



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖLGEMİZDEKİ KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN ETYOLOJİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NUR KARAKÜTÜK

DANIŞMAN

Prof. Dr. M.Hadi Yaşa

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖLGEMİZDEKİ KARACİĞER SİROZU TANILI
HASTALARIN ETYOLOJİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. NUR KARAKÜTÜK

DANIŞMAN
Prof. Dr. M.Hadi Yaşa

AYDIN-2015

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, her aşamada yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Hadi YAŞA' ya, ayrıca İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri bulunan değerli ve saygıdeğer hocalarımdan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU olmak üzere, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. Gürhan KADIKÖYLÜ, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Vahit YÜKSELEN, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Yard. Doç. Dr. Mediha AYHAN, Yard. Doç. Dr. Adil ÇOŞKUN, Yard. Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Yard. Doç. Dr. Hilal Bektaş UYSAL, Yard. Doç. Dr. Hakan AKDAM'a,

Her zaman yanımda, bana her konuda destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama, kardeşim Nil KARAKÜTÜK'e ve Ali YÜZTAŞ'a teşekkür ederim.

Dr. Nur KARAKÜTÜK

Aydın, 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Sınıflama.....	2
2.1.1 Morfolojik.....	2
2.2 Patogenez.....	3
2.3 Klinik Bulgular.....	4
2.3.1 Semptomlar.....	5
2.3.2 Fizik Bulgular.....	6
2.4 Tanı.....	7
2.4.1 Laboratuvar Bulgular.....	8
2.4.2 Assit Değerlendirmesi.....	9
2.4.3 Görüntüleme Yöntemleri.....	9
2.4.4 Karaciğer Biyopsisi.....	10
2.5 Prognoz.....	10
2.6 Komplikasyonlar.....	11
2.6.1 Portal Hipertansiyon.....	11
2.6.2 Hepatorenal Sendrom.....	17
2.6.3 Hepatopulmoner Sendrom.....	18
2.6.4 Hepatik Ensefalopati.....	18
2.6.5 Koagulopati.....	20
2.6.6 Hematolojik Bozukluklar.....	20
2.7 Etyolojik Faktörler	20
2.7.1 Kronik Viral Hepatit B ve C.....	20
2.7.2 Otoimmün Hepatit.....	21
2.7.3 Alkolik Siroz.....	21

2.7.4 Non-Alkolik Steatohepatit.....	21
2.7.5 Primer Biliyer Siroz.....	22
2.7.6 Hemokromatozis.....	22
2.7.7 Wilson Hatalığı.....	23
2.7.8 Budd-Chiari Sendromu.....	23
2.7.9 Kriptojenik.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1.1 İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. ÖZET.....	34
7.İNGİLİZCE ÖZET.....	35

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I: Karaciğer sirozu sunuflaması.....	2
Tablo II: Karaciğer sirozu etyolojik sınıflandırma.....	3
Tablo III: Karaciğer Sirozunda Klinik Bulgular.....	4
Tablo IV: Transüda ve eksüda assitin özellikleri.....	8
Tablo V: Fibrozis skrolama.....	10
Tablo VI: Modifiye Child-Pugh Skrolaması.....	10
Tablo VII: Siroz Komplikasyonları.....	11
Tablo VIII: Portal Hipertansiyon Sınıflaması.....	12
Tablo IX: Özofagus Varislerinin Derecelendirilmesi.....	13
Tablo X: Özofagus Varis Kanamalarında Primer, Sekonder Proflaksi ve Tedavide İzlenecek yol.....	15
Tablo XI: Assit Nedenleri.....	16
Tablo XII: Assit Derecelendirmesi ve Önerilen Tedavi.....	16
Tablo XIII: Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri.....	18
Tablo XIV: Hepatik Ensefalopatiyi Presipite Eden Faktörler.....	19
Tablo XV: Siroz Hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	24
Tablo XVI: Siroz Tanısı Alan Hastaların Aile Öyküsü.....	25
Tablo XVII: Siroz hastalarının Child-Pugh skrolamasına göre sınıflandırılması.....	25
Tablo XVIII: Siroz Hastalarında Etyolojik Faktörler.....	26
Tablo XIX: Siroz Hastalarında Görülen Komplikasyon Oranları ve Yıllar İçindeki Değişimi.....	28

Tablo XX: 2000-2014 Yılları Arasında Tanı Alan Siroz Hastalarında Görülen Komplikasyon Oranları.....	29
Grafik I : 2000-2007 Yılları Arasında Siroz Tanısı Alan Hastaların Etyolojik Özellikleri....	27
Grafik II: 2008-2014 Yılları Arasında Siroz Tanısı Alan Hastaların Etyolojik Özellikleri...	27

KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartam Transaminaz

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gamaglutamil Trasferaz

ANA: Antinükler Antikor

AMA: Antimitokondriyal Antikor

ASMA: Anti Düz Kas Antikoru

HSC: Hepatik Stellat Hücre

PBS: Primer Biliyer Siroz

OİH: Otoimmün Hepatit

HRS: Hepatorenal Sendrom

UDKA: Ursodeoksikolik Asit

ESM: Ekstrasellüler Matriks

AFP: Alfa Fetoprotein

HCC: Hepatosellüler Karsinom

PTZ: Protrombin Zamanı

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

SAAG: Serum-Assit Albümin Gradiyenti

GABA: Gama Amino Bütirik Ssit

NASH: Non Alkolik Steatohepatit

FFA: Serbest Yağ Asitleri

HH: Hereditee Hemokromatozis

ADH: Alkol Dehidrogenaz

MEOS: Mikrozomal Etanol Okside Edici Sistem

BCS: Budd- Chiari Sendromu

HLA: Human Lökosit Antijen

TİPSS: Transjuguler İntrahepatik Porto-Sistemik Şant

DM: Diabetes mellitus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz, karaciğer parankiminin inflamasyon ve nekrozu sonucunda, rejenereatif nodül oluşumu, yaygın fibrozis ve parankim içinde oluşan fibröz bantlar ile karakterize kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Fibrozis, nodülasyon ve lobül harabiyeti sonucu hepatosellüler kitlerde azalma, dolayısıyla da fonksiyonda azalma ve kan akımında değişiklik oluşur (1). Sirozun klinik görünümü patolojik değişikliklerin bir sonucudur ve karaciğer hastalığının şiddetini yansıtır. Genellikle köprüleşme fibroziyle birlikte nodüleriteyi içeren ileri fibrozis evre 3, siroz ise evre 4 olarak tanımlanır (1).

Siroz gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Avrupa’da ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alır (2). Amerika Birleşik Devletlerinde ortalama 5,5 milyon siroz hastası mevcuttur ve ölüm nedenleri arasında yedinci sırada yer alır (3). Siroz evresine göre 1 yıllık mortalite oranı %1 ile %57 arasında değişmektedir.

Siroz toksik, enfeskiyöz, otoimmün, vasküler veya kalıtsal metabolik bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkabilir (4). Etiyolojide viral hepatitler, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, sağ kalp yetmezliği, vasküler oklüzyon, alkol, metabolik hastalıklar, non-alkolik steatohepatit, herediter hemokromatozis, Wilson hastalığı, kolestaz gibi faktörler rol oynar (5). Japonya’da 2009 yılında yapılan bir çalışmada % 60,9 oranında kronik hepatit C, % 13,9 oranında kronik hepatit B, %13,6 oranında alkol , %2,4 oranında primer biliyer siroz etyolojik faktör olarak saptanmıştır (6). Brezilya’da 1993-2011 yılları arasında siroz tanısı almış vakalarda kronik alkolizm %39,7 oranı ile en sık görülürken, bunu kronik HCV %14,5, kronik HBV %13,1 oranlarıyla izlemiştir (7). Ülkemizde 2003 yılında Ökten ve ark. yaptığı bir çalışmada sirozda etyolojik faktörler sırayla %55,1 viral, % 16,4 kriptojenik, %12,4 alkol, %12,1 diğer nedenler olarak bulunmuştur.

Sirozda en sık görülen ve mortaliteye neden olan komplikasyonlar varis kanaması, asit gelişimi, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati, koagulopati, spontan bakteriyel peritonit, hepatopulmoner sendrom, hepatosellüler karsinom ve hematolojik bozukluklardır.

Bu çalışmada amacımız bölgemizdeki siroz hastalarında etiyolojik faktörleri ve demografik özellikleri belirlemek ve varsa yıllar içerisindeki değişimi ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Siroz, karaciğer parankiminin çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyon ve nekrozu sonucu nodül yaygın fibrozis ve parankimde fibröz bantlar oluşması ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır (8). Sadece bağ dokusu artışı ya da rejenerasyon nodüllerinin varlığı tek başına siroz tanısı için yeterli değildir. Klinikte hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır (9).Portal hipertansiyon dekompanse sirozun önemli bir komplikasyonudur ve asit, özofagus varisleri, splenomegali ve hipersplenizm gelişiminden sorumludur. Hepatosellüler fonksiyon kaybı sarılık, koagülasyonda bozukluk ve hipoalbüminemiye yol açar, (1).

2.1 Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özellikler, fonksiyonel durum, etyolojik faktörler ve klinik evreye göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamada en sık klinik evre ve etyolojik özelliklere göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır.

Tablo I:Karaciğer Sirozu Sınıflaması

Morfolojik	Fonksiyonel	Klinik evre	Etyolojik
• Makronodüler • Mikronodüler • Mikst nodüler	• Aktif • İnaktif	• Kompanse • Dekompanse	• Viral hepatitler • Alkolik • Non–alkolik steatohepatit • Metabolik bozukluklar • Kalp hastalıkları • Biliyer hastalıklar • Kriptojenik • İlaçlar ve toksinler • Hepatik ven obstrüksiyonu

2.1.1 Morfolojik

Siroz makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllere göre makronodüler siroz, mikronodüler siroz ve mikst nodüler siroz olmak üzere üç morfolojik tipe ayrılır (10).

1.Mikronodüler siroz: Boyutu üç mm'ye kadar olan eşit büyüklükteki nodüllerle karakterizedir (11). Alkolik siroz bu gruba girer.

2.Makronodüler siroz: Boyutu üç mm’ nin üstünde, değişik büyüklükteki nodüllerle karakterizedir (11). İrregüler fibröz septalar mevcuttur. Postnekrotik (posthepatik) siroz bu gruba girer.

3.Mikst nodüler siroz: Sirozlu hastaların büyük kısmı bu gruba girer, mikronodüler ve makronodüler siroz özellikleri bir arada görülür.

Tablo II. Karaciğer sirozu etyolojik sınıflandırma

1. Kronik hepatitler Kronik hepatit B, C Otoimmün hepatit	6. Kalp hastalıkları Sağ kalp yetmezliği Perikardiyal hastalıklar
2. Alkolik siroz	7. Biliyer hastalıklar Primer biliyer siroz Sekonder biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit
3. Non-alkolik steatohepatit	
4. Metabolik bozukluklar Hemokromatozis Wilson hastalığı Galaktozemi Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis	8. Kriptojenik 9. Diğer sebepler Sarkoidoz Sifiliz
5. Hepatik ven obstrüksiyonu	

2.2 Patogenez

Hastalığın başlangıcında etyolojik nedene bağlı olarak gelişen bir hepatosellüler hasar ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon söz konusudur. Uzun süren iltihabi infiltrasyon karaciğerde fibroze neden olmakta, gelişen fibrozis karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozmakta ve devam eden bu süreç sonucunda karaciğer sirozu gelişmektedir (12). Siroz geliştiğinde, hepatik parankimde hepatosellüler rejeneratif nodül ve fibröz septalar meydana gelir (13).

Fibrozis aslında karaciğerde ortaya çıkan kronik hasarın yol açtığı zararlı etkileri sınırlamaya çalışan bir doku cevabıdır. Bu amaçla vücut hasarlanmanın olduğu bölgelerde fibriller ekstrasellüler matriksin (ESM) oluşmasını ve birikmesini, böylelikle karaciğer yapısının daha fazla bozulmasını engellemeyi hedefler. Bu dokunun hangi bölgelerde gelişeceği hasarlanmaya neden olan etkene bağlıdır (14). Kronik hepatitlerde portal-santral patern görülürken, kolestatik hastalarda portal-portal alanlarda fibrozis görülmeye başlar (15).

Sağlıklı karaciğerde Disse mesafesinde fibril oluşturma özelliği bulunmayan tip 4 kollajen bulunurken, portal trakt ve büyük damarların çevresinde fibril oluşturma özelliği bulunan tip

1,3,5 ve 11 kollajen bulunur. Fibrozis ilerledikçe Disse mesafesindeki tip 4 kollajenin yerini kontraktıl özeöllüğü bulunan tip 1 kollajen almaya başlar (16). Böylece Disse mesafesinde mikrovilluslarda kayıp ve sinüzoidal yapıda bozulma olur ve sonuçta gerek transport, gerek vasküler yapıda bozulmalar görülmeye başlanır. Bunun yanında proteoglikan yapıda da farklılaşmalar olur. Heparan sülfat içeren proteoglikanların yerini kondroitin sülfat ve dermatan sülfat içeren proteoglikanlar almaya başlar (13, 17). Karaciğerde intrstisyel tip kollajenin artması, ESM komponentinde görülen değişiklikler ve beraberinde devam eden kronik hasar hem hepatik stellat hücrelerin (HSC) uyarılmasına hem de anjiogenik stimulusların ortaya çıkmasına yol açar. HSC aktivasyonu karaciğer fibrozisinin başlaması ve ilerlemesinde son derece önemli bir basamaktır (14) .

Sirozda karaciğerin dolaşımı da bozulmuştur. Portal vendeki akım iki yönlü olabileceği gibi çoğu zaman sürekli retrograddır, yani hepatofugaldır. Hepatik ve portal venlerde tromboz riski ileri derecede artmıştır. Orta ve büyük çaplı hepatik venlerin trombozu geniş parankim hasarına sebep olmaktadır (18) .

2.3 Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Komplikasyonlar gelişene kadar hastalık sıklıkla aseptomatiktir (19). Aseptomatik hastalar tesadüfen karaciğer fonksiyon testleri ya da radyolojik bulgular sonucu ileri değerlendirme yapılması veya karaciğer biyopsisi sonucu siroz tanısı alırlar (19). Hastaların yarısından fazla bir kısmı asit ve sarılık ile karakterize dekompanse evrede tanı alırlar. Karaciğer sirozundaki bulgular karaciğer hücre yetmezliği ve portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir.

Tablo III. Karaciğer Sirozunda Klinik Bulgular

Karaciğer Hücre Yetmezliği Bulguları		Portal Hipertansiyon Bulguları
Sarılık	Çomak Parmak	Splenomegali
Hiperkinetik dolaşım	Dupuytren kontraktürü	Caput medusa
Hepatopulmoner sendrom	Tırnak değişiklikleri	Özefagus varisleri
Hepatorenal sendrom	Kanamaya eğilim	Assit
Ateş ve sepsisemi	Jinekomasti	
Fetor hepaticus	Hipogonadizm	
Spider nevus	Halsizlik	
Palmar eritem		

2.3.1 Semptomlar

1. Halsizlik: Siroz hastalarında yaygın bir semptomdur. Uzun sürelidir, tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri olabilir. Kas kitlesinde kayıp gelişmesi halsizliği daha belirgin hale getirir (3) .

2. Sarılık: Geç dönem dekompanse siroz varlığında görülür. Aktif hepatosellüler hasarı ve prognozun kötü olduğunu gösterir.

3. Ateş ve sepsisemi: Alkolik sirozda %40, postnekrotik sirozda %10 oranında sebebi bilinmeyen ateş görülebilir. Siroz geliştiğinde karaciğerin fonksiyonlarının bozulması sebebi ile enfeksiyonlara yatkınlık oluşur (20). Buna bağlı olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisemi gelişir.

4. İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı arttırabilir. İştahsızlık bazen kas ve yağ dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir (21).

5. Bulantı ve kusma: Kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkolik siroz hastalarında görülür.

6. Kilo kaybı veya kilo artışı: Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalardaki kilo artışının nedeni ise vücutta sıvı birikimidir.

7. Kas krampları: Kas kramplarının karaciğer sirozunun semptomlarından biri olduğunu ilk kez 1986'da Konikoff ve Theodor göstermişlerdir (22). Sirozda sıklıkla gerçek kas krampları görülür. Gerçek kamplar istirahatte veya geceleri daha sık oluşur, asimetriktir (23).

8. Kaşıntı: Kaşıntı özellikle kolestaz ile karakterize karaciğer hastalıklarının, muhtemelen safra ile atılamayan maddelerin dokularda birikmesi ile oluşur (21). Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Plazma safra asit oranındaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

9. Dispne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozis olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Assite bağlı diafragma hareketlerinde kısıtlanmaya ve plevral sıvıya bağlı dispne oluşabilmektedir (21). Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, portopulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir (24).

10. İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının %70 inde, non-alkolik sirozluların %25'inde impotans görülür. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Alkolik olgularda impotans non-alkoliklere oranla daha şiddetlidir. Kadınlarda disparoni, koitus ve cinsel istekte azalma görülebilir (9).

2.3.2 Fizik Bulgular

Bulgular hepatosellüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak gelişmektedir. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı gelişenler; sarılık, kanama diatezi, hormonal bozukluklar, deri değişiklikleri, protein metabolizma bozuklukları (kas atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem) ve hematolojik bozukluklarıdır. Portal hipertansiyona bağlı gelişen bulgular ise assit, splenomegali, özefagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormallikleridir. Sirozun dekompanse olduğunun en önemli bulgusu assit varlığıdır.

1.Spider anjiom: En sık vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karın bölgesinde nadirdir. 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 ve hatta kaybolabilirler. Östrojen metabolizmasındaki bozukluk sonucunda meydana gelirler (10).

2.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.

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

4.Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desaturasyonuna bağlıdır. Özellikle primer biliyer sirozda, hipoksik olgularda daha belirgindir.

5. Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Alkolik sirozda sıktır.

6.Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orijinli sirozlarda, hemokomatozis ve pofiriya kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo diffüz pigmentasyondan daha sıktır.

7.Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçır. Ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur.

8.Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Hassasiyet de olabilir.

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

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

11. Fetor hepaticus: Yaygın portosistemik şantları olan ilerlemiş karaciğer hastalığı olan kişilerde nefese yayılan hafif şekerimsi bir koku hissedilebilir. Çürük elma kokusuna benzetilir (21).

12. Splenomegali

13: Assit: Hipoalbuminemi ve portal hipertansiyona bağlı olarak dekompanse sirozda görülebilir.

2.4 Tanı

2.4.1 Laboratuvar

Hastalığın evresine, etyolojisine ve sirozun aktif olup olmasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve gamaglutamil transferaz (GGT) normal veya yükselmiş olabilir. Bilirubin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksektir. Bu etyolojiler dışında bilirubin yüksek saptanması sirozun aktif olduğunu gösterir. Sarılıklı olgularda, özellikle konjuge bilirubin olmak üzere , total bilirubin % 2-8 mg arasında artar. AST ve ALT değerleri de aktif sirozda yüksektir. Serum ALP düzeyi genellikle normaldir, hafif yükselmeler görülse bile normalin iki katını geçmez. GGT özellikle alkolik sirozda yükselir (25).

Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren serum albumin düzeyinde düşme, karaciğer dışı retikuloendotelial sistemde (RES) yapılan gama globulin düzeyinde artıştır. Normalde bir olan albumin/globulin oranı sirozda tersine döner. Protein elektroforezinde albumin düşük, gama globulin yüksek bulunur. Poliklonal gamopati görülür. Elektroforezde gamaglobulin artışı kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir bulgudur. Otoimmün hepatitte IgG, Primer biliyer sirozda ise IgM artışı belirgindir (25).

Dekompanse siroz hastalarında elektrolitler mutlaka ölçülmelidir. Hiponatremi, hipokalemi ve böbrek yetmezliği sirozda gözlenen renal hemodinamik değişiklikler ve sodyum-su homeostazındaki değişikliklerin bir komplikasyonudur. Bu denge özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde çok önemlidir. (26)

Sirozlu hastada etyolojide rol oynaması muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B,C ve delta virusuna ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Gerekirse HCV-RNA ve HBV-DNA da bakılmalıdır.

Alfa-fetoprotein (AFP) sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması HCC gelişimi yönünden uyarmalıdır.

Sirozun nadir görülen etyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, seruloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, transferrin, anti nükleer antikor (ANA), antimitokondriyal antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), karaciğer- böbrek mikrozomal enzim antikoruna (Anti LKM1) bakılmalıdır. Serum hyaluronat seviyesinin ölçümü ile siroz varlığını % 90' ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (27) .

Sirozlu hastaların %75'inde anemi görülür. Anemi zaman zaman ortaya çıkan kanamalara, hemolize, folat ve B 12 vitamin eksikliğine bağlı olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte olabilir (25). Portal hipertansiyona bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. Hipersplenizm mevcut anemiyi artırır. Trombositopeni dalak büyüklüğü ile paralellik göstermeyebilir. Karaciğerde sentezlenen ve trombositler için büyüme faktörü olan trombopoetinin yetersiz yapımına bağlı eksiklik olabilir (8). Protrombin zamanı (PTZ) ve protrombin aktivitesindeki değişiklikler karaciğerin sentez fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir. K vitamini verildikten sonra, protrombin zamanının normale dönmemesi, KC'deki hepatoselüler hasarın ağır olduğunu gösterir (28,29)

2.4.2 Assit Değerlendirmesi

Assitin kesin varlığını ve niteliklerini belirlemek için parasentez yapılır. Yeterli bir inceleme için 50-100 ml assit sıvısı yeterlidir. Alınan sıvının niteliklerine göre transüda ya da eksüda assit söz konusu olabilir. Bir assit sıvısına transüda ya da eksüda diyebilmek için sıvının yoğunluk (dansite) , protein miktarı, hücre sayısı ve rivalta reaksiyonu değerlendirilmelidir.

Tablo IV: Transüda ve eksüda assitin özellikleri

	Transüda	Eksüda
Dansite	1.015	1.018>
Protein	<3gr/dl	>3gr/dl
LDH	<200IU/L	>200IU/L
Protein asit/serum oranı	<0.5	>0.5
LDH asit/serum oranı	<0.6	>0.6
Serum albumin-asit albumin	>1.1	<1.1
Hücre sayısı(mm ³)	<300	>500
Rivalta reaksiyonu	negatif	pozitif

2.4.3 Görüntüleme Yöntemleri

1. Ultrasonografi: Siroz tanısında ilk tercih edilen ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Non-invaziv olması, ucuz ve her yerde yapılabilmesi etkinliğini artırır. Ancak yapan kişiye bağlı olması ve bulguların subjektif olması kısıtlayıcı yönüdür. Ultrasonografide (USG) karaciğerin büyüklüğü, kenarları, parankim yapısı, dalak büyüklüğü, kollateral damarların varlığı ve assit vb. siroza bağlı komplikasyonlar değerlendirilir (30). Ultrasonografinin fibrozis tanısındaki doğruluğu Metavir skorlamasına göre F2 fibroziste %73, F3'te %84 bulunmuştur (31). İleri evre fibrozis varlığında USG ile tanı daha kolaydır. Karaciğer normalden küçük veya atrofik, parankim eko yapısı granüler , heterojen, kenarları ileri derecede irregülerdir. Kaudat lobda hipertrofi, safra kesesi duvarında kalınlaşma, düzensizlik görülür.

Doppler USG'de portal ven çapı, volümü, ortalama ve maksimum velocitiesi, akımı değerlendirilir .Normalde sağ hepatik vende akım trifazikken ileri fibroziste bifazik olur (30) .

2. Bilgisayarlı Tomografi: Sirozun erken evresinde karaciğer tomografide normal gözükebilir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte karaciğer parankiminde heterojenite, yüzeyinde nodülerite ve kaudat lobda hipertrofi izlenir. Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitte periportal lenfadenopatiler, karaciğer konturlarında lobulasyon, kaudat lob hipertrofisine bağlı psödotümör görünümü izlenebilir. Mezenterik ödem, portal hipertansif gastropatiye bağlı mide duvarında ödem ileri evre sirozda izlenebilir.

3. Manyetik Rezonans (MR): Sirozdaki görüntüleme başarısı USG ve BT'ye göre sınırlıdır. Kronik hepatitten karaciğer sirozuna geçişte tanı doğruluğu açısından görüntüleme yöntemleri incelendiğinde ; BT %71,9, MR %67,9, USG %66 'dır (32). Sirozda karaciğer morfolojisi, kenarı, yüzeyi ve portal hipertansiyon açısından patolojik görüntüleme kıyaslamasında MR sensitivitesi USG ve BT'ye göre geri planda olmasına rağmen, karaciğerde nodül değerlendirmesinde daha etkindir. Sirozda displastik nodüllerde erken HCC gelişimini en iyi gösteren yöntem MR'dır. Displastik nodüllerden malignite gelişimini gösterebilen en kısa takip süresi 4 aydır (30, 33).

2.4.4. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisinde inflamasyonu gösteren histolojik aktivite ve fibrozis hem tedavi kararında hem de tedaviye yanıtı göstermede önemli parametrelerdir. Ancak invaziv bir işlem olması ve örneklem hataları sebebi ile potansiyel sınırlamalar taşır. Bu nedenle tanı yöntemi olarak altın standart yerine en iyi yöntem terimi kullanılması daha doğru olur (34). İnvaziv bir

yöntem olması sebebi ile komplikasyonlar oluşabilir. En sık görülen komplikasyon biyopsi yerinde ve omuzlarda görülen kısa süreli hafif bir ağrıdır (35). İki büyük çalışmada %0,32 ile %0,35 oranında kanama bildirilmiştir (36). Safra peritoniti ikinci en sık komplikasyondur ve %0,03-%0,22 oranında görülür.

Karaciğer fibrozisi ve inflamasyonunda knodell, ishak ve metovir gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Fibrozisin en ileri aşaması sirozdur. Köprüleşme fibrozisi ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ile siroz tanımlanır.

Tablo V: Fibrozis Skorlama

Geleneksel tanım	Metavir	Knodell	Ishak
Fibroz yok	F0	0	0
Bazı alanlarda portal fibroz	F1	1	1
Çoğu alanlarda portal fibroz	F1	1	2
Az sayıda köprüleşme fibrozu	F2	3	3
Çok sayıda köprüleşme fibrozu	F3	3	4
İnkomplet siroz	F4	4	5
Siroz	F4	4	6

2.5 Prognoz

Prognoz etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7-%10 arasındadır. Kompanse sirozlu hastalarda dekompanzasyon oranı %10 civarındadır. Prognozu değerlendirmekte modifiye Child- Pugh sınıflaması ve MELD skorlama sistemi kullanılmaktadır.

Tablo VI: Modifiye Child-Pugh Skorlaması

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

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

MELD skoru kreatinin, INR ve bilirübin değerleri ile özel bir formüle göre hesaplanır. MELD skoru karaciğer nakli bekleyen hastalarda kullanılır, sonuca göre nakle karar verilir.

2.6 Komplikasyonlar

Tablo VII. Siroz Komplikasyonları

Portal Hipertansiyon	Koagulaopati
Gastroözofageal varisler	Faktör eksikliği
Portal hipertansif gastropati	Fibrinolizis
Splenomegali, hipersplenizm	Trombositopeni
Assit	Kemik hastalıkları
Hepatorenal sendrom	Osteopeni
Tip 1	Osteoporoz
Tip 2	Osteomalazi
Hepatik ensefalopati	Hematolojik Bozukluklar
Hepatopulmoner sendrom	Anemi
Portopulmoner hipertansiyon	Hemoliz
Malnutrisyon	Trombositopeni
	Nötropeni

2.6.1 Portal Hipertansiyon

Portal venöz sistem intestinal kapillerlerden başlar ve diğer uçtaki kapiller sistem olan hepatik sinüzoidlerde sona erer. Portal ven; splenik, superior ve inferior mezenterik venlerin birleşmesi ile oluşur. Superior mezenterik ven tüm ince barsak ve sağ kolonu drene eder. Inferior mezenterik ven ise kolonun geri kalanı ile rektumun drenajını sağlar. Portal venöz sisteme aynı zamanda sol gastrik, gastroepiploik ve pankreatik venler de drene olur. Karaciğer içinde sağ ve sol ana dallara ayrılır, onlar da daha küçük dallara ayrılarak uzanırlar. Umbilikal ven portal venin sol dalına açılır. Portal ven ile gelen kan sinüzoidlerde hepatik arterle gelen kanla karışır. Sinüzoidlere gelen kan buradan hepatik venüllere dökülür, hepatik ven aracılığıyla vena cava inferiora gelir (37).

Portal hipertansiyon hepatik venöz basınç gradiyentinin (HPVG) > 5 mmHg olacak şekilde artmasıdır (1). Portal venöz basınç normalde 5-10 mmHg'dır. Portal ven basıncı intraabdominal basınç, solunum ve santral venöz doluş basıncından etkilenir; dolayısıyla belirli bir aralık içinde devamlı değişkenlik gösterir (37). Portal basınç gradiyenti 12 mmHg veya daha fazla ise porto-sistemik kollateraller geliştirecek derecede bir portal hipertansiyon var demektir (38).

Tablo VIII:Portal Hipertansiyon Sınıflaması

Prehepatik	Hepatik	Posthepatik
• Portal ven trombozu • Splenik ven trombozu • Masif splenomegali	• Presinüzoidal -Şistozomiazis -Konj.hepatik fibroz • Sinüzoidal -Siroz -Alkolik hepatit • Postsinüzoidal -Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon	• Budd-Chiari sendromu • İnferior vena cava webleri • Kardiyak nedenler -Restriktif kardiyomiyopati -Konstrüktif perikardit -Ağır konjestif kalp yetmezliği

Sirozda portal hipertansiyon eş zamanlı görülen iki hemodinamik süreç sonunda oluşur; siroz ve rejeneratif nodüllere bağlı olarak kan akımının karaciğerden geçişine karşı intrahepatik direncin artması ve splanknik vasküler yatakta görülen vazodilatasyona sekonder olarak splanknik kan akımının artması. Portal hipertansiyonun üç primer komplikasyonu kanamalı özefageal varisler, assit ve hipersplenizmdir.

Özofageal varisler: Özofagus varisi sirozda portal hipertansiyon sonucu gelişen önemli bir komplikasyondur. Sirotik hastalarda yaşam boyunca varis oluşma prevalansı yaklaşık %60-70 civarındadır. Kompanse sirozlu hastalarda tanı anında % 50 civarında varis mevcuttur. Varis olmayan yeni tanı konmuş siroz hastalarında yeni varis oluşması 1 yıllık takipte %8-23 oranındadır (39) .

Özofagus varisleri özofagus distalinde gelişirler. Bazı hastalarda mide fundusunda da varisler bulunur. Fundal varislerin tek başına bulunması daha az görülen bir durumdur ve splenik venin proksimal trombozlarını düşündürülebilir. Portal hipertansiyon varis oluşumu dışında gastrointestinal mukozada portal hipertansif gastropatiye neden olabilir (40).

Endoskop ile özofagus ve midede varis olup olmadığı, mide mukozasında portal hipertansif gastropati gelişip gelişmediği ve kanama varsa sebebi rahatlıkla anlaşılabilir.

Tablo IX: Özofagus Varislerinin Derecelendirilmesi

Varis Evresi	Varislerin Niteliği
Grade I	Küçük, düz, hava vermekle kaybolan varisler
Grade II	Büyük, kıvrımlı, lümenin 1/3'ünden daha az yer kaplayan varisler
Grade III	Büyük, kıvrımlı, lümenin 1/3'ünden fazlasını kaplayan varisler

Varis kanamaları üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %10-30'unu oluşturmaktadır (41). Varisleri bulunan siroz hastalarının %30'unda kanama görülebilmektedir. Varis kanaması, diğer gastrointestinal sistem kanama sebeplerine göre daha önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanır. Her bir aktif varis kanama epizodu % 30 ölüm ile sonuçlanır ve ilk kanama epizodundan sonra % 70 tekrar kanama riski vardır (42). Kanama riskini çeşitli faktörler belirler. Bunlar; sirozun şiddeti, hepatik ven wedge basıncının yüksekliği, varislerin boyutu, varislerin yerleşimi, hemosistik noktalar, diffüz eritem, mavimsi renk gibi endoskopik işaretlerdir.

Varis kanamasının tedavisi primer profilaksi, aktif kanamanın tedavisi ve sekonder profilaksiyi içerir. Primer profilaksi henüz varis kanaması oluşmamış varisli bir hastada olası bir varis kanamasının önlenmesi için uygulanan tedavidir. Sekonder profilaksi varis kanaması geçiren bir hastada yeni kanamaların önlenmesi için uygulanan tedavi yöntemidir. Primer profilakside farmakoterapi ve endoskopik varis ligasyonu kullanılmaktadır (39). Farmakolojik tedavideki amaç, portal ven basıncını düşürerek varis gelişimini ve kanama riskini azaltmaktır (43). Bu amaçla non-selektif beta blokerler (propranolon ve nadolol), nitratlar, klonidin, molsidomin, metoklopramid, pentoksifilin, verapamil ve losartan kullanılabilir. Beta-blokerler primer profilakside kullanılan en önemli ilaçlardır (44). Propranolol ve nadolol ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda varisi olan hastaların bir yıllık takiplerinde kanama gelişme olasılığı, plasebo grubuna göre %18-30 daha düşük olduğu, ilk kanama gelişme riskini plasebo grubuna göre %45-50 azalttığı bulunmuştur (45,46)

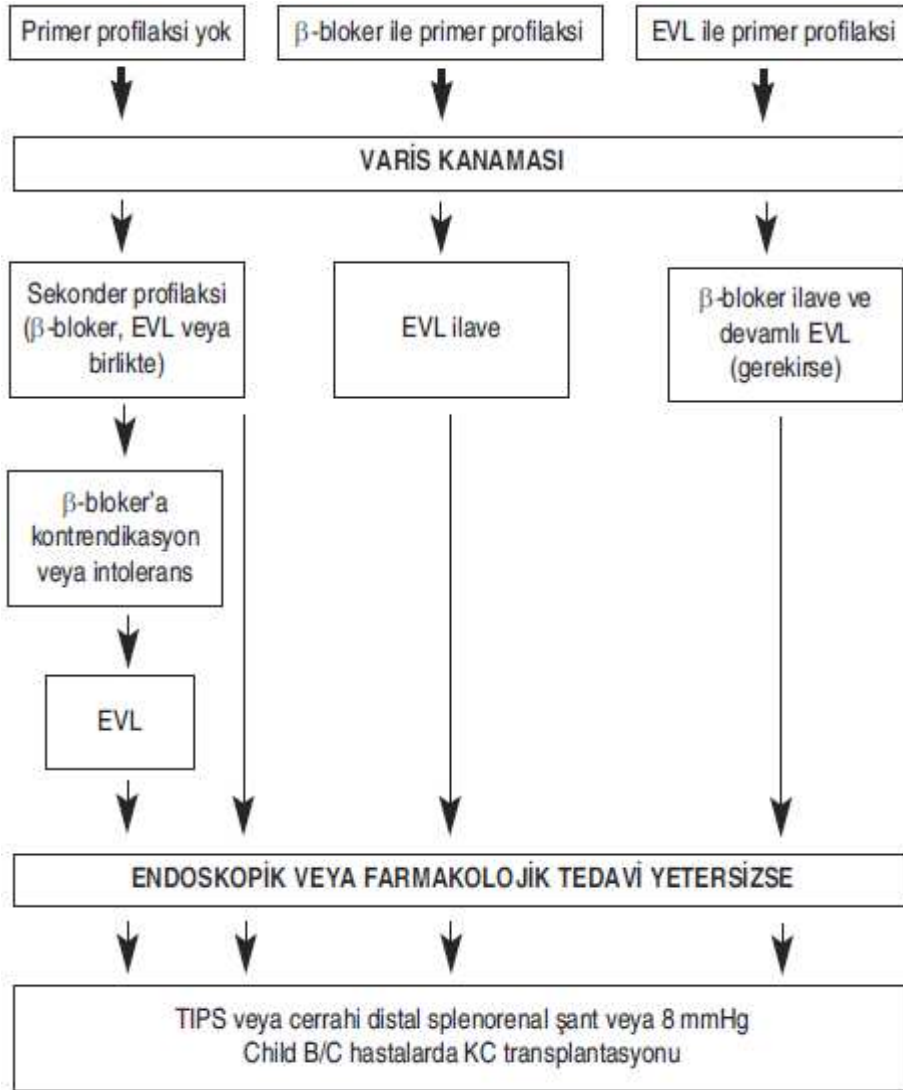
Endoskopik skleroterapi ve varis ligasyonu özofagus varislerini yok etmek için etkili tedavi yöntemleridir. Skleroterapiden daha etkili olması ve daha az komplikasyona neden olması sebebiyle ligasyon yöntemi tercih edilmektedir. Bir çok çalışma primer profilakside skleroterapinin avantajının olmadığını göstermektedir (47).

Özofageal ve gastrik varislerden kaynaklanan kanamalar acil, hayatı tehdit eden durumlardır. İlk olarak, hastanın hemodinamisinin stabilizasyonu sağlanmalıdır. Hemodinamik resusitasyon için volüm replasmanı ve eritroist süspansiyonu verilmelidir. Hemogloblin düzeyi 9-10 g/dl aralığında tutulmalı, trombosit sayısı 50.000 altında ise

replasman yapılmalıdır (44). Portal basıncı yükseltip kanamayı arttıracığından dolayı volüm yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Hospitalize edilen varis kanamalı hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar oldukça sık olduğundan profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Norfloksasin, siprofloksasin ve seftriakson profilaksiste kullanılabilir. Akut kanamaların durdurulması için vazopressin 0.1-0.4 ünite/dakika başlanabilir. Vazopressin splanknik kan akımını ve portal hipertansiyonu azaltır. Vazopressinin ciddi kardiyak, serebral yan etkileri ve tekrar kanama riskini arttırması nedeniyle klinik kullanım alanı sınırlıdır.

Akut kanamaların kontrolünde kullanılan diğer iki farmakolojik ajan somatostatin ve oktreotiddir. Somatostatin 250 mikrogram IV puşe edildikten sonra 250 mikrogram/saat infüzyon şeklinde ; oktreotid ise 25-50 mikrogram/saat IV infüzyon şeklinde kullanılır. Akut varis kanaması bu uygulamalarla durdurulamazsa, balon tamponad, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPSS) ve cerrahi alternatif tedaviler uygulanabilir (48,49).

Tablo X: Özofagus Varis Kanamalarında Primer, Sekonder Profilaksi ve Tedavide İzlenecek yol



Assit: Assit periton boşluğunda sıvı birikmesidir ve dekompanse kronik karaciğer hastalığının sıklıkla ilk bulgusudur (50). Siroz tanısı konduktan sonra 10 yıl içerisinde hastaların yaklaşık % 50 sinden fazlasında assit oluşur. Assitle başvuran hastaların %75'inde sebep sirozken, geri kalan % 25'ini malignite, kalp yetersizliği, pankreatit, tüberküloz ve diğer nedenler oluşturur (51).

Sirozlu hastalarda assit oluşumunda önemli iki faktör; sodyum ve su retansiyonu ve portal hipertansiyondur (52). Portal hipertansiyon hepatik sinüzoidlerde basıncı artırır ve sıvının peritoneal kaviteye transudasyonuna neden olur. Esas olan sinüzoidal hipertansiyondur, presinüzoidal hipertansiyonu olan hastalarda nadiren assit gelişir. Assitli sirozlu hastalarda sistemik vasküler rezistansta ve kan basıncında azalma oluşur, buna bağlı hiperdinamik dolaşım meydana gelir.

Glukogan, vazoaktif intestinal peptid, substance P, prostaglandin ve nitrik oksitin sirozlu hastalarda artması sonucu ilerleyici vazodilatasyon gelişir. Karotid baroreseptörlerdeki basıncın vazodilatasyona bağlı azalması normal perfüzyonu sağlamak için Renin-anjiyotensin-aldosteron ve antidiüretik hormon salınımında artışa yol açar. Sonuçta belirgin su ve tuz tutulumu olur.

Tablo XI: Assit Nedenleri

Portal hipertansiyon • Siroz • Fulminan karaciğer yetmezliği • Restriktif kalp yetmezliği • Budd-Chiari sendromu • Venokluzif hastalık • Portal ven oklüzyonu Malignite Enfeksiyon • Peritoneal tüberküloz • Fitz-Hugh-Curtis sendromu • HIV enfekte hastalarda enfeksiyöz peritonit Renal • Nefrotik sendrom • Diyaliz assiti	Endokrin • Miksödem • Meigs sendromu • Struma ovarii • Ovaryan stimülasyon sendromu Pankreatik assit Biliyer assit Akut karaciğer yetersizliği Kollajen doku hastalığı
--	---

Tablo XII: Assit Derecelendirmesi ve Önerilen Tedavi

Grade	Tanım	Tedavi
Grade 1	USG ile saptanabilen assit	Tedavi yok
Grade 2	Batında simetrik distansiyon olarak saptanan assit	Sodyum alımını kısıtlama ve diüretik
Grade 3	Batında çok belirgin distansiyon	Büyük volümlü paracentez

Assit sınıflamasında en faydalı parametre serum-assit albümin gradiyentidir. SAAG 1,1 g/dl ve daha fazla olması %97 oranında portal hipertansiyona sekonder assit ile uyumludur. Farkın 1.1 g/dl'den az olduğu durumlar malignite, tüberküloz; pankreatit, safra peritonitidir.

Assit tedavisini; yatak istirahati, su ve tuz kısıtlaması, spiranolakton, furosemid, albümin düşük ise albimin replasmanı, medikal tedaviye dirençli assit varlığında parasentez oluşturur. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant altta yatan temel neden portal hipertansiyon olduğu için uygulanabilir.

Refrakter assit: Maksimum dozdaki diüretik tedaviye yanıt vermeyen ya da tedavi edilmiş olsa bile 4 haftadan kısa süre sonra yeniden oluşan assit refrakter assit olarak tanımlanır (53)

Refrakter assit tanı kriterleri:

- Tedavi süresi: En az bir hafta süreyle tuzsuz diyet ve maksimum dozda diüretik (400 mg spiranolakton+160 mg furosemid) tedavi alıyor olması
- Tedaviye yanıt olmaması: 4 günde ortalama kilo kaybı < 0.8 kg olması ve idrar sodyum kaybının az olması
- Başlangıç tedavisinden sonraki 4 hafta içinde 2. veya 3. derece assitin tekrar oluşması
- Diüretiğe bağlı komplikasyonlar:
 - Diüretiğe bağlı ensefalopati gelişmesi
 - Serum kreatinin düzeyinin 2 kat artması ya da 2 mg/dl'nin üzerine çıkması
 - Serum sodyum değerinin 10 mmol/l düşmesi ya da 125 mmol/l'nin altına düşmesi
 - Serum potasyum değerinin 3 mmol/l'den az ya da 6 mmol/l'den fazla olması

Spontan bakteriyel peritonit: Assit sıvısının barsak perforasyonu veya başka bir enfeksiyon odağı olmadan, spontan gelişen, sıklıkla monomikrobiyal enfeksiyonudur. Karaciğer hastalığının ağırlığı, assit sıvısında protein miktarının düşük olması, GİS kanamaları, idrar sondası ve üriner enfeksiyon varlığı spontan bakteriyel peritonit için risk faktörüdür. Klinikte en çok karın ağrısı, ateş yüksekliği, mental durumda bozulma görülür. Tanısal amaçlı mutlaka parasentez yapılmalıdır. Nötrofil sayısının 250/mm³'ten fazla olması temeline dayanır. Kültür sonuçları alınana kadar ampirik tedavi başlanır. Etkenler sıklıkla E.coli, Klebsiella, pnömokoklar, streptokoklar, enterokoklar ve nadiren anaeroblardır. Tedaviye sıklıkla 3. Kuşak sefalosporinlerle başlanır.

2.6.2 Hepatorenal sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS) ileri kronik karaciğer hastalığı olanlarda görülen, renal vazokonstriksiyona bağlı renal kan akımının azalması ile karakterize renal yetmezlik tablosudur. Başlıca hemodinamik değişiklik portal basınç artışına bağlı splanknik vazodilatasyon, perifere ulaşan efektif kan volümünde azalma ve renal perfüzyonun bozulmasıdır (54).

Tablo XIII: Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri

Major kriterler:
1. Serum kreatinin >1.5 mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40 ml/dakika
2. Şok, aktif bakteriyel enfeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımının bulunmaması
3. Diüretiklerin kesilmesi ve plazma volümü artışına (1,5 lt sıvı) rağmen düzelme olmayışı (1.maddedeki kriterlerin kaybolmaması)
4. Proteinüri <500 olması ve ultrasonografide obstruktif üropati veya parankimal böbrek hastalığı bulgusunun görülmemesi
Yardımcı kriterler:
1. İdrar volümü < 500 ml/gün
2. İdrar sodyumu < 10 mEq/l
3. İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi
4. Büyük büyüme sahasında eritrosit sayısı < 50
5. Serum sodyum düzeyi < 130 mEq/l

Tip 1 HRS’de kreatinin klirensinde en az % 50 veya daha fazla azalma vardır, 2 hafta içinde kreatinin klirensi 20 ml/dk’nın altına iner ve kreatini düzeyi 2 kat artmıştır, kreatinin 2,5 mg/dl’nin üzerindedir. Agresif seyirlidir, kötü prognozludur.

Tip 2 HRS’de daha yavaş seyirli renal yetmezlik vardır, aylar içerisinde ortaya çıkar, kreatinin 1,5 mg/dl’nin üzerinde kreatinin klirensi 40 ml/dk’nın altındadır.

Hepatorenal sendrom tedavisinde günümüzde en geçerli yöntem Terlipressin+Albümin infüzyonudur (53).

2.6.3 Hepatopulmoner sendrom

Karaciğer sirozunda primer kalp ve akciğer hastalığı olmaksızın meydana gelen hipoksemi ile karakterize klinik tablodur. Alveolar-arteriyel oksijen farkında artma ve intrapulmoner vasküler dilatasyonun mevcuttur. Hepatopulmoner sendrom tedavisinde medikal yaklaşımın faydası görülmemiştir. Ciddi hipoksisi olanlarda karaciğer transplantasyonu endike olabilir (54) .

2.6.4 Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopati akut veya ileri karaciğer yetmezliğinde görülen beynin reversible nöropsikiyatrik fonksiyon bozukluğudur. Patogenezi net olarak bilinmemektedir. Hepatositlerin yetersizliği ve porto-sistemik şantların rol oynadığı bilinmektedir. Hastaların % 90’ında arteriyel amonyak konsantrasyonunda artış mevcuttur. Santral sinir sisteminde gamaaminobütirik asit (GABA) reseptörleri yolu ile artmış inhibitör nörotransmisyonun, dolaşımdaki aminoasitlerin ve santral nörotransmitterlerin rolü olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Hepatik ensefalopati patogenezindeki metabolik faktörler arasında amonyakın önemli bir rolü olduğu bilinmesine karşın amonyak düzeyi ile klinik tablonun her zaman korele olmaması diğer faktörlerin de patogeneizde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (55,56). Hepatik ensefalopatide hipokampus ve frontal korteksteki nörosteroidler, monoaminler ve opioidler gibi nörotransmitter sistemlerinde değişiklik olduğu gösterilmiştir

(57). Amonyak astrositlerin fonksiyonlarında değişikliğe, astrositlerde şişmeye ve vazodilatasyona yol açar.

Klinik tablo kronik karaciğer hastalığı bulguları ve çeşitli derecede nöropsikiyatrik anormalliklerden oluşan geniş bir spektrumu içerir. Hepatik ensefaopatiyi presipite edici nedenler sorgulanmalıdır.

Tablo XIV: Hepatik Ensefalopatiyi Presipite Eden Faktörler

Hiponatremi	Sedatif ilaç kullanımı
Hipokalemi	Alkolizm
Metabolik asidoz	Enfeksiyon
Gastrointestinal kanama	Konstipasyon
Hipovolemi	Fazla proteinli beslenme
Dehidratasyon	Vasküler oklüzyon
Hipoksi	TİPS
Hipoglisemi	Cerrahi girişim
Yoğun parasentez	
Azotemi	

Hepatik ensefalopati altta yatan karaciğer hastalığına göre Tip A, Tip B, Tip C olmak üzere üç gruba ayrılır (58). Tip A hepatik ensefalopati akut karaciğer yetmezliğine eşlik eder ve kliniğinde beyin ödemi belirgindir, mortalitesi yüksektir. Tip B hepatosellüler hasar olmaksızın portosistemik by-passa bağlı gelişir. Tip C ise siroz ve portosistemik şanta bağlı gelişir.

Tedavi presipite eden faktörlerin ortadan kaldırılması, azotlu maddelerin emiliminin azaltılması, spesifik tedaviyi içerir. Diyetle alınan protein miktarının azaltılması gerekir. Konstipasyonun önlenmesi diyetle alınan proteinin kısıtlanmasından çok daha önemlidir. Bu nedenle günde bir iki kez yumuşak dışkılama sağlayacak dozlarda laktuloz kullanımı önerilir. Spesifik tedavide L-Ornitine-L-Asparajinaz (LOLA), dallanmış zincirli aminoasitler, flumazenil kullanılabilir.

2.6.5 Koagulopati

Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde ve antikoagulan maddelerin klirensinde azalmaya bağlı görülür. Hipersplenizme bağlı trombositopeni gelişmesi, trombosit fonksiyonlarında bozulma olması da koagulopatiye katkıda bulunur.

2.6.6 Hematolojik bozukluklar

Hipersplenizm, hemoliz, demir eksikliği ve malnutrisyona bağlı folat eksikliği gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkan anemiyi de kapsayan çeşitli hematolojik bozuklukları içerir.

2.7. Etyolojik Faktörler

2.7.1 Kronik Viral Hepatit B ve C

Dünyada 350-400 milyon insanda kronik HBV enfeksiyonu mevcuttur (59) . Kronik hepatit B bulunan hastaların yaklaşık %20-40'ında siroz gelişmektedir.

HBV insanlarda enfeksiyona neden olan Hepadna virüs ailesindendir. HBV genomu kısmi olarak çift sarmallıdır. Soluble core proteini (HBeAg), X proteini, yüzey proteini ve DNA polimeraz enzimini kodlar (60). HBV enfeksiyonu subklinik veya asemptomatik, akut kendini sınırlayan hepatit ya da karaciğer nakli gerektiren fulminant hepatit ile sonuçlanabilmektedir. Hepatit B ile karşılaşmış hastaların yaklaşık % 5'inde kronik enfeksiyon gelişir. Kronik HBV enfeksiyonu serumda altı ay HBsAg varlığı ya da hepatit B core antijeni için immunglobulin M antikorları negatif bir kişide HBsAg varlığı ile tanımlanmaktadır.

Kronik hepatit B'li hastalarda; aktif viral replikasyon, karaciğer biyopsisinde önemli derecede inflamasyon ve fibrozis saptanması durumunda tedavi endikasyonu vardır. HBV-DNA düzeyi viral replikasyon ve anti viral tedavinin etkinliğini göstermede kullanılır. Kronik HBV'li hastalarda dolaşımdaki virüs düzeyi ile siroza ilerleyiş arasında doğru orantı vardır (61).

Dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ü Hepatit C ile enfektir. Hepatit C virüsü ile karşılaşan hastaların yaklaşık % 55-80'inde kronik hepatit C gelişirken, bunların %20-30'unda 20 yıl sonra siroz gelişmektedir.

Hepatit C virüsünün altı genotipi ve bunların subtipleri mevcuttur. Genotip 2 ve 3'te tedaviye cevap oranları daha yüksektir. Genotip 1 Türkiye'de en sık görülen ve tedaviye dirençli olan formdur (62). Kronik HCV' de tedavi öncesinde tedaviye yanıtı izlemek için HCV-RNA düzeyi saptanmalı, tedavi süresi ve doz için genotip de belirlenmelidir. Kompanse sirozlu hastalarda medikal tedavi önerilir. Ancak dekompanse sirozu olanlarda ilaçların şiddetli yan etkiler sebebi ile karaciğer nakli tedavi seçeneğidir.

2.7.2 Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit (OİH), genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, inflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Daha çok kadınlarda görülür. İmmun serolojik göstergelere göre üç tipi mevcuttur, %85 oranında tip 1 OİH görülür (63). Tip 1 OİH genç kadınlarda oluşan, belirgin hipergamaglobulinemi, lupoid özellikler, dolaşımda ANA, HLA-DR3 ya da HLA-DR4 ile birlikte bulunur. Tip 2 OİH anti LKM-1 ile birlikte. Tip 3 OİH solubl karaciğer antijenine

karşı antior (anti SLA) pozitifliği ile birlikte. Bu grupta karaciğer-pankreas proteinine karşı gelişen antikor (anti-LP) pozitifliği de saptanır. Otoimmün hepatit tedavisinde immunsupresif ajanlar kullanılır. İlk tedavi seçeneklerini kortikosteroidler (prednisolon, budesonid), azatioprin, 6-merkaptopürin oluşturur. Bu rejime cevap alınamazsa siklosporin ve takrolimus gibi daha güçlü ajanlara geçilir (64).

2.7.3 Alkolik siroz

Kronik olarak aşırı alkol kullanımı alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik hepatit ve alkolik sirozu içeren birkaç farklı tipte karaciğer hastalığına neden olabilir (1). Alkolün karaciğerdeki metabolizmasında üç enzim rol oynar. Bunlar sitozolik alkol dehidrogenaz (ADH), mikrozomal okside edici sistem (MEOS), ve peroksizomal katalazdır. Etanol oksidasyonu ADH aracılığı ile oluşur ve yüksek reaktif bir molekül olan asetaldehit oluşur. Asetaldehit aracılı hepatosit hasarıyla birlikte belirli reaktif oksijen türleri de Kupffer hücresi aktivasyonuna neden olabilir. Sonuç olarak stellat hücrelerin aktivasyonunu başlatan ve sürmesini sağlayan profibrojenik sitokinler salınarak aşırı miktarda kollajen ve ekstrasellüler matriks oluşumuna yol açar. Bağ dokusu hem periportal hem de perisantral zonlarda gözlenir ve sonunda portal triadla santral venleri bağlayarak rejeneratif nodülleri oluşturur.

Alkolik karaciğer hastalığının tanısı için kullanılan alkolün miktarı ve süresine ilişkin doğru öykü gerekir. Alkolden kaçınma tedavinin temelini oluşturur.

2.7.4 Non-Alkolik Steatohepatit (NASH)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının olduğu bir karaciğer hastalığıdır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu hastalığı tanımlar. Karaciğer yağlanması rol alan pek çok etken vardır. Ancak hepatositlerde trigliserit birikimi ve karaciğer parankiminde inflamasyon arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Karaciğerde yağ birikimi dört mekanizma ile olur. Bunlar; karaciğere gelen serbest yağ asidinin (FFA) artması, karaciğerde serbest yağ asitlerinin yapımında artış, yağ asitlerinin alfa oksidasyonunda azalma, VLDL yapımı ve sekresyonunda azalmadır (65,66).

Kriptojenik siroz olgularının yaklaşık % 70'inin nedeninin NASH olduğu bildirilmektedir (65). Biyopsi ile kanıtlanmış NASH olgularının siroza ilerlemiş olanlarının takip-kontrol biyopsilerinde steatohepatit için diagnostik histolojik özelliklerin kaybolabileceği bildirilmiştir (67). Non-alkolik steatohepatit tedavisi risk faktörlerinden korunma ve potansiyel etkili ilaçları içerir. Risk faktörlerinden korunma kilo kaybı, diabetes mellitus tedavisi, hipertrigliserideminin kontrolünü içerir. Potansiyel etkili ilaçlar ise ursodeoksikolik asit (UDKA), vitamin E, N-asetil-sisteini içerir.

2.7.5 Primer Biliyer Siroz

Primer biliyer siroz (PBS) küçük ve orta çaplı intrahepatik safra yollarının kronik , yavaş ilerleyici, süpüratif olmayan, destrüktif inflamasyonu ile karakterli kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (68). Tipik olarak orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Mitokondri iç zarına karşı oluşan antikorlar hastalığın temelini oluşturmaktadır. Hastalığın klinik evresi dört evrede tanımlanır; preklinik, asemptomatik, semptomatik ve karaciğer yetmezliği evreleri. Preklinik evrede yalnızca AMA pozitifliği mevcuttur, bunun dışında herhangi bir patoloji saptanmaz. AMA özellikle M2 tipi PBS tanısı için çok spesifiktir (69). Asemptomatik evre ALP ve GGT yüksekliği ile karakterize olan evredir(70). Başka sebeplerle yapılan tetkikler esnasında ilk kez saptanabilir. Semptomatik evre PBS için tipik semptomların ortaya çıktığı evredir. Bunlar sistemik semptomlar ya da portal hipertansiyona bağlı semptomlar olabilir. İlerleyici sarılık, hepatik ensefalopati ve sonunda karaciğer yetmezliği hastalığın son evresinde görülür. Tanı kolestatik enzim yüksekliği, AMA pozitifliği, karaciğer biyopsisinde tipik bulguların olması ile konur. Tedavide etkinliği gösterilmiş tek ilaç ursodeoksikolik asittir.

2.7.6 Hemokromatozis

Hereditör hemokromatozis (HH) demir homeostazisi ile ilgili çeşitli genlerde mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif demir metabolizma hastalığıdır (71). Dokularda aşırı demir birikimi sonucu karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom, diabetes mellitus ve diğer endokrinopatiler, artropati, kardiyomiyopati ve yaşam süresinde kısalma görülür. Klinikte karaciğer enzimlerinde yükselme, demir profilinde bozukluk ve hepatomegali görülür. Tanıda transferrin saturasyonu önemlidir, kadınlarda % 50'nin erkeklerde % 55'in üzerinde olması anlamlıdır. Tedavisi flebotomidir.

2.7.7. Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı otozomal resesif geçişli, bakır metabolizma bozukluğuna bağlı hereditör bir hastalıktır. İlk kez 1912 yılında Kinnier Wilson tarafından karaciğer sirozu ile birlikte ailesel, progressif lentiküler dejenerasyon olarak tarif edilmiştir (72). Hastalık öncelikli olarak Kayser-Fleischer halkası, karaciğer hastalığı, nöropsikiyatrik hastalık ve bunların kombinasyonu olarak klinik bulgu verir. ATP7B'nin saptanması ile 1993 yılında Wilson hastalığı geni belirlenmiştir. Hastalık adolesanlar ve genç erişkinlerde gözlenir. Karaciğerdeki bozukluk asemptomatik transaminaz yüksekliğinden karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliğine kadar giden farklı kliniklere sebep olur (73). Wilson hastalığı tanısı şu

bulgularından iki tanesinin olması ile konur; Kayser- Flesicher halkası, seruloplazmin değerinin 20 mg/dl'nin altında olması, nörolojik semptomlar ve karaciğerde kuru ağırlık başına 250 mikrogramdan fazla bakır olması. Tedavide penisilamine, trientine, çinko kullanılır, hastalara bakırdan fakir diyet önerilir.

2.7.8 Budd-Chiari Sendromu

Budd-Chiari sendromu (BCS) küçük hepatik venlerden Inferior Vena Cava ve sağ atriya kadar olan lokalizasyonda, herhangi bir nedenle oluşan obstrüksiyona bağlı karaciğer venöz dönüş bozukluğunu ifade eden bir hastalıktır. Küçük hepatik venler, büyük hepatik venler, V. Cava inferior veya kombine tıkanıklık şeklinde oluşabilir (74). Primer BCS venöz lümen içerisinde bir nedene bağlı olarak tıkanıklık oluşmasıdır. Sekonder BCS venöz lümene dışarıdan bası veya venöz lümeden kaynaklanmayan lümen içi lezyon sebebi ile oluşur. Temel klinik bulgular asit, karın ağrısı ve hepatomegalidir. Budd-Chiari sendromu tanısı alan her hasta trombofili bakımından araştırılmalı ve antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Tedavide lokal ve sistemik trombolitik ajanlar denenmiştir. Sistemik trombolitik ajan olarak streptokinaz ya da doku plazminojen aktivatörü kullanılmaktadır (75). Tedavide girişimsel uygulamalar da tercih edilebilir.

2.7.9. Kriptojenik

Herhangi bir sebebin bulunamadığı hastalar kriptojenik siroz olarak adlandırılır. Kriptojenik karaciğer sirozunun zemininde sessiz seyreden NASH olabileceği düşünülmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniğine 2000-2014 yılları arasında başvuran, karaciğer sirozu tanısı alan 505 hasta alındı. Dosyasında eksik ve çelişkili bilgiler bulunan hastalar ile malignitesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu hastaların demografik özellikleri, etyolojik faktörleri, kompensasyon durumu, gelişen komplikasyonlar ile ilgili veriler standart bir forma aktarıldı. Etiyolojik faktör değerlendirilirken hepatit B için HBsAg pozitifliği, hepatit C için Anti HCV pozitifliği, PBS için AMA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi, alkol için on yıl süre ile alkol kullanım öyküsü arandı. Hastaların kompensasyon durumu Modifiye Child-Pugh skoruna göre değerlendirildi (Tablo VI).

3.1.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0(IBM statistics for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) PAST programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi monte carlo simülasyon tekniği sonuçları ile kullanılmıştır. Grupların kategorik değişkenlerle analizi sonucu anlamlı olanlardan majör ve minör faktörleri belirlemek için Odds ratio değerleri hesaplanmış % 95 güven aralıkları ile birlikte ifade edilmiştir. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 2000-2014 yılları arasında siroz tanısı almış 505 hasta alındı. Hastaların 251'i 2000-2007, 254'ü 2008-2014 yılları arasında ilk kez tanı almış hastalardı. Çalışmamıza aldığımız hastaların 216'sı kadın (%42,8), 289'u erkek (%57,2) idi. 2000-2007 yılları arasında tanı almış hastaların 106'sı kadın (%42,2), 145'i erkek (%57,8), 2008-2014 yılları arasında tanı almış hastaların 110 'u kadın (%43,3), 144'ü erkek (%56,7) idi (p=0,857) (Tablo XV). 2000-2007 yılları arasında tanı almış hastaların yaş ortalaması $60,8 \pm 10,8$, 2008-2014 yılları arasında tanı almış hastaların yaş ortalaması ise $61,6 \pm 12,5$ idi (p=0,366).

Tablo XV Siroz Hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	2000-2007	2008-2014	2000-2014
KADIN	106 (%42,2)	110 (%43,3)	216 (%42,8)
ERKEK	1145 (%57,8)	144 (%56,7)	289 (%57,2)

Hastaların 2000-2007 yılları arasında tanı alanların 207'sinin (%82,4) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü yoktu, 16'sinde (%7,5) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü vardı, 28'inin (%11,1) aile öyküsü bilinmiyordu; 2008-2014 yılları arasında tanı alan hastaların 209'unun (%82,2) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü yoktu, 22'sinin (%8,6) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü vardı, 23'ünün (%9,2) aile öyküsü bilinmiyordu ($p=0,400$) (Tablo XVI).

Tablo XVI : Siroz Tanısı Alan Hastaların Aile Öyküsü

Ailede Karaciğer Hastalığı	2000-2007	2008-2014	2000-2014
Var	207 (%82,4)	209 (%82,2)	416 (%82,3)
Yok	16 (%7,5)	22 (%8,6)	38 (% 7,5)
Bilinmiyor	28 (%11,1)	23 (%9,2)	51 (%%10,2)

Çalışmaya aldığımız hastaların 194'ü Child A (%38,4), 200'ü Child B (%39,6), 111'i Child C (%22) idi. 2000-2007 yılları arasında yer alan grupta Child A olan hastaların sayısı 92 (%36,7), Child B olanların sayısı 99 (%39,4), Child C olanların sayısı 60 (%23,9); 2008-2014 yılları arasında yer alan grupta Child A olanların sayısı 102 (%40,2), Child B olanların sayısı 101 (%39,8), Child C olanların sayısı 51 (%20,1) idi ($p=0,534$). Veriler Tablo XVII 'de özetlenmiştir.

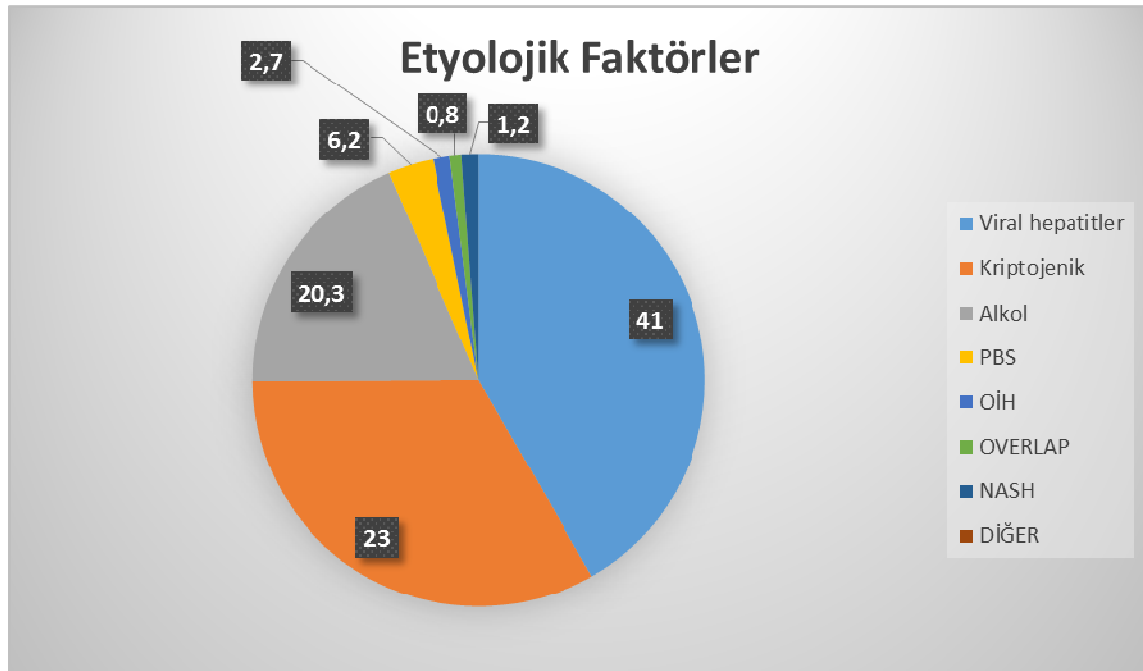
Tablo XVII: Siroz hastalarının Child-Pugh skorlamasına göre sınıflandırılması

Child-Pugh	2000-2007	2008-2014	2000-2014
Child A	92 (%36,7)	102 (%40,2)	194 (%38,4)
Child B	99 (%39,4)	101 (%39,8)	200 (%39,6)
Child C	60 (%23,9)	51 (%20,1)	111 (%22)

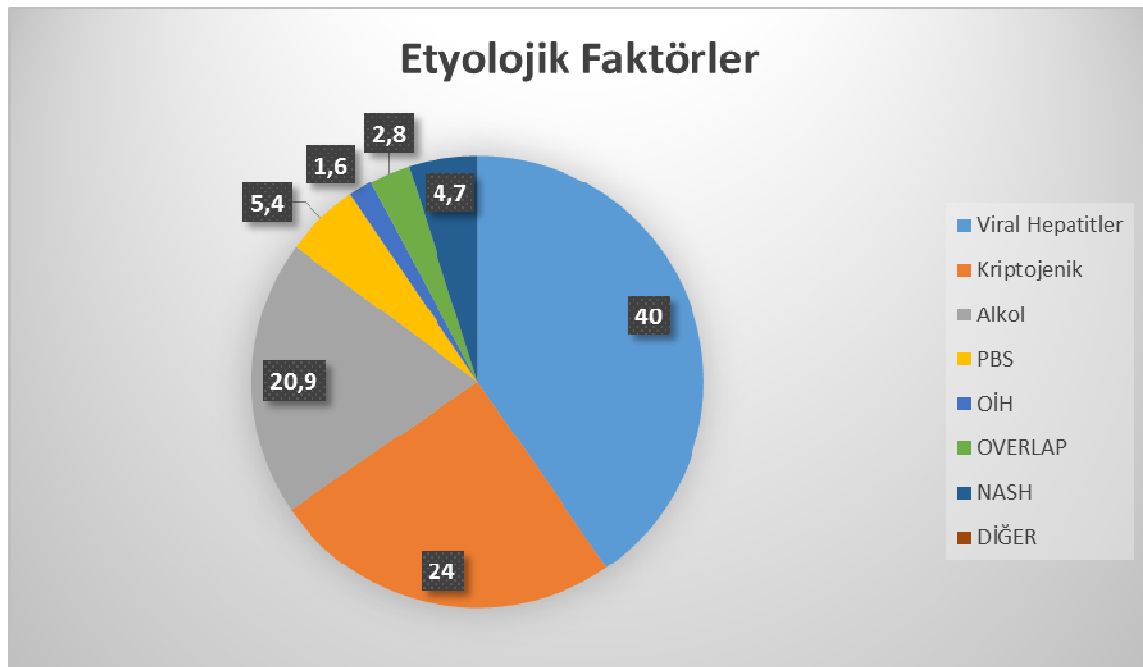
Çalışmaya aldığımız hastaların 2000-2007 yılları arasında yer alan grupta etyolojik faktör olarak viral hepatit 103 (%41), kriptojenik 82 (%23), alkol 46 (%20,3), otoimmün hepatit 3 (%1,2), PBS 8 (%6,2), overlap 2 (%0,8), NASH 3 (% 1,2) diğer nedenler 4 (%2,7); 2008-2014 yılları arasında yer alan grupta viral hepatit 98 (%40), kriptojenik 61 (%22), alkol 48 (%20,9), otoimmün hepatit 4 (%1,6), PBS 13 (%5,4), overlap 7 (%2,8), NASH 12 (%4,7), diğer nedenler 11 (%4,3) olarak saptanmıştır (p 0,033). Viral etyolojiler 2000-2007 yılları arasında hepatit B 66 (%26,3), hepatit C 37 (%14,7); 2008-2014 yılları arasında hepatit B 66 (%26), hepatit C 32 (%12,6)

Tablo XVIII Siroz Hastalarında Etyolojik Faktörler

Etyolojik Faktör	2000-2014
Viral Hepatitler	201 (%41,8)
Kriptojenik	143 (%22,3)
Alkolik	94 (% 20,6)
PBS	21 (%6,3)
NASH	15 (%3)
Overlap	9 (%1,8)
Otoimmün Hepatit	7 (%1,4)
Diğer	15 (3)



Grafik I: 2000-2007 Yılları Arasında Siroz Tanısı Alan Hastaların Etyolojik Özellikleri



Grafik II 2008-2014 Yılları Arasında Siroz Tanısı Alan Hastaların Etyolojik Özellikleri

Hastaların 2000-2007 yılları arasında yer alan grupta özofagus varisi 163 (%64,9), assit 182 (%72,5), hepatik ensefalopati 52 (%20,7), portal hipertansif gastropati 24 (%9,6), splenomegali 189 (%75,3), hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar 129 (%51,4), spontan bakteriyel peritonit 5 (%2), hepatorenal sendrom 5 (%2), koagulopati 39 (%15,5) hastada; 2008-2014 yılları arasında yer alan grupta özofagus varisi 139 (%54,4), assit 161 (%63,4), hepatik ensefalopati 34 (%13,4), portal hipertansif gastropati 18 (%7,1), splenomegali 166 (%65,4), hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar 123 (%48,4), spontan bakteriyel peritonit 9 (%3,5), hepatorenal sendrom 17 (%6,7), koagulopati 22 (%8,7) hastada saptandı.

Tablo XIX Siroz Hastalarında Görülen Komplikasyon Oranları ve Yıllar İçindeki Değişimi

Komplikasyon	2000-2007	2008-2014	P Değeri
Özofagus varisi	175 (%58,3)	149 (%49,7)	0,023
Assit	191 (%63,7)	175 (%58,3)	0,029
Hepatik ensefalopati	53 (%17,7)	36 (%12)	0,033
Portal hipertansif gastropati	26 (%8,7)	19 (%6,3)	0,337
Splenomegali	199 (%66,3)	184 (%61,3)	0,015
Hipersplenizm ve Hematolojik Bozukluklar	132 (%44)	137 (%45,7)	0,534
Spontan bakteriyel peritonit	5 (%1,7)	9 (%3)	0,417
Hepatorenal sendrom	5 (%1,7)	17 (%5,7)	0,015
Koagulopati	40 (%13,3)	23 (%7,7)	0,020

Tablo XX 2000-2014 Yılları Arasında Tanı Alan Siroz Hastalarında Görülen Komplikasyon Oranları

Komplikasyon	2000-2014
Özofagus varisi	302 (% 59,8)
Assit	343 (%67,9)
Hepatik ensefalopati	86 (%17)
Portal hipertansif gastropati	42 (% 8,3)
Splenomegali	355 (%70,3)
Hipersplenizm ve hematolojik Bozukluklar	252 (%49,9)
Spontan bakteriyel peritonit	14 (% 2,8)
Hepatorenal sendrom	22 (%4,4)
Koagulopati	61 (%12,1)

5.TARTIŞMA

Karaciğer sirozu dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da sirozun nedeni çoğunlukla alkol tüketiminin fazla olması iken, Uzakdoğu, Orta-Doğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde başlıca neden viral hepatitlerdir (76). Japonya’da 2009 yılında yapılan bir çalışmada % 60,9 oranında kronik hepatit C, % 13,9 oranında kronik hepatit B, %13,6 oranında alkol, % 2,4 PBS etyolojik faktör olarak saptanmıştır (6). Suhail ve ark. 2008 yılında Pakistan’da yaptıkları bir çalışmada kronik hepatit C % 62, kronik hepatit B % 16, alkol % 8 oranında etyolojik faktör olarak saptanmıştır (77). Meksika’da yapılan bir çalışmada ise alkolik siroz oranı %39,5, kronik hepatit C % 36,6, kriptojenik siroz % 10,4 bulunmuştur (78) . Ülkemizde 1994-1997 yılları arasında karaciğer sirozu hastalarında yapılan bir çalışmada viral hepatitler % 60, alkol % 11, kriptojenik siroz % 16, diğer nedenler % 9 oranında etyolojik faktör olarak bulunmuştur (79,80). Ökten ve ark.nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada ise karaciğer sirozu etyolojisinde % 55,1 oranında viral hepatitler, % 16,4 kriptojenik siroz, % 12,4 oranında alkol sorumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda sirozlu hastalarımızda etyolojide viral hepatitler % 41,8, kriptojenik % 22,3, alkol % 20,6, PBS % 6,3, NASH % 3, OİH % 1,4, overlap % 2,8, diğer nedenler olarak sınıfladığımız kalp yetmezliği, hepatik ven obstrüksiyonu, hemokromatozis, amiloidoz, Wilson hastalığı % 3 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda kronik hepatit B siroz hastalarının % 26,6’sından sorumlu iken, kronik hepatit C % 13,7’sinden sorumludur. Aydın’da sirozda etyolojik faktör sıralaması, Ökten ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu olmakla birlikte viral hepatit oranının daha az saptanmasının sebebinin Aydın’da HBsAg ve anti HCV pozitiflik oranının ülkemizin diğer bölgelerine göre çok daha düşük saptanmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (81). Çalışmamızda alkolün etyolojide yüksek oranda saptanması Aydın’da alkol tüketim oranının Türkiye ortalamasına göre daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Karaciğer sirozu tanısı için rutin uygulamada biyopsi yapılmamış olması nedeni ile kriptojenik siroz tanısı alan hastalarımızın bir kısmının gerçekte NASH olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için ile bu ayrımı yapma şansımız olmadı. Siroz etyolojisinde diğer nedenler olarak grupladığımız kalp yetmezliği, hepatik ven obstrüksiyonu, hemokromatozis, amiloidoz, Wilson hastalığı ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi Aydın’da da az görülmektedir.

Çalışmamızda hastalar 2000-2007, 2008-2014 yılları arasında ilk tanı alan hastalar olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Etolojik faktörlerde yıllar içerisindeki değişim

bakımından iki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak NASH ve kriptojenik siroz olgularında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). NASH olgularının 2008-2014 yılları arasındaki grupta arttığı, kriptojenik karaciğer sirozu hastalarının ise oran olarak azaldığı görülmektedir. Non-alkolik steatohepatit obezite, DM, hiperlipidemi, hiperglisemi ile yakından ilişkilidir (82). NASH ile birlikteliği en fazla olan durum obezitedir. Fazla kilolu ($VKİ > 30$) kişilerin yaklaşık % 60-90'ında karaciğer yağlanması mevcuttur (83). Özellikle abdominal obezitenin NASH ile ilişkisi güçlüdür (84). Türkiye Beslenme ve Sağlık araştırması 2010 raporuna göre ülkemizde obezite görülme sıklığının arttığı düşünülürse obezitenin Aydın'da da artmış olabileceği, bunun sonucu olarak NASH'e bağlı siroz olgularında artış meydana geldiği düşünülebilir.

Sirozda etyolojik faktörler bakımından aile öyküsü değişkenlik gösterebilir. Çalışmamızda hastaların % 82,4'ünde ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü yoktu. Hastaların % 7,5'inde ise ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü vardı. Gruplar arasında aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Modifiye Child-Pugh skoru karaciğer hastalığının şiddetini ve prognozu belirlemede yaygın olarak kullanılır (85). Çalışmamızda siroz evresi Child-Pugh skoruna göre belirlenmiş olup hastalarımızın % 38,4'ü Child A, % 39,6'sı Child B, % 22'si Child C evresinde saptanmıştır. Bu sonuç dekompanse karaciğer sirozu olanların, kompanse olanlardan daha fazla olduğunu göstermektedir. Dekompense siroz tanılı hastalarımızın fazla olması, bize hastaların doktorlara geç safhada mürakat ettiklerini düşündürmektedir. Kompansasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Siroz hastalarında tanı anında özofagus varisi saptama oranı % 50 civarındadır (39). Child A olan hastalarda varis görülme oranı % 40 iken Child C olanlarda bu oran % 85'e yükselmektedir (86). Çalışmamızda tüm siroz hastalarında özofagus varis oranını % 59,8 bulduk. Bu literatür ile uyumludur. Ancak 2000-2007 yılları arasında tanı alan hasta grubunda özofagus varis oranı % 64,9 iken, bu oran 2008-2014 yılları arasında % 54,7 saptanmıştır, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumun hastaların daha erken dönemde tanı almasıyla ilişkili olduğunu düşünebiliriz.

Siroz tanısı almış hastaların yaklaşık % 50'sinde assit geliştiği bildirilmektedir (52). Assit gelişimi kötü prognoz göstergesidir. Assitli hastalarda mortalite oranı 1 yılda % 40, 2 yılda % 50'dir (87). Bizim hastalarımızın % 67,9'unda assit saptanmıştır. Assit gelişimi açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup 2000-2007 yılları

arasında tanı alan grupta assit görülme oranı % 72,5 iken 2008-2014 yılları arasında bu oran %63,4 olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Bu durumun da hastaların daha erken dönemde tanı almasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hepatik ensefalopati prevelansı siroz tanısı konduğunda % 10-14, dekompanse siroz olanlarda %16-21 arasında değişmektedir (88). Çalışmamızda hepatic ensefalopati oranı % 17 bulunmuştur ve bu sonuç literatür ile uyumludur. 2000-2007 yılları arasında ilk tanı alan grupta hepatic ensefalopati oranı % 20,7 iken; 2008-2014 yılları arasında bu oran % 13,4 bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bu da bize 2008-20014 yılları arasında hastaların daha erken dönemde tanı almalarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Portal hipertansif gastropati prevelansı % 4 ile % 98 arasında değişmektedir (89). Çalışmamızda hastalarımızda portal hipertansif gastropati oranı % 8,3 bulunmuştur. İki grup arasında portal hipertansif gastropati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda hastalarımızın % 70,3'ünde splenomegali görülmüştür. 2000-2007 yılları arasında ilk tanı alan hastalarda splenomegali oranı % 75,3 iken 2008-2014 yılları arasında tanı alan hastalarda bu oran % 65,4 saptanmıştır, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Çalışmamızda hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar % 49,9'unda saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Literatürde retrospektif çalışmalarda hastaneye yatan assitli hastalarda spontan bakteriyel peritonit oranı % 8 bulunmuşken, prospektif çalışmalarda bu oran % 10-30 arasında değişmektedir (90). Bağcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada assiti olan ve hastaneye yatırılan hastaların % 20,8'inde spontan bakteriyel peritonit görülmüştür (91). Bizim çalışmamızda spontan bakteriyel peritonit siroz hastalarında % 2,8 oranında görülmüştür. İki grup arasında spontan bakteriyel peritonit gelişim açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hepatorenal sendrom çoğunlukla assitli hastalarda gelişir. 5 yıldan uzun süredir assit bulunan hastalarda % 40 oranında HRS gelişir (92). Assitli siroz hastalarında HRS prevelansı 1 yıl içinde % 18 iken 5 yılda bu oran % 39'a yükselir (92). Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 4,4'ünde HRS saptanmıştır. 2000-2007 yılları arasında ilk tanı alan hasta grubunda bu oran % 2 olup, 2008-2014 yılları arasında ilk tanı alan grupta bu oran % 6,7'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda koagulopati hastalarımızın % 12,1'inde gözlenmiş olup 2000-2007 yılları arasında bu oran % 15,5, 2008-2014 yılları arasında tanı alan hastalarda ise % 8,7 oranında saptanmıştır. Bulgular iki grup arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Dekompanse siroz hastalarında karaciğerin sentez fonksiyonları bozulmuştur. Bu nedenle dekompanse siroz hastalarında koagülasyon testleri anormallikleri görülebilir (93) . Bizim çalışmamızda özofagus varisi, assit ve hepatik ensefalopatide olduğu gibi sirozlularda koagulopatinin de yıllar içinde daha az oranlarda saptanmasının, bu hastaların artık daha erken dönemde siroz tanısı almasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

6.ÖZET

BÖLGEMİZDEKİ KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN ETYOLOJİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

AMAÇ: Çalışmamızda bölgemizdeki karaciğer sirozu tanılı hastaların etyolojik ve demografik özelliklerini ve bu özelliklerin yıllar içerisindeki değişimini belirlemek amaçlandı.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Çalışmamıza Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniğine 2000-2014 yılları arasında başvuran, karaciğer sirozu tanısı alan 505 hasta alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, hastaların demografik özellikleri, etyolojik faktörleri, kompensasyon durumu, gelişen komplikasyonlar araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza 2000-2014 yılları arasında siroz tanısı almış 505 hasta alındı. Hastaların %42,8'i kadın , %57,2 erkekti olup yaş ortalaması $61,1 \pm 11,7$ idi. Çalışmaya aldığımız hastaların %38,4'ü Child A %39,6'sı Child B , % 22'si Child C idi. Sirozlu hastalarda etyolojide viral hepatitler %41,8, kriptojenik siroz %22,3, alkol %20,6, PBS %6,3, NASH % 3, overlap % 1,8, otoimmün hepatit %1,4, diğer nedenler % 3 oranında bulundu. Siroz hastalarında en sık görülen ilk 5 komplikasyon ve yüzde oranları sırasıyla; % 70,3 splenomegali, % 67,9 asit gelişimi, % 59,8 özofagus varisi, % 49,9 hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar ve % 17 hepatik ensefalopatidir.

SONUÇ: Bölgemizdeki sirozlu hastalarda etyolojide en sık görülen 3 etyolojik faktör sırasıyla kronik hepatit B, alkol, kronik hepatit C'dir. Bölgemizde yıllar içerisinde kriptojenik siroz oranı azalırken NASH oranı artmıştır. Hastalarımızda özofagus varisi, asit ve hepatik ensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar gelişmeden siroz tanısı konan hasta sayısı yıllar içerisinde anlamlı olarak artmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Siroz, etyoloji, viral hepatit, alkol

8.SUMMARY

THE ETIOLOGICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF CIRRHOTIC PATIENTS IN OUR REGION

AIM: In this study, it is aimed to determine the etiologic and demographic characteristics of cirrhotic patients and the change of these characteristic in time.

MATERIAL AND METHODS: Our study included 505 patients who admitted to Department of Gastroenterology and Hepatology of Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, between 2000-2014 diagnosed liver cirrhosis. These patients' records were scanned retrospectively and demographic characteristics, etiologic factors, compensational situations and complications were investigated.

INDICATIONS: Our study included 505 patients who diagnosed liver cirrhosis between 2000-2014 years. The mean age of patients was 61, 1±11,7 years and 42,8% of the participants were women and 57,2% were male. 38,4 % of patients in our study were Child A, 39,6 % were Child B and 20,1% were Child C. Etiology of cirrhosis in patients were found 41,8% viral hepatitis, 22,3% cyriptogenic, 20,6% alcohol, 6,3 % primary biliary cirrhosis, 3% non-alcoholic steatohepatitis, 1,8% overlap, 1,4% autoimmune hepatitis, 3% other reasons. The most frequent complications in patients with cirrhosis of the top 5 percent rate, respectively; 70.3% splenomegali, 67.9% ascites, 59.8% esophageal varices, 49.9% hypersplenism and hematological disorders and 17%, hepatic encephalopathy.

CONCLUSION: The major etiology of liver cirrhosis in our region are respectively chronic hepatitis B, alcohol, chronic hepatitis C. Cryptogenic cirrhosis rate over the years has increased while reducing the rate of NASH. Esophageal varices, ascites and hepatic encephalopathy, severe complications such as increased significantly over the years the number of patients diagnosed with cirrhosis of the development.

Key Words: Cirrhosis, etiology, viral hepatitis, alcohol

9.KAYNAKLAR

- 1) Bacon B. Liver cirrhosis and its complications. In: Fauci SA. Braunwald E. Hauser LS. Kasper LD. Longo DL. Jameson JL. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. USA. McGrawHill Company;2008,17th edition, 2(13): 1971-80
- 2) Tsochatzis E. Bosch J. Burroughs A. Liver cirrhosis, The Lancet , 2014 ;383: 1749-1761
- 3) Sanchez W.Talwalkar JA. Liver cirrhosis , American College of Gastroenterology, 2012;301:269-290.
- 4) Wiegand J. Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis, Deutsches Aerzteblatt Internationale, 2013 ; 110:85-91
- 5) Dong M, Saab S, Complications of cirrhosis, Disease-a-month, 2008 ; 54:456-466
- 6) Michitaka K. Nishiguchi S. Aoyagi Y. Hiasa Y. Onji M. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. Journal of Gastroenterology, 2009 ; 86-94
- 7) Gonçalves PL. et al., Etiology of liver cirrhosis in Brazil, Clinics, 2013;68(3):291-295
- 8) Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Doley J, Lok A, Burroughs AK., Disease of the liver disease and biliary system 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002;365-377
- 9) Memik F. Dolar E. Karaciğer Sirozu. Memik F. ed. Klinik Gastroenteroloji, Nobel-Güneş Tıp Kitapevleri, Bursa, 2005 ;626-33
- 10)Dolar E. Karaciğer Sirozu. Dolar E. ed. Klinik Karaciğer Hastalıkları, Bursa, Nobel-Güneş Tıp Kitapevi 2002; 343-361
- 11)Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. American Journal of Pathology. 1977; 87:228
- 12)Sonsuz A. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi, Hepatobiliyer Sistem Ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, 2002:87-91
- 13)Friedman SL, Maher JJ, Bissel DM.Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference. Hepatology 2000; 32:1403-8.
- 14)Değertekin B. Tözün N. Sirozda Patogenezi ve Patoloji, Türkiye Klinikleri, 2013;6(3):5-12
- 15)Pinzani M. Roselli M. Zuckerman M. Liver Cirrhosis Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2011 ; 281-290

- 16)Gresner AM. The cell biology of liver fibrogenesis- an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts,Journal of Clinical Investigation, 1998; 447-52
- 17)Lee UE. Friedman SL. Mechanism of hepatic fibrogenesis, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2011; 195-206
- 18) Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. Journal of Gastroenterol Hepatology 2004; (19): 369-371.
- 19)Schuppan D, Afdhal N, Liver cirrhosis, Lancet, 2008 ; 371:838-851
- 20)Franciscus A., Sypmtoms & Complications of Cirrhosis, HCSP Fact Sheet, 2012:378-400
- 21)Bergasa V., Aproach to liver disease , Cecil Medicine, 2011; 1087
- 22)Konikoff F., Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of live cirrhosis. Journal Clinical Gastroenterology, 1986;669-72
- 23)Angeli P. Albino G. Carraro P.Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. Hepatology, 1996; 23: 264-73
- 24)Schiano TD. Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. Friedman Gastroenterology 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639-63.
- 25)Uygun A., Sirozun Laboratuar Tanısı, Türkiye Klinikleri Dergisi, 2007;3(16): 28-33
- 26)D ‘Amino, Malazia G, Cirrhosis of the liver. In : Wenstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. Gastroenterology. Chicago,2007;2(15):452-480
- 27)Michael A. Heneghan and James P. Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O’Grady J, Lake JR, eds. Comperhensive Clinical Hepatology, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2006 :191-202
- 28)Martini G A. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. Clinics in Gastroenterology, 1975; 4:439.,
- 29)ChristensenE, Schlichting P, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Changes of laboratory variables with time in cirrhosis; prognostic and therapeutic significance. Hepatology. 1985; 5:843-53.
- 30)Kayhan M. Kayhan B. Siroz tanısında görüntüleme yöntemleri, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi , 2013, 6;13-18
- 31)Aube C. Oberti F. Korali N. Naomur MA, Loisel D. Tangul JY. et al. , Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Journal of Hepatology, 1999;30:472-8

- 32) Kudo M. Zheng RQ. et al, Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis, A multicenter collaborative study. *Intervirolgy*, 2008;17-26
- 33) Taouli B. Goh JS. Lu Y. Qavyum A. et al. Growth rate of hepatocellular carcinoma: evaluation with serial computed tomography or magnetic resonance imaging . *Journal Computer Assist Tomography*, 2005; 29(4): 425-429
- 34) Beddosa P. Carrat F. Liver biopsy: the best not the gold standart, *Journal of Hepatology*, 2009;50 (1):1-3
- 35) Al-Ghamdi A. Complications of Liver Biopsy, *The Saudi Journal of Gastroenterology*, 2011;363-370
- 36) Piccinino F. Sagnelli E. Pasquale G. Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *Journal of Hepatology*, 1986;2:165-73
- 37) Kaymakoglu S. Portal Hipertansiyon: Tanım ve Sınıflandırma, *Türkiye Klinikleri Dergisi Gastroenterohepatoloji*, 2008;1:1-3
- 38) Laleman W. Landeghem L. Wilmer A. Fevery J. Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice, *Liver International*, 2005;25:1079-90
- 39) Göral V. Özofagus Varis Kanamalarında Primer Profilaksi, *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2008;1:47-50
- 40) Yazıcı H. Hamuryudan V. Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2005 ;9: 887-883
- 41) Laine L. Upper gastrointestinal tract hemorrhage. *West Journal of Medicine*, 1991;155:274-279
- 42) Grace ND. Diagnosis and treatment of intestinal bleeding secondary to portal hypertension. *American Collage of Gastroenterology*, 1997;92:1081-91
- 43) Buccino RV. et al. Endoscopic approach to patients with portal hypertension: a complex diagnosis. A retrospective study based on 10 years experience, *Journal of Nepal Meicine*, 1990;4:76-79
- 44) Ekiz F. Başar Ö. Özofagus Varislerinin Tedavisi, *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2011;4:56-61
- 45) Andreani T. et al. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol endoscopic sclerotherapy and placebo, *Hepatology*, 1990;12:1413-1419

- 46) Ideo G. Bellati G. Fesce E. Grimoldi D. Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study. *Hepatology*, 1988;8:6-9
- 47) Ters J. Bordas JM. et al. Propranolol versus sclerotherapy in preventing variceal rebleeding: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993, 105: 1508-1514
- 48) Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage, *New England Journal of Medicine*, 2001; 324: 669-681
- 49) Levacher S. Letoumelin P. Pateron D. Blaise M. Lapandry C. Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyseril trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* ,1995; 346: 865-868
- 50) Gines P. Quintero E. Arroya V. Teres J. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors, *Hepatology* 1987;7:12-18
- 51) Schiano TD. Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. Friedman SL, McQuaid KR, Grenell JH. eds. *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*, 2nd edition, NY: McGraw Hill 2003; p:639-663
- 52) Moore KP. Aithal G. Guidelines on the managements of acites in cirrhosis, 2006;55:1-12
- 53). Sonsuz A. Karaciğer sirozu hasta takibi ve klinik sorunlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, 2007:99-112
- 54) Gines P. Guevara M. Arroyo V. Hepatorenal syndrome, *Lancet*, 2003;362:18
- 55) Özden A. Şahin B. Yılmaz U. Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı 1. Basım , Siroz Komplikasyonları ve Tedavisi, 2002:525-541
- 56) Ferenci P. Brain disfunction in fulminant hepatic failure , *Journal Hepatology*, 1994;21:487-490
- 57) Sharma P. Sharma BC. Disaccharides in the treatment of hepatic encephalopathy, *Metabolic Brain Disorders*, 2013;28:313-320
- 58) Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy, *Gastroenterology and Hepatology*, 2011;7:222-233
- 59) Khungar V. Han SH. A systemic review of side effects of nucleozide and nucleotide drugs used for treatment chronic hepatitis B. *Current Hepatology Reports*, 2010;9:75-90
- 60) Bozdayı AM. Dirençli HBV: Moleküler mekanizmalar genotipik/fenotipik yöntemlerle tayini, II. Hepatoloji Okulu Laboratuardan kliniğine, 2008:18-25
- 61) Choi MS. Yoo BC. Management of chronic hepatitis B with nucleozide and nucleotide analogues: a review of current guidelines, *Gut Liver*, 2010;4:15-24

- 62) Saltoğlu N. İdeal HCV tedavisine klinik yaklaşım. IX. Viral Hepatit Kongresi Özet Kitabı, Nisan 2008:139-150
- 63) Kaymakoglu S. Otoimmün Hepatit, Türkiye Klinikleri, 2006;2:16-20
- 64) Heneghan MA. McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology , 2002;35:7-13
- 65) Neuschwander-Tetri BA. Cadwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of a AASLD single topic conference, Hepatology, 2003;37:1202-19
- 66) Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis, Seminars in liver disease ,2004;24:3-20
- 67) Abdelmalek M. Ludwig J. Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis , Journal Clinical Gastroenterology,1995;20:127-30
- 68) Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis, New England Journal of Medicine, 2005;353:1261
- 69) Muratori L. Granito A. Pappas G. Bianchi FB. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis; diagnostic and prognostic value, Clinical Liver Disease, 2008;12:261-267
- 70) Christensen E. Crowe J. Doniach D. Popper H. Ranek L. et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis, Gastroenterology,1980;78:236-46
- 71) Tüzün Y. Yakut M. Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis, Güncel gastroenteroloji, 2009;13:95-101
- 72) Gollan JL. Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects, Journal Hepatology, 1998;28:28-36
- 73) Gitlin JD. Wilson disease, Gastroenterology, 2003;125:1868-77
- 74) Jansen LA. Garcia-Pagan JC. Elias E. Valla DC. Budd-Chiari syndrome:a review by an expert panel, Journal of Hepatology,2003;38:364-71
- 75) Sharma S. Texeira P. Elias E. Wilde J. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature, Journal Hepatology, 2004;40:172-180
- 76) Ökten A. Hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom etyolojisi, 2003;7:187-191
- 77) Suhail AA.et al. Cirrhosis of liver: ethiological factors, complications and prognosis, Journal of Liaquat University of Medical&Health Sciences,2008:61-66
- 78) Sanchez-Mendez MD. et. al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico, Annals of Hepatology, 2004;3:30-33
- 79) Ökten A. Türkiye’de karaciğer sirozunun etyolojisi, Hepatolojide Güncel Gelişmeler Sempozyumu, 1998:67

- 80) Ökten ve ark. Karaciğer sirozunun etyolojisi (1052 vakanın analizi), Türkiye Klinikleri Dergisi, 1993
- 81) Yaşa M. ve ark. Aydın bölgesinde HbsAg ve Anti HCV seroprevelansı ve son on yıl içindeki değişimi, Turkish Journal of Gastroenterology, 2003;4(1):116
- 82) Kumar KS. Malet PF. Non-alcoholic steatohepatitis, Mayo Clinic Proc., 2000;75(7):733-739
- 83) Pong DC. Nehra V. Lindor KD. Metabolic and nutritional considerations in non-alcoholic fatty liver, Hepatology, 2000;32:3
- 84) Luyckx FH. Lefebvre PJ. Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association obesity and insulin resistance and influence of weight loss, Diabet Metabolism, 2000;26:98-106
- 85) Akdoğan M. Karaciğer sirozunda takip, VHSD, 2009:245-252
- 86) Byrma AM. Pharm D. Complications of Chronic Liver Disease, Gastroenterology and Nutrition, 2002,:91-104
- 87) Guevara M. Cardenas A. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites, International Journal of Hepatology, 2005:260-270
- 88) Mulen DK. Talwalker JA. Porayko M. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease:2014 EASL, Journal of Hepatology,2014:1-18
- 89) Eleftheriadis E. Portal hypertensive gastropathy, Annals of Gastroenterology, 2001;14:196-204
- 90) Lata J. Stiburek O. Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis, World Journal of Gastroenterology, 2009;15:5505-5510
- 91) Bağcı S. Ayta H. Tüzün A. Ateş Y. Erçin N. Uygun A. Gülşen M. Karaciğer sirozlu hastalarda spontan assit enfeksiyonunun görülme oranı ve risk faktörleri, Gastroenteroloji Dergisi, 2003;2:69-75
- 92) Lata J. Hepatorenal Syndrome, World Journal of Gastroenterology,2012;18:4978-4984
- 93) Amarapurkar PD. Amarapurkar DN. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis, Internatinal Journal of Hepatology, 2011:1-5