozis b. Wilson hastalığı c. Alfa-1 antitripsin eksikliği d. Kistik fibrozis e. Glikojen depo hastalıkları f. Galaktozemi g. Herediter tirozinemi h. Herediter fruktoz intoleransı i. Herediter hemorajik telenjektazi j. Abetalipoproteinemi k. Porfirya l. Byler's hastalığı	1-Kriptojenik (idyopatik) 2-İndian çocukluk sirozu
5-İlaç ve toksinler	
6-Venöz çıkış obstrüksiyonu a. Budd-Chiari sendromu b. Venooklüzif hastalık	
7-Kalp yetmezliği a. Kronik sağ kalp yetmezliği b. Triküspit yetmezliği	
8-İntestinal by-pass cerrahisi a. Jejunioleal by-pass b. Gastroplasti	
9-Diğer sebepler a. Sifiliz b. Sarkoidoz	

2.1.4. Sınıflama

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

2.1.4.1. Morfolojik sınıflama

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; mikronodüler, makronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır (9). Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

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

2-Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı postnekrotik siroz bu gruba girer.

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

2.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama

1-Aktif

2-İnaktif

2.1.4.3. Klinik sınıflama

1-Kompanse

2-Dekompanse

2.1.4.4. Etiyojik sınıflama

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 (OİH), primer biliyer sirozlar (PBS), konjestiyon, metabolik nedenler v.b.) %9

oranında rol oynadığı tespit edilmiştir. Yaklaşık vakaların %16'sında ise bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden, HBV'nin katkısı %42.6, HCV'nin katkısı %34.5 ve HDV'nin katkısı ise %15.7 bulunmuştur. Karaciğer sirozunun etiolojisinde rol oynayan nedenler tablo-1'de gösterilmiştir (9).

2.1.5. Patogenez

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Siroz geliştiğinde, hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibroz septalar meydana gelir. Fibrozis ve fibroz septa aynı şeyler değildir. Fibrozis basit olarak kollajen ve ilişkili makromoleküllerin birikimidir. Buna karşılık fibroz septa ise fokal doku kayıplarının kompleks bir grup işleminden geçmesi sonucu meydana gelir. Fibroz septalar hasarlı doku artıkları, arterio-venöz shuntlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri ihtiva eder. Fibroz septa alanları venlerin ve sinüzoidlerin tıkanmasına sekonder olarak gelişen iskemi mekanizmalarıyla meydana gelir (2).

Fibrozis gelişmesi devam eden kronik hasarlarda aylar yıllar alır. Ancak erişkinlerde bunun iki istisnası mevcut olup bunlar veno-occlusive hastalık ve mekanik biliyer obstrüksiyondur ve her iki durumda da fibrozis çok hızlı gelişir (10).

Fibrozis başlangıç evrelerinde reversibl iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak fibrozisin ne zaman irreversibl hale geldiği bugün için tam bilinmemektedir. Ancak giderek artan deliller sirozun erken evresinde bile reversibl olabileceğini göstermektedir (10).

Ekstrasellüler matriks (ECM) normal ve fibrotik karaciğerin yapıtaşlarını oluşturan bir grup makromolekülleri ifade eder. Bunlar kollajenler, non-kollajen glikoproteinler, büyüme faktörlerine bağlı matriks, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve matrisellüler proteinlerdir. Moleküllerin her bir sınıfı içerisinde moleküllerin etkileşimleri ve değişik izoformlarıyla ilişkili olarak belirgin heterojenite vardır.

Normal karaciğerde, fibril teşkil eden kollajenler olarak da bilinen kollajen tip I, III, V ve XI prensip olarak kapsülde büyük damarlar arasında, portal alanda bulunurlar.

Kollajen tip I ve tip III kollajenleri ihtiva eden fibriller subendotelyal alanda saçılmış şekilde bulunurlar. Kollajen tip VI, tip XIV ve tip XVI dahil diğer kollajen tipleri küçük miktarlarda bulunabilir. Ayrıca glikoproteinler, fibronectin, laminin, tenascin ve Von Willebrand faktör subendotelyal depolanmaları içeren matrisellüler proteinler mevcuttur. Proteoglikanlar küçük miktarlarda decorin, biglikan, fibromodulin, aggrecan, glipican, syndecan ve lumican yanı sıra perlecan gibi başlıca heparan sülfat proteoglikanlardan ibarettir.

Karaciğerde fibrozis başladığı zaman ECM'de hem kalitatif hem de kantitatif önemli değişiklikler meydana gelir. Total kollajen muhtevasi 3-10 katı artar. Yara iyileşmesinde tipik olarak görülen şekilde ECM'de içerikte belirgin artış olur. Fibril teşkil eden kollajenlerde (Tip I, III, IV) bazı fibril teşkil etmeyen kollajenlerde (tip IV, tip VI), bir kısım glikoproteinlerde (hücrel fibronectin, laminin, osteonectin, tenascin ve Von-Willebrand faktör), proteoglikanlarda ve glikozaminoglikanlarda (perlecan, decorin, aggrecan, lumican, fibromodulin) artış meydana gelir. Bu süreç, subendotelial alanda ECM'nin tipinde normal düşük dansiteli bazal membran benzeri matrixten interstisyel tipe bir değişiklik olduğunu gösterir (10).

Düşük dansiteli matrixin interstisyel tip ile değişmesi, hepatosit fonksiyonlarında, hepatik stellat hücrelerde ve endotel hücrelerinde, ileri fibrozisli hastalarda gözlenen sentetik ve metabolik disfonksiyonu kısmen izah eden değişikliklere yol açar. Yüksek dansiteli matriks teşekkülü, hepatosit mikrovilluslarının kaybı ve endotelial gözeneklerin kaybolmasına ve sonuç olarak sinüzoidlerden solut maddelerin taşınmasının bozulmasına katkıda bulunarak hepatik stellat hücreleri aktive eder (10).

Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrogenizde önemli rol oynarlar. Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit) fibrogenizdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, Kupffer hücreleri ve yine plateletlerden Transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca medyatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken,

aktivasyonun devamı stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstrasellüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyaran PDGF'dir.

Stellat hücreler; TGF- β 1, interlökin-1 β (IL-1 β), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisyel matriks artımı stellat hücre aktivasyonunu daha da artırır. Hepatit fibrogenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkımı; metaloproteinazlar (MMP), MMP-doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisyel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin-1 (ET-1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar.

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile Kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibrozise ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. Portal hipertansiyon (PHT) reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (8).

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve Kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini artırarak yağlı karaciğere neden olur (11).

IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve α 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (11).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilebilmektedir (12).

Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (8).

2.1.6. Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etioloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınır (3).

2.1.7. Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, jinekomasti, menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya'ya bağlı gelişebilir (3).

2.1.8. Fizik Bulgular

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

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (13).

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (13).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (13).

Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle Primer biliyer sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur (13).

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfîria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS'li olgularda vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo, diffüz pigmentasyondan daha siktir.

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

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

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

2.1.9. Tanı

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemli ipuçları verir. Altta yatan olası sebepleri saptamak, seyrini ve komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir.

Hafif ateş, vasküler spider, palmar eritem, açıklanamayan epistaksis ve ayak bileği ödemi durumunda hastalık akla gelmelidir. Karaciğerin başlangıçta sert olarak ele gelmesi ve splenomegali önemli tanısal bulgulardır. Biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak gerekirse karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır. En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir. Transaminaz değerlerinde aktif dönemde daha belirgin olmak üzere özellikle AST'de yükselme görülür. Sarılık, ensefalopati, asit, düşük serum albumini ve K vitamini ile düzelmeyen protrombin eksikliği karaciğer yetmezliği sonucunda meydana gelebilir.

Viral hepatit serolojik belirteçlerden muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B, C ve delta virusuna ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özel hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa-fetoprotein sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması, hepatosellüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır. Sirozun nadir görülen etiyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKM-1'e bakılmalıdır. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığını %90'nın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (8).

Genellikle normokrom normositer anemi ve kanamalar geliştikten sonra da hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir (14). Purpura ve epistaksis düşük trombosit sayısı ve azalmış protrombin düzeylerine bağlı olarak oluşabilir.

Splenomegali ve özofagus varisleri portal hipertansiyon sonucunda gelişir. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir (6).

Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normaldir, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğini ya da bir komplikasyon olduğunu gösterir (14). Dekompanse siroz hastaları, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10'u dekompanse hale geçer (8).

Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ/sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Ultrasonda (USG) saptanan karaciğer yüzey nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm'den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktayken, 13 mm'den az olanların ancak %10'unda varis vardır (6,15,16).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme; USG'de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanıda karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan, transjuguler ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

Siroz tanısında biyopsi ve BT'nin USG'ye sensitivite bakımından net üstünlüğü yoktur. Biyopsi öncesi USG yapılmalıdır (8).

Biyopsi yapılamayan durumlarda tanı, fibrozis markerları, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özofagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etiyolojik faktörün tespiti ile konulabilir (8).

2.1.10. Prognoz

Prognoz; etioloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki 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 yıl sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 civarındadır. Sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (17). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo-2). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5–6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10–15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

Tablo 2. Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1–2	3–4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl)*	1–2	2–3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Protrombin zamanı (uzamış saniye)	1–4	4–6	>6

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

(*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan).

2.1.10.1. Model For End-Stage Liver Disease (MELD)

Child-Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (18). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorları kullanılmaktadır (19). MELD skoru; hastanın INR (İnternational normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skor:

$9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanmaktadır (20).

Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, karaciğer nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlama sisteminin 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skorlama sisteminden daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (20). MELD kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (21). MELD'in kullanımı, önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için yararlıdır (22).

Süreç içerisinde ortaya çıkan sirozla bağlantılı komplikasyonların prognostik bir tahmin belirleyici olarak kullanılmasının yanı sıra, MELD skorunun zaman içerisinde değişmesinin (DMELD), bir sefere mahsus elde edilen MELD skoruna oranla karaciğer nakli bekleyen siroz hastaları için daha doğru hayatta kalma tahmini yapılmasını sağladığını gösteren araştırmalarda mevcuttur (23).

Donörlerden elde edilen organlar hastalara paylaştırılırken nakilde en yüksek yarar sağlama göz önünde bulundurulmalıdır. Listede olan hastalardan nakil ameliyatı ile edilinen risk ile MELD skoruna göre listede beklemesi arasında risk farkı aynı veya ameliyatta daha fazla ise hasta listede beklemeye devam etmelidir. MELD skoru 15'in altında olan hastalarda nakil ile elde edilen mortalite riski listede bekleme ile elde edilen mortalite riskinden yüksek olması nedeni ile düşük MELD skorlu hastalarda donör havuzunun kullanılması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (24).

2.1.10.2. MELD'in serum sodyumu ile birleştirilmesi (NaMELD)

Karaciğer sirozu olan hastalarda serum sodyumu neurohumoral sistem aktivasyonu ve su tutulumunun göstergesi olduğu için önemli bir prognostik faktördür (25,26). KC hastalıklarında hiponatremi nörolojik disfonksiyon, tedaviye cevapsız (refraktr) asit, hepatorenal sendrom ve ölümle ilişkilidir (27,28). Hiponatremi 3-12 ay yaşam beklentisinde bağımsız değişken olarak kötü prognozu göstermektedir (29,30).

Sodyum seviyesi önemli bir prognostik faktör olduğu için MELD skoruna ek olarak son dönem karaciğer hastalarında mortalite tahmininde kullanılmakta. MELD skoru kontrolü sağlandıktan sonra serum sodyumundaki 1 mmol/l'lik düşüş (125-140 değerleri arasında) %5 mortalite riski artışı ile ilişkilendirilmiş (p<0.001) (29). Bu düşük MELD skoru olanlarda cok daha büyük bir etkiye sahiptir. Hastaların %23'nde MELD ve NaMELD skoru arasındaki fark karaciğer transplantasyonunda organ dağıtım önceliğine çok büyük etki etmekte. MELD skoru yerine NaMELD skorunun kullanımı karaciğer transplantasyon bekleme listesindekilerin mortalite oranını yaklaşık %7 oranında düşürmektedir (31).

MELD skorunun diğer bileşenleri gibi serum sodyum lmde kolayca yapılabilir ve objektiftir. Serum sodyum kullanımının kısıtlılığı ise ilaç kullanımı, su alımı ve volum seviyesine göre değişkenlik göstermesidir (32).

2.1.11. Komplikasyonlar

Asit, ensefalopati ve varis kanaması komplikasyonları geliştiğinde karaciğer sirozu hastaları dekompanse olarak kabul edilir (33). Kompanse karaciğer sirozu hastaları yılda %5–10 oranında dekompanse olurlar. Kompanse karaciğer sirozu hastalarında tanıdan itibaren medyan sağkalım 7 ile 10 yıl arasındayken, komplikasyon gelişen hastalarda medyan sağkalım 4 ile 7 yıl arasındadır. Hastalık sürecinde hastalarda çoğu hayatı tehdit eden komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak asit ve spontan asit enfeksiyonları, gastrointestinal kanamalar (zofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı), hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, hepatorenal sendrom, hepatoselüler yetmezlik, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteryel

hipotansiyon), endokrin bozukluklar (diabet, hipoglisemi, hipogonadizm) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (Tablo-3) (3). Başlıca ölüm sebepleri progresif karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinoma, gastrointestinal kanamalar, sepsis ve renal yetmezliktir (34).

Tablo 3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Asit
2. Özofagus varis kanaması
3. Spontan bakteriyel peritonit
4. Hepatik ensefalopati
5. Hepatoselüler karsinoma
6. Karaciğer yetmezliği
7. Hepatorenal sendrom
8. Hepatopulmoner sendrom
9. Hipersplenizm
10. Enfeksiyonlar
11. Hematolojik bozukluklar
12. Endokrin bozukluklar (Diabet, hipoglisemi, hipogonadizm)
13. Gastrointestinal komplikasyonlar

2.1.11.1. Özofagus varis kanaması

Özofagus varis kanamaları klinikte karaciğer sirozuna bağlı gelişmiş portal hipertansiyonun görülen en sık komplikasyonudur. Kanama sirozlu ve özofagus varisli hastaların %30-40'ında görülür. Mortalite oranı yüksektir (35). Sirozlu hastaların %60'ında özofagus varisi görülür (36). Son zamanlarda üst GİS kanamalarında terlipressin kullanımı, profilaktik antibiyotik uygulamaları, band ligasyonu ve TIPS (Trans juguler intrahepatik portosistemik şant) uygulaması gibi tedavideki gelişmelerden dolayı mortalite giderek azalmıştır (37).

2.1.11.2. Asit

Karın içinde peritoneal kavitede patolojik miktarda sıvı birikmesi halidir. Asit oluşuma neden olan en sık hastalık sirozdur (38). Asidin %85 nedeni sirozdur (38). Asit gelişen hastalarda 2 yıllık mortalite oranı %50'dir. Bu nedenle asit gelişen sirozlu hastalar karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir (39). Sirozda dekompanse faza geçişin en önemli işareti asit oluşumudur (40). Asit etiolojisinin tespitinde ve tedavisinde parasentez faydalı bir yöntemdir (41).

2.1.11.3. Spontan bakteriyel peritonit

Spontan bakteriyel peritonit asidi olan sirozlu hastalarda belli bir nedeni bulunamayan mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. En sık etken E. Coli'dir. Etken %90 monobakteriyeldir. Tanı için parasentez yapılmalıdır. Spontan bakteriyel peritonit tanısı asit sıvısında PMNL sayısı 250/mm³ veya lökosit sayısı 500 üzerinde veya kültürde üreme varsa tanı konur (41). Parasentez ile tanısı konan hastalar antiyotik tedavisi başlandıktan 48 saat sonra tedaviye yanıtı değerlendirilmek için ikinci bir parasentez yapılmalıdır (41).

2.1.11.4. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) kronik karaciğer hastalığında görülen ciddi ve potansiyel hayatı tehdit edici bir komplikasyondur (42). Klinik bulgu vermeyen minimal hepatik ensefalopati ile serebral ödem ve ölümlle seyredabilen geniş bir spektrumda görülebilir (43). HE'de yeni bir sınıflama oluşturmak amacıyla 1988 yılında Viyana'da 11. Dünya Gastroenteroloji kongresinde bir rapor yayınlanmıştır (44). Bu raporda önerilen HE sınıflaması tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hepatik ensefalopati sınıflaması

Tip	Tanım	Subkategori	Alt-grup
A	Akut Karaciğer Yetmezliği (fulminan karaciğer yetmezliği)	-	-
B	Hepatosellüler yetmezlik olmaksızın portosistemik şant ile	-	-
C	Kronik karaciğer hastalıklarında (Siroz ve portal hipertansiyon ve/veya portosistemik şant)	Epizodik	1-Presipite 2-Spontan 3-Rekküren
		Persistan	1-Hafif 2-Şiddetli 3-Tedaviye cevapsız
		Minimal	1-subklinik

HE'nin klinik özellikleri ortaya çıkan klinik prezentasyon farklılıklarına rağmen temelde benzerdir. HE'nin belirtileri içinde hiperventilasyon, fetor hepaticus, nöromusküler anormallikler, bozulmuş mental durum ve uyku bozukluklarında görülebilir. Minimal hepatik ensefalopati klinik bulgu vermez ve karaciğer sirozu vakalarının %80'inde görülebilir (45). HE'de mental durumdaki değişikliklere dayalı derecelendirme skalası tablo 5'te gösterilmiştir (44).

Tablo 5. Mental durumdaki değişikliklere dayalı hepatik ensefalopati skalası

0	Davranış veya kişilik, entelektüel fonksiyonlar ve bilinçte bozulma görülmez
1	Hipersomnia, insomnia, öfori veya anksiyete, kısa süreli dikkat azalması, irritabilite
2	Letarji, disoryantasyon, bilinç bozukluğu, uygunsuz davranışlar, bozuk konuşma, ataksi
3	Sommelens, ağır konfüzyon, ağırlı uyaranlara cevap mevcut
4	Koma, ağırlı uyaranlara cevap yok

2.1.11.5. Hepatorenal sendrom

Sirozun ileri evresinde görülen, şiddetli renal vazokonstriksiyona bağlı renal kortikal kan azalması ile karakterize fonksiyonel böbrek yetmezliği tablosuna hepatorenal sendrom (HRS) denir (46). Sirozun en ölümcül komplikasyonlarından biridir. HRS'nin asitli hastalarda yıllık insidansı %8 olarak bildirilmektedir (47). Patogeneizde çeşitli hipotezler ve birçok faktör ortaya konmasına karşın halen anlaşılmamış noktalar vardır. HRS'deki temel patogenez siroz ve portal hipertansiyon nedeni ile splanknik alanda vasküler direncin azalması, vazodilatasyon ve bunu dengelemeye yönelik sistemik ve renal vazokonstrüksiyondur. Renal vazokonstrüksiyona bağlı perfüzyon azalması, glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalma, sodyum retansiyonu, serbest su atılımında bozulma, başlıca renal fonksiyon bozukluklarıdır. HRS'de böbrek yetmezliği fonksiyonel özelliğindedir. Çünkü HRS'li hastalarda karaciğer yetmezliğinin tedavisi veya KC transplantasyonu yapıldığında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaktadır (48,49).

Spesifik olarak tanı koydurucu bir test bulunmadığından, HRS tanısı birkaç diagnostik testin bir arada yapılması ile konur. HRS tanı kriterlerinde düşük GFR'nin gösterilmesi ve sirozlu hastalarda da mevcut olabilen diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin dışlanması amaçlanmıştır. Uluslararası asit klübü (The International Ascites Club) tarafından 1996 yılında HRS tanı kriterleri belirlenmiştir (50). HRS tanı kriterleri zaman içerisinde değişikliklere uğramış olup güncel tanı kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir (51). HRS tanısı için tüm major kriterlerin bulunması gerekir. İlave kriterler tanı için gerekli değildir ama tanıyı destekler.

Tablo 6. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

Major Kriterler
1. Siroza bağlı bir asitin varlığı ve serum kreatinin > 1.5 mg/dL olması
2. En az 2 gün süreyle diüretiklerin kesilmesi ve albumin ile (1 g/kg, max 100 g/gün) replasman yapılmasına karşılık kreatinin seviyesinde iyileşme olmaması
3. Şok bulunmaması
4. Nefrotoksik ilaçlar ile tedavi görüyor olmaması
5. Parankimal böbrek hastalığının bulunmaması (> 500 mg/gün proteinüri, büyük büyütme sahasında > 50 eritrosit ve/veya anormal ultrason bulguları olmaması)

HRS böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış şekline ve şiddetine göre iki tipte sınıflandırılır. Tip 1 HRS iki haftadan daha kısa süre içinde 2.5 mg/dl düzeyinin üzerine çıkan serum kreatinin artışı ile tanımlanan şiddetli ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir (50). Tip 1 HRS, başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi yalnızca iki hafta olan en kötü prognoza sahip siroz komplikasyonudur (52). Tip 2 HRS böbrek fonksiyonlarında orta derecede ve sürekli azalma ile karakterizedir (serum kreatinini <2.5 mg/dl). Tip 2 HRS'li hastalar karaciğer yetmezliği ve arteriyel hipotansiyon bulgularını gösterir ancak bu, tip 1 HRS'li hastalardan daha hafif düzeydedir. Baskın olan klinik belirti diüretiklere yanıtız ya da iyi yanıt vermeyen şiddetli asittir (53). HRS'yi en sık presipite eden faktörler, enfeksiyonlar, diüretik kullanımı, GİS kanamaları ve yoğun parasentez uygulamalarıdır (54).

HRS'li hastaların mortalite oranı, karaciğer hastalığının etiolojisine göre değişmekle birlikte %80-95 gibi oldukça yüksek oranlardadır. En iyi tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur (55).

2.2. TİROİD BEZİ

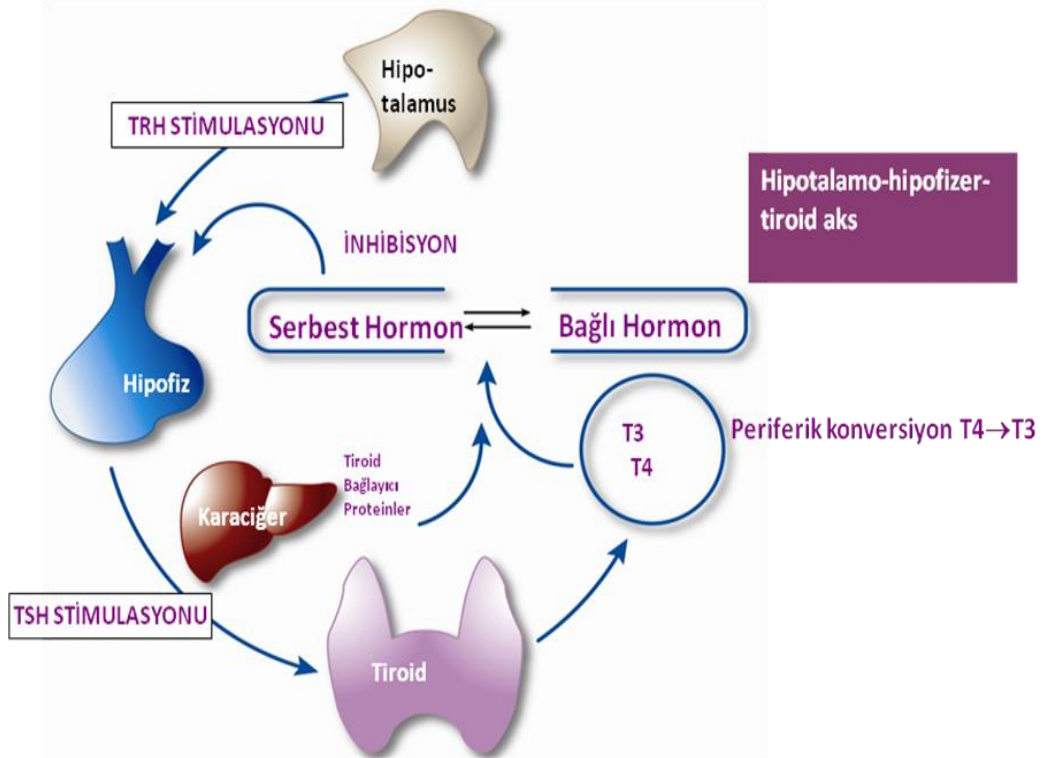
Tiroid bezi boyunda, trakeanın anteriorunda, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşur. Yetişkinlerde yaklaşık 12-20 gram ağırlığında olup kanlanması fazla, yumuşak kıvamda en büyük endokrin bezdir (56).

Tiroid bezi folliküllerden oluşur. Folliküllerin ortasında yer alan lümenin etrafında tek sıra epitel hücreleri sıralanmıştır. Folliküllerin lümeni içinde kolloid bulunur. Tiroglobulin koloidin yapısında önemli bir yer tutar. Tiroglobulin iyotlanmış bir glikoproteindir. İçinde iyotlanmış ve henüz iyotlanmamış tirozin molekülleri yer alan tiroglobulin follikül hücrelerinde yapılır ve lümene atılır. Tiroglobulin tiroid hormonlarının deposu görevini görür (57).

Tiroid bezi T4 ve T3 hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder (58).

Hipotalamus, pitüiter ve tiroid bezinin arasında bir geriye dönüşlü (feedback) düzenleme mekanizması mevcuttur. Hipotalamustan TRH salgılanarak pitüiter bezden TSH uyarımı yapılır. TSH'da buna bağlı olarak tiroidden hormon salınımını uyarır ve

bu salınan hormonlar da hem hipotalamusta hem de pitüiter bezde geriye dönüşüm halkasını tamamlayarak kontrol halkası kurulmuş olur (Şekil 1) (59).



Şekil 1. Hipotalamik-hipofizer-tiroid arasındaki ilişki

TRH (Tirotropin salgılatıcı hormon), tiroid hormon yapımını uyarıcı TSH (tiroid uyarıcı hormon) salınımı üzerinde pozitif uyarıcı etki gösterir. T4 (Tiroksin) başlıca tiroid salgılanma ürünüdür ve böbrek ve karaciğer gibi spesifik organların hücrelerinde T3 (Triiyodotironine) dönüşür. Biyolojik olarak en aktif tiroid hormonu T3'tür ve sonrasında deiyodinasyon ya da konjugasyon ile inaktif hale getirilerek safra ile atılır (59).

2.2.1. Tiroid Hormon Sentezi

İyodun aktif transportla plazmadan tiroid hücrelerine alınması tiroid hormonları sentezinde ilk basamaktır (60). Sentezin ikinci basamağı iyodun peroksidaz enzimiyle okside olmasıdır. İyodinasyon (tirozin moleküllerine bağlanma) oksidasyon olayını izler. Tiroglobuline bağlı olan tirozinin iyodinasyonu; monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozinlerin (DİT) oluşmasını sağlar. Bundan sonra iyodotirozinler eşleşerek (coupling) T3 ve T4'ü meydana getirirler (57).

Biyolojik olarak aktif olan tiroid hormonu T3'tür. Karaciğer ve böbrek gibi dokularda T3'ün büyük bir kısmı 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün

deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T4'ün biyolojik aktivitesi oldukça düşüktür, %80'i deiyodinasyona uğrar. Bu rekasyon sonrası %35'i T3 ve %45 ise rT3'e (reverse T3-biyolojik olarak inaktif form) dönüşür. T4 T3'ün prekürsörü olarak kabul edilir. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4'ten 4-10 kat daha fazladır. rT3, proteine bağlı T3 ve T4 tiroid hormonlarının biyolojik olarak inaktif formları olup plazmada asıl olarak aktif olan tiroid hormonlarının serbest formlarıdır. Plazmadaki tiroid hormonları ile tiroid stimüle edici hormon (TSH) arasındaki kontrol görevini de bu serbest fraksiyonlar gerçekleştirmektedir (60,61).

2.2.2. Tiroid Hormon Fonksiyonları

Tiroid hormonları etkilerini çok sayıda genin nükleer transkripsiyonunu aktive etmek suretiyle gerçekleştirir. T4 ve T3 hücre membranına diffüze olur. T4'ün büyük kısmı deiyodinasyon ile T3'e dönüşür. T3 retinoid x reseptörü ile etkileşim halinde olan tiroid hormon reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma da genin transkripsiyonunda artış veya azalmaya yol açmak suretiyle protein sentezine öncülük eder. Çok sayıda hormon, enzim, vitamin ve mineral üzerine etkisi bulunmaktadır. Bunun sonucunda metabolik olaylarda ve organ fonksiyonlarında önemli değişikliklere aracılık eder (doku büyümesi, beyin olgunlaşması, ısı ve oksijen tüketimi, glikoz ve aminoasit taşınması gibi) (61).

Tiroid hormonlarının başlıca etkileri şunlardır:

Büyüme üzerine etkileri: Tiroid hormonunun iskelet ve beyin normal gelişmesi üzerine etkisi oldukça önemlidir. Özellikle fetal hayatta ve doğum sonrası ilk yıllarda beyin büyümesi, gelişimi ve olgunlaşması üzerine etkilidir.

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Tioid hormonları bazı dokuların (kalp ve iskelet kası, yağ dokusu, lenfosit vb) katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini artırmaktadır. Bunu bu dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirmektedir. Bu etki mekanizmasına bağlı olarak kan akımı, kalp atış hızı, kardiyak outputu artırır.

Spesifik mekanizmalar üzerine etkileri: Karbohidrat ve yağ metabolizmasını uyarır. Plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeylerini azaltır. Beyin dalak ve testisler hariç bütün dokularda Na⁺/K⁺ ATPaz uyarısıyla oksijen kullanımını artırır, dokuların oksijen tüketiminin artmasıyla eritropoetin yapımı da artmaktadır. Vitamin

ihtiyacını artırır. Tiroid hormonları vücutta enzim oranını artırmaktadır. Vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin önemli komponentleri olduğundan tiroid hormonları vitamin ihtiyacını artırmaktadır. Bazal metabolizmayı hızlandırır.

Diğer sistem ve organlar üzerindeki etkileri: Gastrointestinal motilitede, özellikle de endokrin bez fonksiyonlarına, kas-iskelet sistemi üzerine, uyku ve solunum sisteminin regülasyonu üzerine etkileri vardır. Tiroid patolojilerinde bu fonksiyonlar da etkilenir (61).

2.2.3. TSH ve Tiroid Hormonlarının Diurnal Ritmi

TSH pulsatil ve sirkadiyen bir ritme sahiptir. Çoğu insanda serum TSH konsantrasyonu uyumadan birkaç saat önce artmaya başlar, 23.00 ile 04.00 saatleri arasında maksimum konsantrasyona ulaşır, sonrasında düşüşe geçer ve gündüz 11.00 civarında en düşük konsantrasyona ulaşır. Primer hipotiroidizmi olup T4 tedavisi alan bazı hastalarda TSH sekresyonunda mevsimsel bir değişim gösterilmiştir (kışın yaza göre daha yüksek konsantrasyonlar gösterilmiştir). Ancak normal bireylerde bu farklılık görülmemiştir. Benzer şekilde erkekler ve kadınlar arasında da bazal TSH sekresyonu açısından bir fark bulunmamıştır.

TSH'nın pulsatil bir salınımı da mevcut olup 24 saatte 8 ile 14 puls gösterir. Puls amplitüdlerindeki artış TSH sekresyonunun nokturnal dalgalanması sonucu artar ve uyku süresince amplitüd giderek düşer. Primer hipotiroidizmi olan hastalarda gün boyunca bu TSH puls amplitüdü artmıştır ancak gece herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Normal bireylerde TSH sekresyonunun pulsatil ve sirkadiyen değişimi serum T3, T4 konsantrasyon değişikliği, hemokonsantrasyon veya kortizol sekresyonundaki değişime bağlı değildir. Bundan başka serum TSH konsantrasyonundaki sirkadiyen değişiklik hafif tirotoksikozlu bazı hastalarda saptanmıştır. Serum kortizol düzeyinin TSH sekresyonu üzerine küçük bir inhibitör etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular; depresyon, major cerrahi ve tiroid dışı hastalıklarda görülebilen bazal TSH düşüklüğü ve sirkadiyen TSH değişikliklerinin endojen kortizol sekresyonunun artışına bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

TSH pulsatilitesi ve ritmisitesinin altında yatan santral mekanizmalar bilinmemektedir. Pulsatil TRH salınımının pulsatil TSH salınımına öncülük ettiği gösterilmemiştir. Alfa adrenerjik yolakların da TSH'nın sirkadiyen ritmini etkilemediği, serum TSH konsantrasyonlarını hafifçe düşürdüğü gösterilmiştir. Bu da alfa adrenerjik yolakların TSH'nın sirkadiyen ritminde bir rol almadığı göstermektedir.

Bazı yaşlılarda hipofizdeki T4, T3 dönüşünün etkisi olarak artan tiroid hormonlarının TSH'yı inhibe etmesinin sonucu olarak TSH sekresyonunda hafif bir azalma olabilmektedir ancak genel olarak yaşlanmanın TSH sekresyonu üzerine etkisi minimaldir. İleri derecede açlık da serum TSH konsantrasyonlarında azalmaya yol açmaktadır.

2.3. ÖTİROİD HASTA SENDROMU

Tiroid hastalığı olmadan tiroid dışı hastalıklarda oluşan tiroid hormon değişiklikleridir. Hastanede yatan ciddi sistemik hastalığı olan hastalarda sık görülür. Ötiroid hasta sendromuna (ÖHS) yol açabilecek bazı hastalıklalıklar Tablo 7'de gösterilmiştir (62,63).

Tablo 7. Ötiroid hasta sendromuna yol açabilecek bazı hastalıklar

Travmalar (özellikle cerrahi travmalar)
Ağır stres
Beslenme bozuklukları (Açlık, karbonhidrattan fakir beslenme, anoreksia nevroza)
Ateşli hastalıklar
Anestezi uygulaması
Yüksek doz kortikosteroid tedavisi
Yoğun bakımda takip gerektiren patolojiler
Psikiyatrik hastalıklar
Kronik karaciğer hastalığı (Siroz)
Kronik böbrek hastalığı
Diyabetik ketoasidoz
Miyokard infarktüsü
Akut solunum yetersizliği

ÖHS düşük TT3 ve sT3, normal ya da düşük TT4, artmış rT3 ile karakterizedir. TSH genellikle normal sınırlardadır. Bazı hastalarda TSH düşük bulunabilir. ÖHS'da sT4 genellikle normal sınırlardadır, fakat akut psikiyatrik patolojilerde geçici bir süre düşük veya hafifçe yüksek bulunabilir. ÖHS gelişmesi beklenen bir hastada T3 düzeyleri yüksek bulunması hipertiroidi bulgusu olabilir. ÖHS'ye neden olabilen patoloji öncesinde tiroid hastalığı olması tanıyı zorlaştırabilir. Serum TT3 ve TT4 düzeylerinin birlikte düşük olması kötü prognoz göstergesidir. Ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer kaynaklı tiroid hastalıkları akılda tutulmalıdır. Tedavide tiroid hormonu replasmanının etkili olduğuna dair yeterli veri olmadığından önerilmemektedir (62,63).

2.4. TİROİD DIŞI HASTALIKLARIN TİROİD HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Major cerrahi hem serum TSH konsantrasyonlarında geçici akut bir düşüşe yol açar hem de birkaç gün boyunca TSH'nın nokturnal artışını ortadan kaldırır. Bu değişiklikler serum sT3 düzeyinde azalma olmasına rağmen meydana gelir; serum sT4 düzeyi genellikle değişmez.

Benzer değişiklikler çoğu akut ve kronik tiroid dışı hastalıklarda ve bazı psikiyatrik bozukluklarda da ortaya çıkmaktadır. Bu durumun hastalardaki mekanizmaları çok açık olmamakla birlikte, mekanizmadan bağımsız olarak tiroid dışı hastalığı olanlarda TSH sekresyonundaki gözlenen azalma geçicidir.

TSH sekresyonun detaylı incelendiği tiroid dışı hastalıklar anoreksia nervosa ve endojen depresyondur, bu hastalığı olan kişilerde nokturnal TSH sekresyonu ve TRH'ya serum TSH yanıtı azalmıştır (64).

2.5. TİROİD ve KARACİĞER İLİŞKİSİ

Karaciğer, tiroid hormonlarının transport, depolanma, metabolizma ve itirahında önemli bir yere sahiptir. Vücuttaki dönüşebilen T4'ün %10-30'u karaciğerde olup, aktif T3'e dönüştüğü başlıca yerdir. Karaciğer rT3 ve T4'ün inaktif ürünlerini dolaşımdan uzaklaştırır. Yapılan araştırmalar T3 ve T4'ün intravenöz verilisinden sonra hızla karaciğer tarafından tutulduğunu; dolaşımdan T3'ün T4'den daha çabuk alınıp

karaciğeri terk ettiğini göstermiştir. T3 ve T4 karaciğerde oksidatif deaminasyon, deiodinasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilip safrayla atılmaktadır. Safrayla atılım günlük hormon metabolizmasının % 15-20'sini oluşturmaktadır (4,65).

Tiroid hormonlarının durumu safra akımını belirgin bir şekilde etkilemektedir. Hayvan deneylerinde tirotoksikoz, hepatik hem yıkımının artışı nedeniyle safrayla bilirubin atılımının artmasına yol açmaktadır; bilirubin metabolizmasındaki bu değişim, daha önce tanı konulmamış Gilbert sendromu olgularının manifest hale geçmesini sağlayabilmektedir. Deneysel hipotirodizm durumunda ise safra akımında bir yavaşlama gözlenmiş, buna ek olarak bilirubin safrayla itrahi da azalmıştır (4).

Tiroid hormonları safra asidi yapımını ve total miktarını azaltmaktadır. İnsanda safra asidi kinetiğine ilişkin yapılan araştırmalar tirotoksikozda başlıca kolik asit olmak üzere primer safra asitleri sentezinde azalma gözlenmektedir. Bunun T4 tarafından hepatik 12-hidroksilaz enzim inhibisyonu nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir (66).

Hipertiroidide bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi artmıştır. Ayrıca normal fruktoz-6-fosfat ve pentoz siklusu varlığına karşın hepatik oksijen tutulumu artmıştır (67,68).

Tiroid hormonları karaciğerde lipoprotein metabolizmasını da etkilemektedir. Ancak bunun hormonların karaciğer enzimleri üzerine olan direkt etkisi nedeniyle mi yoksa bağırsaktaki kolesterol ve safra asidi metabolizmasındaki değişime ikincil mi olduğu bilinmemektedir. Hipotirodizmde görülen hiperkolesterolemi ve safra kesesi hipotonisinin, safrada artmış kolesterol doygunluğuna ve normale kıyasla artmış olan safra taşı sıklığına yol açtığını düşündürmektedir (69,70).

2.6. KARACİĞER HASTALIKLARINDA TİROİD FONKSİYONLARI

Normal KC fonksiyonları tiroid hormonları metabolizması için önemlidir, çünkü; KC T4'ün T3'e deiyodinasyon yolu ile konversiyonunun yapıldığı primer organdır. Ayrıca tiroid hormonlarını taşıyıcı proteinleri (Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve albumin) sentezler. Tiroid fonksiyon testleri anormallikleri karaciğer fonksiyon bozukluğu tipine ve şiddetine göre değişir. Tiroid hormonlarını etkileyen başlıca KC patolojileri akut hepatit, kronik KC hastalığı ve sirozdur.

Sirozda hastalığın şiddetine bağlı olarak en sık görülen tiroid fonksiyon test anormalliği; düşük TT3 ve sT3 ve artmış rT3'tür (71,72). TBG ve albumin sentezinin azalmasına bağlı olarak; sT4 artabilir ve TT4 azalabilir. TSH normal veya azalmış olabilir. Plazma T3/rT3 oranı ile siroz hastalığının şiddeti ters orantılıdır. Tipik olarak ÖHS'unda TSH seviyesi genelde normal izlenirken, sirozlu olan, ÖHS'lu hastalarda TSH genelde artmış izlenir. Ancak bu hastalar klinik olarak ötiroiddir, TRH'ya TSH ve tiroid hormon yanıtı normaldir (73,74).

Akut hepatitteki tiroid fonksiyon test anormallikleri, diğer KC hastalıkları ve şiddetli KC hastalığındaki tiroid fonksiyon testlerinden farklıdır. Akut faz reaktanı olarak TBG artışı, bu hastalarda artmış serum TT3 ve TT4 artışı ile ilişkilidir. Serbest T4 ve TSH sıklıkla normaldir, fakat rT3'de minimal artış ve sT3'de azalma gözlenebilir (75). Kanıtlar gösteriyor ki; rT3/T3 oranı hepatitin ciddiyeti ve fulminan hepatitin prognozunu göstermede öneme sahiptir. Örneğin, rT3/T3 oranı fulminan hepatiti düzelen hastalarda hemen normale gelirken, fulminan hepatit tablosu düzelmeyen hastalarda bu oran düzelmemektedir (76).

Kronik otoimmün hepatit ve Primer Biliyer Siroz (PBS) gibi kronik otoimmün hastalıklardaki tiroid fonksiyon test anormallikleri sirozdan çok akut hepatitle yakın paralellik göstermektedir. Akut hepatite benzer şekilde serum TBG değeri artar, bununla ilişkili olarak TT4 ve TT3 konsantrasyonu artmış olarak izlenir. Siroz ve akut hepatitin tersine, sT4 ve sT3 seviyeleri genelde düşük izlenir (74,77). Çünkü otoimmün etiyojolojiye sahip KC disfonksiyonlarında, otoimmün tiroid hastalığının birlikte görülme insidansı artmıştır ve özellikle ÖHS'u görülmektedir. PBS'li hastaların %34'ünden fazlasında antitiroid mikrozomal antikorlar pozitif, %20'sinde antitiroglobulin antikorlar pozitif izlenir (78). Bu hastalarda ÖHS'unun yanı sıra subklinik hipotiroidi veya aşikar hipotiroidinin eşlik ettiği haşimato tiroiditi sık görülür. PBS ve otoimmün hepatitlerde siroz ve akut hepatitin tersine tiroid fonksiyon testlerindeki anormalite, KC hastalığının ciddiyeti ile ilişkili değildir (73).

Alkolik karaciğer hastalığında bazal TSH düzeyi yükselmesine karşın TRH'ya TSH yanıtı normal bireylerde olduğu gibidir (79).

Tedavi edilmemiş kronik viral hepatitli hastaların yaklaşık %4'ünde tiroid disfonksiyonu görülmektedir. Bunlar hipertiroidi, hipotiroidi, Hashimoto hastalığı ya da artmış anti-tiroid peroksidaz antikoru şeklinde olabilmektedir (80).

Sirozlu hastalarda TSH ve tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler bilinmekle birlikte TSH'nın diurnal değişimi ve klinik durumla ilişkisi konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda tiroid fonksiyonları normal sınırlardaki sirozlu hastalarda TSH'nın diurnal ritmini değerlendirmeyi, TSH'nın diurnal değişiminin hastanın klinik durumu ve metabolik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine 01.08.2012- 31.01.2013 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü karaciğer sirozu tanısı olan 41 hasta alındı. Çalışmadan dışlanma kriterlerini taşıyan 35 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesinde Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 23.07.2012 tarih ve 38 sayılı etik kurul onayı alındı. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan çalışmaya alınmadan önce bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastaların tümü daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almıştı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Karaciğer sirozu hastaları:
 - 18 yaş üstü,
 - KC biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla KC sirozu tanısı almış,
 - Tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH) normal aralıkta olan ve tiroid otoantikörleri negatif hastalar
- Kontrol grubu:
 - 18 yaş üzeri sağlıklı erişkinler

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Hasta ve kontrol grubu için;

- Bilinen tiroid hastalığı veya santral hipotiroidi öyküsü olanlar,
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullananlar (L-Tiroksin, antitiroid ilaçlar, somatostatin, oral kontraseptif, bromokriptin, lityum, perklorat, sülfonamid, glukokortikoid, vs),

- Gebeler,
- Son 3 gün içinde iyotlu kontrast alma öyküsü olanlar,
- Son 7 gün içinde iyot içeren bir medikal ajan kullananlar ve
- Daha önce tiroid cerrahisi geçiren veya radyoaktif iyot tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Protokolü

Tüm karaciğer sirozlu hastaların ve sağlıklı bireylerin tiroid hormonlarının ve TSH' nin diurnal değişimini belirlemek amacıyla günde iki kez sabah 08:00 - 09:00 ve gece 23:00 - 24:00 saatleri arasında venöz kan örnekleri alındı. Serumda sT3, sT4 ve TSH düzeyleri çalışıldı. Hasta grubunun sabah alınan kan örneğinden biyokimyasal parametrelerin yanı sıra INR ve PLT düzeyleri de çalışıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun Child-Pugh, MELD ve NaMELD skorları hesaplandı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun tiroid gland volümü ultrasonografi ile ölçülerek hesaplandı.

Ölçümler Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya ve hormon laboratuvarında yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) paket programı ile yapıldı. Sirozlu hastalar ve kontrol grubunun ortalaması ve iki grup arasındaki yaş, cinsiyet, sabah TSH, sabah sT3, sabah sT4, gece TSH, gece sT3, gece sT4, gece-gündüz TSH farkı (Δ TSH) “Bağımsız örnekler t testi” ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar için Pearson ve Spermankorelasyon analizleri kullanıldı. Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve analiz ile Δ TSH'nin kesim noktası bu parametrenin sirozlu hastalarda diurnal TSH değişiminin tanısal değerini belirlemek için hesaplandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen, klinik, ultrasonografik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucu herhangi bir tiroid hastalığı saptanmamış 41 hasta ve bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, klinik, ultrasonografik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucu herhangi bir tiroid hastalığı saptanmamış 35 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta grubunun 25'i (%61) erkek, 16'sı (%39) kadın olup yaş ortalaması 59.00 ± 13.20 yıl idi. Hastalık süresi ortanca değeri ve standart hata 3.0 ± 3.97 ay (1-144 ay) olarak belirlendi. Karaciğer sirozlu hastalarda siroz nedenleri 15 hastada HBV (%36.6), 4 hastada HCV (%9.8), 2 hastada otoimmün hepatit (%4.9), 1 hastada alkol (%2.4) ve 19 hastada kriptojenik (%46.3) idi. Siroz şiddeti Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru ile değerlendirildi. Buna göre hastaların 10'u (%24.4) Child-A, 13'ü (%31.7) Child-B, 18'i (%43.9) Child-C evresindeydi. MELD skoru ortalaması 12.75 ± 4.60 , Na ile hesaplanmış MELD skoru ortalaması ise 15.92 ± 6.29 olarak bulundu.

Kontrol grubunun 17'si (%49) kadın, 18'i (%51) erkek olup yaş ortalaması 31.85 ± 6.49 yıl idi. Kontrol ve hasta gruplarına ait demografik veriler Tablo 8 ve 9'da sunulmaktadır.

Hasta grubunun biyokimyasal parametreleri, PLT düzeyi ve INR düzeyi ortalamaları ise Tablo 10'da izlenmektedir.

Tablo 8. Kontrol grubuna ait demografik veriler

Parametreler	
Olgu sayısı	35
Erkek	18
Kadın	17
Yaş (yıl)	31.85 ± 6.49

Tablo 9. Hasta grubuna ait demografik veriler

Parametreler	
Hasta sayısı	41
Erkek	25
Kadın	16
Yaş (yıl)	59.0 ± 13.20
Hastalık süresi (ay)	3.0 ± 3.97 (ortanca)
Siroz etiyojisi	
HBV	15 (%36.6)
HCV	4 (%9.8)
Otoimmün hepatit	2 (%4.9)
Alkol	1 (%2.4)
Kriptojenik	19 (%46.3)
Child-Pugh Skoru	A=10 (%24.4)
	B=13 (%31.7)
	C=18 (%43.9)
MELD	12.75 ± 4.60
NaMELD	15.92 ± 6.29

Tablo 10. Hasta grubunun biyokimyasal parametreleri, PLT düzeyi ve INR düzeyi ortalamaları

Parametreler	Ortalama Değer
ALT (0-41 U/L)	37.29 ± 29.90
AST (0-40 U/L)	56.58 ± 41.52
ALP (40-130 U/L)	127.83 ± 90.61
Total Biluribin (>1.4 mg/dl)	2.72 ± 3.52
Direk Biluribin (>0.2 mg/dl)	1.77 ± 3.29
Total Protein (6.4-8.3 gr/dl)	6.79 ± 1.02
Albumin (3.5-5.2 gr/dl)	3.03 ± 0.78
Na (136-145 mmol/L)	135.12 ± 5.84
K (3.5-5.1 mmol/L)	4.22 ± 0.74
Kreatinin (0.7-1.2 mg/dl)	1.05 ± 0.45
PLT (150-450 K/uL)	124.49 ± 70.85
INR (International Normalized Ratio)	1.28 ± 0.27

Hasta ve kontrol grubunun 08.00 ve 24.00 saatlerinde bakılan sT3, sT4, TSH değerlerinin ortalamaları, TSH'nin diurnal değişimini gösteren Δ TSH düzeyi ortalaması (Gece TSH - Sabah TSH) ve parametrelerin karşılaştırmalı verileri Tablo 11'de izlenmektedir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun 08.00 ve 23.00 saatlerinde bakılan sT3, sT4, TSH, Δ TSH düzeyi ortalamaları ve parametrelerin karşılaştırmalı verileri

Parametreler ve Normal değerler	Hasta N=41	Kontrol N=35	p
Sabah sT3 (1.8- 4,6 pg/mL)	2.32±0.67	3.05±0.59	<0.001
Sabah sT4 (0.9- 1.7 ng/dL)	1.27±0.28	0.77±0.10	<0.001
Sabah TSH (0.4- 4.2 uIU/mL)	2.06±1.37	1.41±0.82	0.017
Gece sT3	2.25±0.67	3.21±0.61	<0.001
Gece sT4	1.24±0.27	0.87±0.13	<0.001
Gece TSH	2.02±1.31	3.01±1.57	0.004
Δ TSH (Gece - Sabah)	-0.04±0.74	1.60±1.14	<0.001

Bu değerlendirmeye göre; hasta grubunda sabah sT3 ve gece sT3 ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, sabah sT4, gece sT4, sabah TSH ve gece TSH ortalamaları ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Gece ve sabah TSH farkı (Δ TSH) değerlendirildiğinde kontrol grubunda izlenen fark hasta grubuna göre daha yüksekti. KC sirozlu hastaların ve kontrol grubunun Δ TSH ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0.001$).

Hasta grubunun tiroid fonksiyon testleri ile biyokimyasal parametreler, PLT sayısı ve INR düzeyleri ilişkisi değerlendirildi. Tiroid fonksiyonları ile biyokimyasal parametrelerden sadece serum Na düzeyinin ilişkili olduğu saptandı (diğer tüm biyokimyasal parametreler, PLT sayısı ve INR değerleri için $p > 0.05$ idi).

Sirozlu hastalarda tiroid fonksiyonları ile yakın ilişkili bir parametre olarak Na değerlerinin serum sT3, sT4, sabah ve gece TSH ve Δ TSH ile korelasyonu

değerlendirildiğinde; Na düzeyi ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($r= 0.479$, $p= 0.001$). Na düzeyi ile sT4 ($r= -0.269$, $p= 0.080$), sabah TSH ($r=-0.050$, $p= 0.755$) ve gece TSH ($r= 0.113$, $p= 0.482$) değerleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Na düzeyi ile Δ TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla beraber p değerinin sınırda olması dikkat çekici idi ($p= 0.064$).

Karaciğer sirozlu hasta grubunda Δ TSH değerinin sT3 ve sT4 ile korelasyonu değerlendirildiğinde; Δ TSH ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($r= 0.343$, $p= 0.002$). Δ TSH ile sT4 düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($r= -0.529$, $p< 0.01$).

Karaciğer sirozlu hastalarda Na düzeyi, Δ TSH, MELD ve NaMELD skorlarının serum sT3, sT4, sabah ve gece TSH ve Δ TSH ile korelasyonları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Sirozlu hastalarda Na düzeyi, Δ TSH, MELD ve NaMELD skorlarının serum sT3, sT4, sabah ve gece TSH ve Δ TSH ile korelasyonu

		sT3	sT4	Sabah TSH	Gece TSH	Δ TSH
Na	r	0.479	-0.269	-0.050	0.113	0.292
	p	0.001	0.080	0.755	0.482	0.064
Δ TSH	r	0.343	-0.529	-	-	-
	p	0.002	0.000	-	-	-
MELD	r	-0.529	0.187	-0.103	-0.186	-0.138
	p	0.000	0.241	0.521	0.245	0.390
NaMELD	r	-0.529	0.261	-0.038	-0.151	-0.197
	p	0.000	0.990	0.815	0.347	0.218

Tiroid fonksiyonları ve TSH’nın diurnal değişimi hasta grubu Child sınıflamasına göre gruplandırılarak tekrar değerlendirildi. Buna göre; sabah sT3 ortalaması arasındaki farklılık Child A-B ($p=0.025$) ve A-C ($p=0.006$) grupları arasında anlamlı iken, Child B-C ($p=0.181$) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sabah sT4 ortalaması arasındaki fark Child A-C ($p=0.012$) grupları arasında anlamlı bulundu. Child A-B ($p=0.071$) ve B-C ($p=0.141$) grupları arasındaki fark ise

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sabah TSH ortalaması değerlendirildiğinde tüm gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.05$).

Gece sT3 ortalamaları karşılaştırıldığında tüm gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.05$). Gece sT4 ortalaması değerlendirildiğinde Child A-B ($p=0.032$) grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı iken, child B-C ($p=0.353$) ve child A-C ($p=0.240$) grupları arasındaki farklar anlamlı değildi ($p > 0.05$). Gece TSH ortalamaları karşılaştırıldığında da tüm gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.05$). Hasta grubunda gece-sabah TSH farkı (Δ TSH) ortalaması tüm alt gruplar arasında benzer bulundu (tüm karşılaştırmalar için; $p > 0.05$).

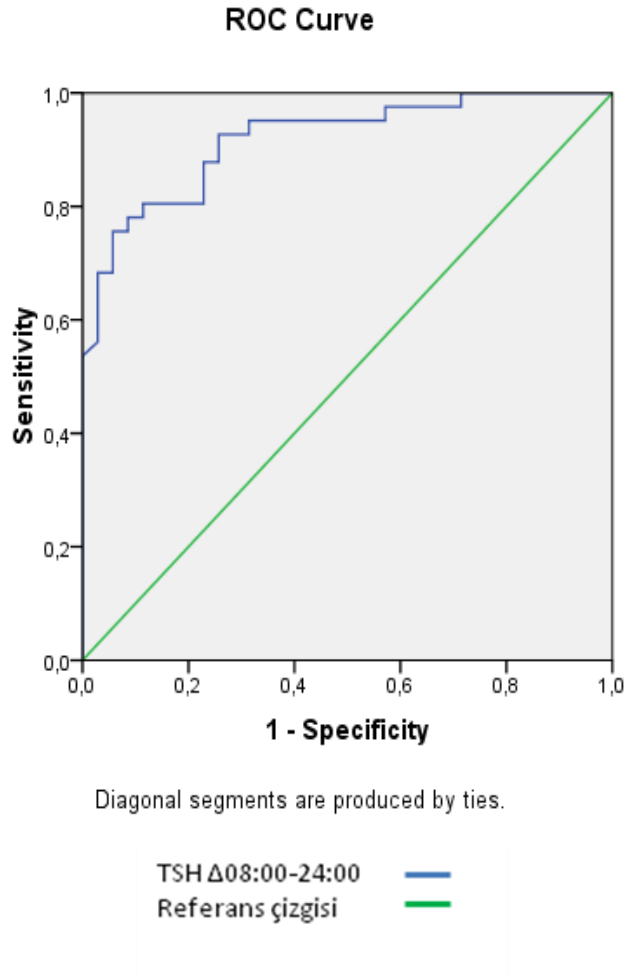
Alt gruplarda serum Na ortalamaları Child A grubunda 140.60 ± 1.57 mmol/L, Child B grubunda 136.15 ± 4.48 mmol/L ve Child C grubunda 131.33 ± 5.58 mmol/L idi. Serum Na düzeyi ortalamaları karşılaştırıldığında Child A-B ($p=0.007$), Child B-C ($p=0.016$) ve Child A-C ($p < 0.01$) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Karaciğer sirozlu hastalardaki sabah sT3, sabah sT4, sabah TSH, gece sT3, gece sT4, gece TSH, Δ TSH, serum Na ortalamaları ile bu değerlerinin child A-B, child B-C ve child A-C grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırması tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Child-Pugh sınıflamasına göre alt gruplardaki hastaların tiroid fonksiyon testleri, TSH’nın diurnal değişimi ve grupların karşılaştırılması

	Child A	Child B	Child C	p (A-B)	p (B-C)	p (A-C)
Sabah sT3	2.83±0.56	2.34±0.40	2.03±0.73	0.025	0.181	0.006
Sabah sT4	1.09±0.19	1.24±0.18	1.40±0.32	0.071	0.141	0.012
Sabah TSH	1.79±1.08	2.41±1.59	1.95±1.36	0.303	0.391	0.757
Gece sT3	2.75±0.57	2.34±0.40	1.90±0.71	0.061	0.056	0.004
Gece sT4	1.07±0.16	1.24±0.18	1.33±0.32	0.032	0.353	0.240
Gece TSH	2.03±1.31	2.52±1.50	1.65±1.25	0.395	0.091	0.417
Δ TSH	0.24±0.99	0.10±0.64	-0.30±0.59	0.694	0.081	0.082
Na	140.60±1.57	136.15±4.48	131.33±5.58	0.007	0.016	0.000

Elde edilen veriler ışığında hasta grubunda TSH'nın gün içindeki değişiminden hareketle, Δ TSH'nın diüurnal ritim bozukluğunu saptamada kullanılıp kullanılmayacağını saptamak için bu parametrenin gün içindeki değişimi dikkate alınarak ROC analizi yapıldı ve Youden indeksine göre belirlenen kritik kesim noktası saptandı. Buna göre TSH'nın 24:00-08:00 değerleri arasındaki farkının 0.919'dan düşük olması durumunda diüurnal ritmin bozulduğu kanaatine varılabileceği saptandı ($p < 0.001$).



Şekil 2. TSH'nın 08:00 ve 24:00 değerleri arasındaki farkının ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

KC, T4'ün T3'e deiyodinasyon yolu ile konversiyonunun yapıldığı primer organdır. Ayrıca tiroid hormonlarını taşıyıcı proteinleri olan Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve albumin sentezi KC'de gerçekleşir. Bu nedenle normal KC fonksiyonları tiroid hormonlarının metabolizması için önemlidir. Tiroid hormonlarını etkileyen başlıca KC patolojileri akut hepatit, kronik KC hastalığı ve sirozdur.

Akut hepatitte görülen tiroid fonksiyon testi anormallikleri, diğer KC hastalıkları ve şiddetli KC hastalığındaki tiroid fonksiyon testlerinden farklıdır. Akut faz reaktanı olarak TBG artışı, bu hastalarda artmış serum TT3 ve TT4 ile ilişkilidir. Serbest T4 ve TSH sıklıkla normaldir. Bununla birlikte, rT3'de minimal artış ve sT3'de azalma gözlenebilir (75). T3/rT3 oranının hepatitin ciddiyeti ve fulminan hepatitin prognozunu göstermede önemli olduğu da bildirilmiştir (76).

Kronik otoimmün hepatit ve Primer Biliyer Siroz (PBS) gibi kronik otoimmün hastalıklardaki tiroid fonksiyon test anormallikleri akut hepatitle paralellik göstermektedir. Akut hepatite benzer şekilde serum TBG değeri artar. Bununla ilişkili olarak TT4 ve TT3 konsantrasyonu artmış olarak izlenir. Siroz ve akut hepatitin tersine, sT4 ve sT3 seviyeleri genellikle düşük izlenir (74,77). Bunun nedeni otoimmün etiyojolojiye sahip KC disfonksiyonlarında, otoimmün tiroid hastalığının birlikte görülme insidansındaki artıştır. PBS'li hastaların %34'ünden fazlasında antitiroid mikrozomal antikorların, %20'sinde antitiroglobulin antikorların pozitif olduğu bildirilmiştir (78). Bu hastalarda ötiroid hasta sendromunun yanı sıra sublinik hipotiroidi veya aşık hipotiroidinin eşlik ettiği Hashimoto tiroiditi sıklıkla görülür. PBS ve otoimmün hepatitlerde siroz ve akut hepatitin tersine tiroid fonksiyon testlerindeki anormallikler ve KC hastalığının ciddiyeti ile ilişki bulunmamıştır (73).

Tedavi edilmemiş kronik viral hepatitli hastaların yaklaşık %4'ünde tiroid disfonksiyonu görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar hipertiroidi, hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi ya da anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği şeklinde olabilmektedir (80). Alkolik karaciğer hastalığında ise bazal TSH düzeyi yükselmesine karşın TRH'ya TSH yanıtının normal bireylerdeki gibi olduğu gösterilmiştir (79).

Karaciğer sirozu, karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (2). Sirozda hastalığın şiddetine bağlı olarak en sık görülen tiroid fonksiyon test anormalliği; düşük TT3 ve sT3 ve artmış rT3'tür (71,72). Serum T3/rT3 oranı ile siroz hastalığının şiddeti ise ters orantılıdır. Serum T3 konsantrasyonu ile karaciğer hastalığının şiddeti ile anlamlı negatif bir ilişki olduğu ve progresiv olarak azalan T3 düzeylerinin kötü prognoz işareti olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (81-83). TBG ve albumin sentezinin azalmasına bağlı olarak; sT4 artabilir ve TT4 azalabilir. TSH normal veya azalmış olabilir. Bu hastalarda TRH'ya TSH ve tiroid hormon yanıtı genellikle normaldir (73,74).

TSH pulsatil ve sirkadiyen bir ritme sahiptir. Sağlıklı erişkin erkek ve kadınlarda serum TSH konsantrasyonu uyumadan birkaç saat önce artmaya başlar, 23.00 ile 04.00 saatleri arasında maksimum konsantrasyona ulaşır, sonrasında düşüşe geçer ve gündüz 11.00 civarında en düşük konsantrasyona ulaşır. TSH'nın pulsatil bir salınımı da mevcut olup 24 saatte 8 ile 14 puls gösterir. Puls amplitüdlerindeki artış TSH sekresyonunun nokturnal dalgalanması sonucu artar ve uyku süresince amplitüd giderek düşer. TSH pulsatilitesi ve ritmisitesininin altında yatan santral mekanizmalar ise bilinmemektedir (5).

Sirozlu hastalarda TSH ve tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler bilinmekle birlikte TSH'nın diurnal değişimi ve bu değişimin klinik durumla ilişkisi konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda tiroid fonksiyonları normal sınırlardaki sirozlu hastalarda; 1) TSH'nın diurnal ritmi bozulmuş mudur?, 2) TSH'nın diurnal ritminin bozulması ötiroid hasta sendromunun erken bir bulgusu olabilir mi?, ve 3) sirozda tiroid fonksiyon testlerinde ve Δ TSH'da izlenen değişiklikler klinik durum ve metabolik parametrelerle ilişkili midir? sorularına yanıt aradık.

Çalışmamızda normal aralıkta olmakla beraber sabah ölçülen sT3 değeri ortalaması hasta grubunda ötiroid hasta sendromunu destekler şekilde düşük; sabah ölçülen sT4 değeri ortalaması ise ötiroid hasta sendromunu destekler şekilde yüksek bulundu. Gece ve sabah ölçülen TSH farkı (Δ TSH) değerlendirildiğinde kontrol grubunda izlenen fark hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hasta grubunda gece saatlerinde olması beklenen TSH artışı izlenmiyordu. Bu bulgu sirozlu hastalarda TSH'nın diurnal ritminin bozulduğunu desteklemekte idi. Çalışmaya alınan hastalar

laboratuvar olarak ötiroid olduğu için bulgular aynı zamanda TSH'nın diurnal ritminin bozulmasının ötiroid hasta sendromunun erken bir bulgusu olabileceğini de düşündürdü. Δ TSH değerinin sT3 ve sT4 ile korelasyonu değerlendirildiğinde; Δ TSH ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Δ TSH ile sT4 düzeyi arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. Δ TSH'nın diurnal ritim bozukluğunu belirlemede kullanılıp kullanılmayacağını saptamak için bu parametrenin gün içindeki değişimi dikkate alınarak ROC analizi yapıldı. Buna göre TSH'nın gece ile sabah değerleri arasındaki farkının 0.919'dan düşük olması durumunda sirozlu hastalarda diurnal ritmin bozulduğu kanaatine varılabileceği saptandı ($p < 0.001$).

Sirozlu hastalarda tiroid fonksiyonları ile ilişkili olarak bulunan tek metabolik parametre olarak Na değerlerinin serum sT3, sT4, sabah-gece TSH ve Δ TSH ile korelasyonu değerlendirildiğinde; Na düzeyi ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Na düzeyi ile sT4, sabah ve gece TSH değerleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Na düzeyi ile Δ TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla beraber p değerinin sınırda olması dikkat çekici idi ($p = 0.064$).

Klinik tablonun bir göstergesi olarak MELD ve sodyum değeri de göz önünde tutularak hesaplanan NaMELD skorlarının serum sT3 düzeyleri ile negatif yönde anlamlı ilişkili olduğu izlendi. MELD ve NaMELD skorları sabah ölçülen serum sT4, sabah ve gece ölçülen TSH ve Δ TSH düzeyleri ile ilişkili bulunmadı.

Bu bulgulara göre; sirozlu hastalarda TSH'nın diurnal ritminin bozulduğu ve bu durumun ötiroid hasta sendromunun erken bir bulgusu olabileceği sonucuna vardık. Sirozlu hastalarda görülen sT3 düşüklüğü Child-Pugh sınıflaması, MELD ve NaMELD skorları ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların klinik durumlarının şiddeti ile negatif yönde ilişkili bulundu. Serum sT3 düşüklüğü ile ilişkili bulunan tek metabolik parametre ise serum Na düzeyi idi.

Literatürde nontiroidal hastalıklarda TSH'nın nokturnal artışının azaldığını veya kaybolduğunu gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır. Romijn ve ark çalışmasında 26 nontiroidal hastalığı olan hastanın bulguları 11 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda nontiroidal hastalığı olan hastalarda gecelik TSH yükselmesinin gerçekleşmediği izlenmiş ve bu bulgunun ötiroid hasta sendromunun bir özelliği

olabileceği bildirilmiştir (84). Aynı otörlerin bir başka çalışmasında ise pulsatil ve nokturnal TSH salınımı 21 nontiroidal hastalığı olan hasta ve 16 sağlıklı kontrol olgusunda değerlendirilmiştir. İlk çalışma sonuçları ile benzer olarak nokturnal TSH artışının bu hastalarda gerçekleşmediği bildirilmiş, farklı olarak bu çalışmada nontiroidal hastalığı olan bireylerde gece izlenen TSH puls amplütüdlerinin ve puls frekansının azaldığı da gözlenmiştir (85). İki çalışmanın da ortak sonucu bu hastalarda gelişen hipotalamik disfonksiyon nedeni ile sirkadian TSH değişiminin etkilendiğidir.

Nokturnal TSH artışının hiperkortizolemide, akromegalide, hipertiroidide, primer ve sekonder hipotiroidide, obezitede ve uzamış açlık durumunda azaldığı veya ortadan kalktığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir (86-90). Kötü kontrollü insülin bağımlı veya insülin bağımsız diyabetes mellitusta da gecelik TSH yükselmesinin gerçekleşmediği bildirilmiştir (91). Hipergliseminin düzelmesi ile nokturnal TSH artışı da gerçekleşmektedir.

Literatürde bildiğimiz kadarı ile sirozlu hastalarda TSH'nın diurnal değişiminin değerlendirildiği, bu değişimin klinik ve metabolik parametreler ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde TSH'nın değişim düzeyine bakılarak diurnal ritmin bozulduğu kanaatine varılabilecek bir kesim noktasının (cut-off değeri) belirlendiği bir çalışma da bulunmamaktadır.

Çalışmamızda sirozlu hastalarda saptadığımız tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur (71-74,81-83).

Çalışmamız MELD ve NaMELD skorları ile tiroid hormon düzeyleri, TSH ve Δ TSH düzeyleri arasındaki ilişkinin de incelendiği ilk çalışma olma özelliği de taşımaktadır. Literatürde sirozlu hastalarda MELD skoru ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Tas ve ark'nın kısa süre önce yayınlanan çalışmalarında yoğun bakımda izlenen sirozlu hastalarda APACHE II, MELD, CTP ve SOFA skorları ile tiroid hormon düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada serum sT3 ve sT4 düzeylerindeki düşüklüğün yoğun bakım şartlarında izlenen sirozlu hastalarda mortaliteyi belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (92).

Çalışmamızı sınırlayıcı faktörler hastalarda siroz etiyojisinin farklı olması, etiyojije göre alt gruplarda TSH'nın diurnal değişiminin değerlendirilememesi, hasta

ve kontrol grubunda rT3 ve T3/rT3 oranının değerlendirilmemesi ve hormon tetkiklerinin belirtilen saatler içinde alınan tek örnekten çalışılması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak bilinen tiroid hastalığı olmayan ve tiroid fonksiyonları normal aralıkta seyreden sirozlu hastalarda nokturnal TSH artışı gerçekleşmemektedir. Bu durum bozulmuş tiroid fonksiyonlarının ve ötiroid hasta sendromunun erken bir bulgusu olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S ve ark. Kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımı. Tr. J Gastroenteroloji 1997; 8 (suppl): 9.
2. Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. J Gastroenterology and Hepatology 2004; 19: 369-371.
3. Memik F., Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49: 626-653.
4. Özdemir S. Thyroid and liver. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 206-212.
5. Bechrends J, Prank K, Dogu E, Brabant G. Central nervous system control of thyrotropin secretion during sleep and wakefulness. Horm Res 1998; 49: 173-178.
6. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549–558.
7. Raymond T. Chung, Daniel V. Podolsky. Cirrhosis and it's complications. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-1859.
8. Sherlock S. Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365–380.
9. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-50.
10. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3: 6-18.
11. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J Hepatology 1997; 27: 1120–32.
12. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995; 345: 293–5.

13. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-361.
14. Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenteroloji* 1986; 21: 163-168.
15. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatology* 1997; 27: 979-85.
16. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12: 592-8.
17. Fattovich G, Giustina G; Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-72
18. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.
19. Eun SH, Kim YS, et al. Clinical usefulness of deltaMELD to predict the survival of patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatology* 2006; 12: 530-8.
20. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91.
21. Schepke M, Roth F, Fimmers R et al. Comparison of MELD, Child Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1167.

22. Gianini E, Botta F, Testa R. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: One more positive answer. *Gastroenterology* 2003; 125: 993.
23. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1395.
24. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242: 724-31
25. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006; 130:1652–1660.
26. Ruf AE, Kremers W, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplantation*. 2005; 11:336–343.
27. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008; 48:1002–1010.
28. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1279–1290.
29. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008; 359:1018–1026.
30. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007; 56:1283–1290.
31. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, et al. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: Which is the winner? *Liver Transpl*. 2010; 16:964–973.

32. Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology*. 2009.
33. Fowler C. Management of patients with complications of cirrhosis. *Nurse Pract*. Published ahead of print. 2013 Feb 28.
34. Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80: 1501-1508.
35. Dominique Thabut, Brigitte Bernard-Chabert. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21: 19-29.
36. Thomas R. Riley III, M.D., M.S., And Ahsan M. Bhatti, M.D. Preventive Strategies In Chronic Liver Disease: Part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1735-1740.
37. İsmail FW, Mumtaz K, Shah HA, et al. Predicting In-Hospital Mortality In Patients With Cirrhosis Hospitalized With Gastro-Esophageal Variceal Hemorrhage. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 240-243.
38. Care of patients with ascites. *Care of patients with ascites*. *N Engl J Med* 1994; 330:337.
39. Thomas D. Schiano, MD, Henry C. Bodenheimer, Jr. Complication of Chronic liver disease. *Diagnosis and Treatment In Gastroenteroloji* 2003; 639-663.
40. Gennaro D'Amico¹, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 217-231.
41. Tözün N, Şimsek H, Özkan H, şimşek İ, Gören A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2007.
42. Poh Z, Chang PEJ. A Current Review of the Diagnostic and Treatment Strategies of Hepatic Encephalopathy. *Int J Hepatol*. 2012; 2012: 480309.

43. Detry O, De Roover A, Honoré P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12: 7405–7412.
44. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002; 35: 716–721.
45. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012; 55: 1164–1171.
46. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229-236.
47. Arroyo V, Guevara M, and Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1658–1676.
48. Hand MM, Alexander SR, Harmon WE. Intensive care. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds), *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore 1999, pp 1135-1150.
49. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998; 53: 47-53.
50. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
51. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-107.
52. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236.

53. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227–1232.
54. Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy clinical features, and outcome in a tertiary care centre. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2046-2050.
55. Pere Ginès, Mónica Guevara, Vicente Arroyo, Juan Rodés. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827.
56. Horoz M, Sağlıker Y. Tiroid bezi hastalıkları. In: Sağlıker Y (Ed). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Cilt 2*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 2060-84.
57. Molvalılar Ő. Tiroid hastalıkları. In: Büyüköztürk K (Ed). *İç Hastalıkları Cilt 1*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 365-82.
58. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115-27.
59. Lee Goldman, Dennis Ausiello. *Cecil Textbook of Medicine* 22. Edition; Bölüm 239: 1391.
60. Sayınalp S. Tiroid hastalıklarına giriş. In: İliin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds). *İç Hastalıkları Cilt 2*. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012; 1967-73.
61. Introduction to endocrinology. In: Guyton AC, Hall JE (Eds). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, 2006; 931-43.
62. Warner MHI, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205:1.
63. Bello G, Ceaichisciuc I, Silva S, Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anestesiol* 2010;76: 919.

64. Hollenberg AN. Regulation of thyrotropin secretion. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text*. Ninth edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 197-213.
65. Sheridan P. Thyroid hormones and the liver. *Clin Gastroenterol* 1983; 12: 797-818.
66. Pauletzki J, Stellaard F, Paumgartner G. Bile acid metabolism in human hyperthyroidism. *Hepatology* 1989;9: 852-5.
67. Iossa S, Liverini G, Barletta A. Relationship between the resting metabolic rate and hepatic metabolism in rats: effect of hyperthyroidism and fasting for 24 hours. *J Endocrinol* 1992; 135: 45-51.
68. Magnusson I, Wennlund A, Chandramouli V, et al. Fructose-6-phosphate cycling and the pentose cycle in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 461-6.
69. Gebhard RL, Stone BG, Andreini JP, Duane WC, Evans CD, Prigge W. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. I. The isolated-perfused liver model. *J Lipid Res* 1992; 33: 1459-66.
70. Sellin JH, Vasilopoulou-Sellin R. The gastrointestinal tract and liver in hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RD. eds. *Werner&Ingbar's the Thyroid: A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 795-99.
71. Guven K, Keletimur F, Yucesoy M. Thyroid function tests in non-alcoholic cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Med* 1993; 2: 83-5.
72. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002; 95: 559-69.
73. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.

74. Borzio M, Caldara R, Borzio F, et al. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983; 24: 631–6.
75. Gardner DF, Carithers RL, Galen EA, et al. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B infection. *Ann Intern Med* 1982; 96: 450–2.
76. Kano T, Kojima T, Takahashi T, et al. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22: 344–53.
77. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 1978;299:510–5.
78. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, et al. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983;28: 971–5.
79. Schlienger JL. Thyroid status in fifty patients with alcoholic cirrhosis. *Z Gastroenterol* 1979; 17: 452-61.
80. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, Hadziyannis S. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-10.
81. Hepner GW, Chopra IJ. Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1117–20.
82. Walfish PG, Orrego H, Israel Y, Blake J, Kalant H. Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices of alcoholic liver disease. *Ann Intern Med* 1979;91:13–6.
83. Klachko DM, Johnson ER. The liver and circulating thyroid hormones. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 465–71.

84. Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Jan; 70: 35-42.
85. Adriaanse R, Romijn JA, Brabant G, Endert E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Nov; 77: 1313-7.
86. Bartalena L, Martino E, Petrini L, Velluzzi F, Loviselli A, Grasso L, Mammoli C, Pinchera A. The nocturnal serum thyrotropin surge is abolished in patients with adrenocorticotropin (ACTH)-dependent or ACTH-independent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jun; 72: 1195-9.
87. Caron PJ, Nieman LK, Rose SR, Nisula BC. Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 May; 62: 960-4.
88. Samuels MH, Lillehei K, Kleinschmidt-Demasters BK, Stears J, Ridgway EC. Patterns of pulsatile pituitary glycoprotein secretion in central hypothyroidism and hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb; 70: 391-5.
89. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H 2005 Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6185–6191.
90. Samuels MH, McDaniel PA 1997 Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3700–3704.
91. Bartalena L, Cossu E, Grasso L, Velluzzi F, Loviselli A, Cirillo R, Martino E. Relationship between nocturnal serum thyrotropin peak and metabolic control in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Apr; 76: 983-7
92. Tas A, Köklü S, Beyazit Y, Kurt M, Sayilir A, Yeşil Y and Çelik H. Thyroid Hormone Levels Predict Mortality in Intensive Care Patients With Cirrhosis.

7. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Batman'da doğdum. 1997 yılında girdiğim Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesini 2003 yılında bitirdim. 2003-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Ana Bilim Dalında Dahiliye Asistanı olarak çalıştım. ÖSYM tarafından yapılan Yan Dal Uzmanlık sınavında kazandığım Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde halen yan dal asistanı olarak çalışmaktayım.

Dr. Roni ATALAY