

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**KRİPTOJENİK SİROZLU HASTALARDA KLİNİK VE ETİYOLOJİK
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut KARA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM

MALATYA 2020

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRİPTOJENİK SİROZLU HASTALARDA
KLİNİK VE ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut KARA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM

MALATYA 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM'a, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteklerini sürekli yanımda hissettiğim çok kıymetli annem Meryem KARA'ya, her anımda varlığını hissettiğim rahmetli canım babam Ali KARA'ya, yol arkadaşım, değerlim, eşim Esra KARA'ya ve hayatıma mutluluk veren canım oğlum Alperen KARA'ya şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğerin Yapısı Ve Fonksiyonu.....	2
2.2. Karaciğer Anatomisi.....	2
2.3. Karaciğer Histoloji Ve Embriyolojisi.....	4
2.4. Karaciğer Fizyolojisi.....	4
2.5. Sirozun Tanımı.....	5
2.6. Siroz Epidemiyolojisi.....	5
2.7. Sirozun Patofizyolojisi.....	5
2.8. Sirozun Sınıflandırılması.....	6
2.8.1. Morfolojik Sınıflandırma.....	6
2.8.2. Klinik Evre Sınıflandırması.....	7
2.8.3. Etiyolojik Sınıflandırma.....	7
2.9. Siroz Hastalarında Klinik Ve Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.10. Sirozun Komplikasyonları.....	14
2.11. Siroz Hastalığı Tanı Yöntemleri.....	15
2.12. Siroz Hastalarında Tedavi.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKÇA.....	36

ÖZET

AMAÇ: Kriptojenik sirozla takip edilen hastaların etiyolojik olarak incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: 2010-2018 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji polikliniğine başvuran 2400 siroz hastası arasından takip edilen 324 etiyolojisi bulunamayan (kriptojenik siroz) hastaların nakil sonrası patoloji sonuçları incelendi. Aynı zamanda tüm hastalardaki fibrozis derecesini saptamak için nakil öncesi Fibrozis-4 (FIB-4) ve AST to Platelet Ratio Index (APRI) skoru hesaplandı. Patolojisi Non Alkolik Steatohepatit NASH çıkan hastaların vücut kitle indeksi (BMI) ve diyabet varlığı araştırılıp non alkolik yağlı karaciğer (NAFLD) skoru hesaplandı. Sirozlu tüm hastaların görüntüleme, laboratuvar testi ve patoloji sonucu ile hepatoselüler karsinom (HCC)'ye dönüşenleri incelendi. Aynı zamanda görüntüleme yöntemleriyle asit varlığı incelendi. Hastaların nakil öncesi Child-Pugh (CHILD) ve Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorları hesaplandı. Hastaların kan grupları arasında karşılaştırılma yapıldı.

BULGULAR: Hastaların patolojik incelemesinde veno-okluziv hastalıkla uyumlu hasta sayısı 22 (% 6,8), hepatosteatoz (NASH, NAFLD) 80 (%24,7), hepatosellüler karsinom 25 (% 7,7), alfa-1 antitripsin eksikliği olan hasta sayısı 1 (% 0,3), hemokromatozis 4 (% 1,2), HBV hepatiti 7 (% 2,1), hemofagositik sendrom 2 (% 0,6), biliyer patolojiye bağlı siroz (PSK, PBS gibi) 17 (% 5,2), iskemik hepatit 2 (% 0,9), otoimmün hepatit 14 (% 4,3), Wilson 10 (%3), glikojen depo hastalığı 1 (% 0,3), amiloidoz 2 (% 0,6), HCV hepatiti 2 (% 0,6) olup etiyolojisi bulunamayan hasta sayısı 135 (% 41,7) olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı 47,5 ($\pm$ 14,6) idi. 92 (% 28,5) hastada asit izlenmezken, 232 (% 71,5) hastada asit varlığı tespit edilmiştir. 57 (% 17,3) hastada HCC varlığı tespit edilirken, 267 (% 82,7) hastada HCC izlenmemiştir. NASH olan hastalarımızın 53 (% 66,15) inde Diyabetes Mellitus (DM) veya insülin direnci izlendi. 27 (% 33,85) hastada ise DM veya insülin direnci saptanmadı. NASH tanısı alan 80 hastanın BMI incelendiğinde BMI: 25-30 arasında olanların sayısı 26 (% 32,5), BMI>30 olanların sayısı 32(% 40) olarak saptandı geri kalan 22 hastanın (% 27,5) BMI 25 in altında izlendi. Kriptojenik siroz olan hastalarda nakil öncesi ortalama CHILD skoru ortalama 12,1($\pm$ 1,4) iken MELD skoru ortalama 28,5 ($\pm$ 5,3) olarak hesaplandı. Hastaların kan grupları incelendiğinde 0 RH+ olanların sayısı 102 (% 31,1), A Rh (+) olanların sayısı 104 (% 32), B Rh (+) olanların sayısı 50 (% 15,4), AB Rh (+) olanların sayısı 24 (% 7,4), A Rh (-) olanların

sayısı 24 (% 7,4), 0 Rh (-) olanların sayısı 16 (% 4,9), AB Rh (-) olanların sayısı 2 (% 0,6), B Rh (-) olanların sayısı ise 3 (% 0,9) olarak tespit edilmiştir.

SONUÇ: Kriptojenik siroz olarak takip edilen hastaların patolojik incelemeleri yapıldığında etiyolojide birçok hastalığın varlığı tespit edilmiştir. Özellikle non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve non alkolik steatohepatit etiyolojide önemli rol oynamaktadır. Metabolik sendromlu hastalarda gerek non invazif testlerle gerek biyopsi ile NASH/NAFLD varlığı araştırılmalıdır. Serolojisi negatif olan hastalarda patolojik olarak HBV hepatiti tespit edilmiş olup HBV DNA ve HBsAg negatif olsa dahi şüphe uyandırmalıdır. Hastaların bir kısmı görüntülemelerde izlenmemesine rağmen patolojik olarak veno oklüziv hastalık ile uyumlu gelmiştir. Bu nedenle etiyolojisi aydınlatılmayan hastalarda ön planda düşünülen hastalıklardan olmalıdır. Kan gruplarının HCC ye dönüşme riskinde rol oynadığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kriptojenik siroz, karaciğer transplantasyonu, non alkolik yağlı karaciğer

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the present study is to examine the etiological origins of cryptogenic cirrhosis in patients who were followed up with the disease.

METHOD: Among 2400 cirrhosis patients who applied to Inonu University Turgut Ozal Medical Center Hepatology outpatient clinic between 2010-2018, the post-transplant pathology results of 324 patients diagnosed with cryptogenic cirrhosis of unspecified etiology were examined. The FIB-4 and APRI score were calculated to determine the degree of fibrosis in all patients prior transplantation. Patients with pathological NASH were investigated for BMI and diabetes, and the NAFLD score was calculated. All patients with cirrhosis were examined for their conversion to HCC by imaging, laboratory testing and pathological examination. At the same time, the presence of ascites was examined by imaging methods. CHILD and MELD scores of patients were calculated prior transplantation. Comparison was made between the blood groups of patients.

RESULTS: A pathological examination of patients, revealed that, 22 (6,8%) of the patients had results compatible with veno-occlusive disease, 80 (24,7%) had results compatible with hepatosteatosis (NASH, NAFLD), 25 (7,7%) with hepatocellular carcinoma, 1 (0,3 %) with alpha-1 antitrypsin deficiency, 4 (1,2 %) with hemochromatosis, 7 (2,1 %) with HBV hepatitis, 2 (0,6 %) with hemophagocytic syndrome, 17 (5,2 %) with biliary pathology-related cirrhosis (PSK, PBS, etc.), 2 (0,9 %) with ischemic hepatitis, 14 (4,3 %) with autoimmune hepatitis, 10 (3 %) with Wilson, 1 (0,3 %) with glycogen storage disease, 2 (0,6 %) with amyloidosis, 2 (0,6 %) with HCV hepatitis and the number of patients with undetermined etiology was 135 (41,7 %). The mean age of the patients was 47,5 ($\pm$ 14,6). While ascites was not observed in 92 (28,5 %) patients, ascites was detected in 232 (71,5 %) patients. While HCC was detected in 57 (17,3 %) patients, HCC was not observed in 267 (82,7 %) patients. DM or insulin resistance was observed in 53 (66,15 %) of our patients with NASH. No DM or insulin resistance was detected in 27 (33,85 %) patients. When BMI of 80 patients diagnosed with NASH was examined, the number of patients with BMI between 25-30 was 26 (32,5 %), the number of those with BMI > 30 was 32 (40 %), and the remaining 22 patients (27,5 %) had BMI below 25. In patients with cryptogenic cirrhosis, the mean CHILD score before transplantation was 12,1 ($\pm$ 1,4), while the MELD score was calculated as an average of 28,5 ($\pm$ 5,3). When the blood groups of the patients are examined, it has been identified that the number of those with 0 RH + is 102 (31,1 %), the number of those with A

Rh (+) is 104 (32 %), the number of those with B Rh (+) is 50 (15,4 %), the number of those with AB Rh (+) is 24 (7,4 %), the number of those with A Rh (-) is 24 (7,4 %), the number of those with 0 Rh (-) is 16 (4,9 %) the number of those with AB Rh (-) is 2 (0,6 %) and the number of those who are B Rh (-) is 3 (0,9 %).

CONCLUSION: When the pathological examinations of the patients who were followed up as cryptogenic cirrhosis were performed, the presence of many diseases was determined in the etiology. Especially non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis play an important role in etiology. The presence of NASH/NAFLD should be investigated in patients with metabolic syndrome either by non-invasive tests or by biopsy. The pathological detection of HBV hepatitis in patients with negative serology, should awaken suspicion even in the absence of HBV DNA and HBsAg positivity. Some of the patients were pathologically compatible with veno occlusive disease, although they were not monitored on imaging. Therefore, in patients whose etiology is not clarified, it should be one of the diseases considered in the foreground. It should be borne in mind that blood groups play a role in the risk of converting to HCC.

Key words: Cryptogenic cirrhosis, liver transplantation, non alcoholic fatty liver

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1: Karaciğerin fonksiyonel bölümlerini gösteren çizim(Couinaud'un bölümleri).....	3
Şekil 2-2 : Diyabet ve hızlı kilo verme sonucu gelişen karaciğer yağlanması mekanizması.....	11
Şekil 4-1: Siroz hastalarının yaşa göre dağılımı.....	18
Şekil 4-2: Kriptojenik siroz tanımlı hastalarda patolojik tanı sınıflaması.....	19
Şekil 4-3: Sirozlu hastaların yaşa göre dağılımı.....	20
Şekil 4-4: Kriptojenik sirozlu hastalarda APRI skoru.....	21
Şekil 4-5: Sirozla takipli olan hastalarda FIB-4 skoru.....	22
Şekil 4-6: Sirozla takipli hastalarda asit varlığı.....	23
Şekil 4-7: Kriptojenik sirozlu hastalarda HCC varlığı.....	24
Şekil 4-8: Patolojisi NASH olan hastalarda NAFLD skoru.....	25
Şekil 4-9: NASH olan hastalarda DM varlığı.....	26
Şekil 4-10: NASH olan hastalarda BMI değerleri.....	27
Şekil 4-11: Kriptojenik sirozlu hastalarda nakil öncesi MELD skoru.....	28
Şekil 4-12: Kriptojenik sirozla takipli olan hastaların nakil öncesi CHILD skoru.....	29
Şekil 4-13: Sirozla takipli olan hastaların kan gruplarına göre dağılımı.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2-1: Sirozun Klinik Bulguları.....	21
--	----



KISALTMALAR

ADH:	Alkol Dehidrogenaz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayar Tomografisi
CMV:	Citomegalovirüs
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksi Ribonükleik Asit
EBV:	Ebstein-barr virüsü
HAV:	Hepatit A Virüsü
HBV:	Hepatit B Virüsü
HCC:	Hepatosellüler Karsinom
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDV:	Hepatit D Virüsü
HEV:	Hepatit E Virüsü
KC:	Karaciğer
KKY:	Konjestif Kalp Yetersizliği
MEOS:	Mikrozomal Okside Edici Sistem
MR:	Manyetik Rezonans
NAFLD:	Non Alkolik Yağlı Karaciğer
NASH:	Non Alkolik Steatohepatit
PBS:	Primer Bilier Siroz
PPI:	Proton Pompa İnhibitörleri
PSK:	Primer Sklerozan Kolanjit
RNA:	Ribonükleik Asit
TPN:	Total Parenteral Nutrisyon

USG:	Ultrasonografi
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
APRI:	AST to Platelet Ratio Index
FIB-4:	Fibrozis-4 skoru
MELD:	Model for End-stage Liver Disease
ASMA:	Anti-Smooth Muscle Antibodies
AMA:	Anti Mitokondriyal Antikor
LKM:	Liver Kidney Microsome
ANA:	Anti Nükleer Antikor
AFP:	Alfa Feto Protein
HT:	Hipertansiyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer; yağ, karbonhidrat ve protein metabolizmasında rol oynayan, ilaç detoksifikasyonu, safra sekresyonu, albümin ve pıhtılaşma faktörü sentezleme gibi vücutta önemli birçok görevi olan organdır. Karaciğer sirozu ise viral, otoimmün, ilaç toksisitesi, kalıtsal hastalıklar, yağlanma artışı, alkol, vasküler hasar gibi birçok nedene bağlı gelişen fibrozis ile giden geri dönüşümsüz bir hastalıktır. Bu sebeplerden en sık viral nedenler ve alkol gelmektedir. Sirozun başlıca komplikasyonları; batında asit gelişimi, özofagus varisi, hepatik ensefalopati, sarılık, albümin düşüklüğü ve buna bağlı ödem, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom ve HCC gelişmesidir. Genel olarak karaciğer hastalıklarının %75' inde hemostatik problemlere rastlanmaktadır. Sirozik hastalarda kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesi için klinik ve laboratuvar testlerini içeren pek çok skorlama sistemi geliştirilmiştir.

Çalışmamızda sebebi aydınlatılamamış siroz hastalarının histopatolojik verileri incelenmiş ve gerçekten kriptojenik olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Tüm hastalarda nakil öncesi değerleri incelenerek APRI ve FIB-4 skoru hesaplanmış ve fibrozis derecesinin tespiti amaçlanmıştır. Yine tüm hastalarda MELD ve CHILD skoru hesaplanmış hastaların nakil aciliyeti konusunda değerlendirme yapılmıştır. Son yıllarda daha sık karşımıza çıkan NASH/NAFLD patolojik tanısı konan hastaların NAFLD skoru hesaplanmış ve testin güvenilirliğine bakılmıştır. Sirozun morbidite ve mortaliteyi artıran komplikasyonlarından HCC ve asit varlığı araştırılmıştır. NASH tanısı alan hastalarda obezite ve diyabet varlığı araştırılmış etiyolojideki önemine değinilmiştir. Sirozlu hastaların HCC ye gidenlerde kan grupları incelenmiş ve kan grupları arasında kıyaslama yapılarak HCC üzerindeki riski değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Yapısı Ve Fonksiyonu

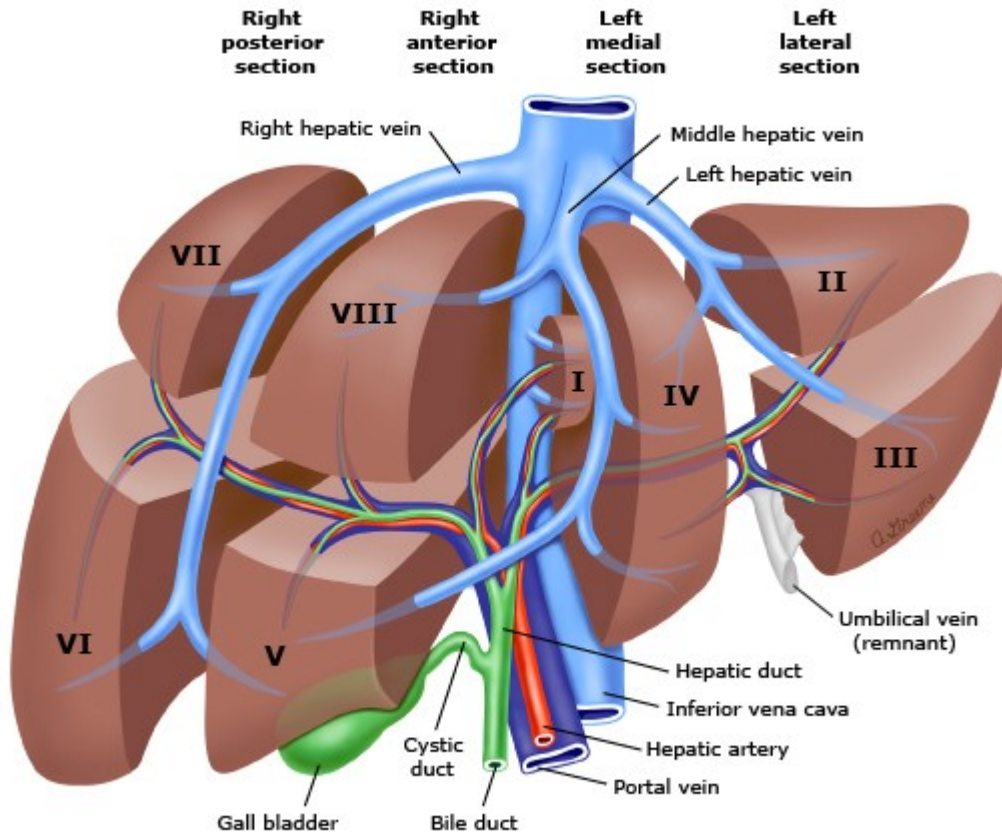
Karaciğer, total vücut ağırlığının 1/50 sini oluşturmakta olup yaklaşık 1200-1500 gramdır. Karaciğer, birden fazla gerçekleştirildiği aynı anda bu görevlerin birbiriyle ilişkisinin de gerçekleştiği canlının en büyük organdır. Karaciğer birçok fizyolojik süreç için kritik bir merkezdir. Bunlar arasında besin metabolizması, , bağışıklık sistemi desteği, kan hacminin düzenlenmesi, büyüme sinyal yollarının endokrin kontrolü, lipit ve kolesterol dengesi ve mevcut birçok ilaç dahil olmak üzere ksenobiyotik bileşiklerin parçalanması sayılabilir (1).

Karaciğer safra salgılar ve kan plazmasında bileşimini kontrol eder. Kökeninde enerji akışını düzenleyen bir sindirim bezi olup dokular için besin maddeleri sağlar ve boşaltım görevi görür. Karaciğer yaşam için hayati öneme sahiptir. Her dört dakikada bir kanı işleyerek istirahat halindeki kalbe kan akışını sağlar. Karaciğer çoğu plazma proteinini sentezler. Albümin bilirubin ve diğer maddeleri (fibrinojen, pıhtılaşma kaskadı enzimleri, lipitler, hormonlar vs) sağlar. Bilirubin konjüge edildikten sonra safra tuzları, kolesterol ve fosfolipidler eşliğinde safrayla atılır. Karaciğerin aynı zamanda savunma işlevi de vardır. Kupffer hücresi bakteri ve besin antijenlerinin sistemik dolaşıma ulaşmasını önler ve bağışıklık geliştirir (2).

2.2. Karaciğer Anatomisi

İnsan karaciğeri, boyutu soldan sağa doğru artan, kama şeklinde bir organdır. Karaciğerin 2 yüzeyi vardır: visseral ve diyafragmatik. Karaciğer morfolojik ve fonksiyonel anatomi olarak ayrılmakta olup 2 lob ve 8 segment içerir (Şekil 2-1). Karaciğerin ön yüzünde sağ ve sol lob olmak üzere iki lob vardır. Ligamentum falciforme hepatis lobları birbirinden ayırır. Karaciğerin 5/6 'sını sağ lobdur. Karaciğerin visseral yüzü 'H' harfi şeklinde 4 lobdan oluşur. Fissura sagittalis sinister'in sol tarafında olan bölüme ise lobus hepatis sinister, sulcus sagittalis dexter sağında olan bölüme lobus hepatis dexter denir. Porta hepatis'in arkasındaki kısma lobus caudatus, önündeki kısma lobus quadratus denir. Herkeste olmamakla birlikte sağ lobun altında riedel lobu denen uzantı olabilir. Caudat lobun papiller proses ve Caudat proses olmak üzere iki çıkıntısı mevcuttur (3).

II ila IV arasındaki segmentler sol lobu oluşturur ve V ila VIII arasındaki segmentler sağ lobu oluşturur (4).



Şekil 2-1: Karaciğerin fonksiyonel bölümlerini gösteren çizim (Couinaud'un bölümleri) (4)

Arteryal dolaşım: Vücutta dolaşımda olan kanın yaklaşık %15 i karaciğerden geçer. Karaciğer başlıca iki damardan beslenmekte (portal ven ve hepatik arter). Karaciğer gelen kanın % 75' i ise portal venden, geri kalan % 25' i hepatik arterden gelmektedir (5). Karaciğer

kanlanması Arteria hepatica %20' sini sağlar. Hepatik arter intralobuler arter olarak dallanır. Arterlerden bir kısmı vena portaya akar. Diğer kısım da arteriolları oluşturur ve sinüzoid olarak sonlanır sinüzoidlerde arterial ve portal vendeki kan karışır (6).

Venöz dolaşım: Başlıca venöz dolaşım hepatik ven ile sağlanmaktadır. Karaciğer sağ lobun kanı önce v. hepatica dexter a ardından vena cava inferiora boşalır. Vena hepatica sinistira 2. ve 3. Segmentleri beslemekte olup parankimde yüzeysel olarak seyreder. V. hepatica sinistira orta hepatik venle birleşip vena cava inferiora açılır (6).

Portal dolaşım: Portal ven, splenik ven, vena mezenterica superior ve vena mezenterica inferiorun birleşmesiyle oluşur daha sonra vena cava inferiora açılır. Portal ven karaciğer kanlanması %75' ini sağlar.

2.3. Karaciğer Histoloji Ve Embriyolojisi

Karaciğer foregut endoderminden ve transvers septumdan köken alır. Karaciğer parankimi üç hücre grubundan gelişir; hepatositler, biliyer epitelyum hücreleri ve kupffer hücreleridir (7). Karaciğerin yapısal olarak esas elemanı hepatositlerdir.

Karaciğer 50.000-100.000 civarında lobülde oluşur. Lobüller 0,7x2 mm boyutlarında olup şekil olarak poligonaldir. Her lobül hepatositlerden oluşur. Lobülün etrafında hepatik arteriyoller, portal venüller, safra kanalcıkları, lenfatikler ve sinirlerden oluşan portal yollar mevcuttur. En büyük olan yapı venüldür a. Mezenterica superior ve inferior ile splenik ven den oluşur. Arteriyol aorta abdominalisin çölyak dalından gelişir.

Safra kanalı safrayı hepatik kanala drene eder. Lenf lenfatikle taşınır ve ardından sistemik dolaşıma geçer. Bahsedilen yapılar bağ doku kılıfı içerisinde yer almaktadır. Hepatositler ışınal tarzda karaciğer lobülü içinde dizilmişlerdir. Hepatosit plaklarının arasında karaciğerin sinüzoidleri denen kapiller yapı bulunur. Sinüzoidal kapiller düzensiz geniş damarsal yapılar olup kümeler halinde toplanmışlardır. Sinüzoidler venüller ve hepatik arteriyollerle beslenir santral vene boşalır (8).

Karaciğerin lenf sıvısının oluştuğu kısma 'Disse aralığı' denir ve bu kısım sinüzoid endoteli ile hepatosit arasındadır. İto hücreleri yıldızsı şekilde olup disse aralığına yerleşmiştir. Dışarıdan alınan A vitamini retinil ester halinde depolar. Endotel tabakasında kupffer hücreleri bulunur. Bu hücreler fagositoz, hemogloblin sindirimi, bağışıklık sistemi aktivasyonu ve eritrosit metabolizmasında görev yapmaktadır (9).

2.4. Karaciğer Fizyolojisi

Safranın üretimi karaciğerde gerçekleşmektedir. Safranın osmolaritesi 300 mOsm/kg olup fosfolipid, bilirubin, safra tuzu, elektrolitler gibi birçok metabolitin birleşimiyle oluşur. Günde 600 ile 1000 ml civarında üretilir. Karaciğerin diğer görevi glikojen yapımıdır. Yapımda barsaklardan absorbe edilen pentoz ve heksozlar kullanılır. Bu olaya glikojenez denir. Karaciğerde aynı zamanda glikojenoliz adı verilen glikojeni parçalayarak vücuda gerekli glikozu temin edebilir. Karaciğer glikozu çoğu metabolik yolda kullanılan pentozlara dönüştürebilir. Bu işlemi heksoz mono fosfat üzerinden yapmaktadır. Karaciğer aynı zamanda yağ asitleri ile nötral yağları anabolize ve katabolize eder. Yağ asitlerini keton cisimciklerine veya aktif asetat gibi yapılara çevirir. Karaciğerin diğer görevleri; kolesterol sentezi ve esterleştirilmesi, fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezi ve parçalanması, aminoasitler kullanımıyla proteinler sentezi, aminoasitlerden deaminasyon yoluyla glikoz ve yağ asidi oluşumu, transaminasyon yoluyla aminoasit üretimi, albümin ve globülin üretimi, fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, VIII, IX, X, XI, XII üretimi, A, D, E, K ve B12 vitaminlerinin depolanması ve kullanılması, detoksifikasyon, ilaç ve kimyasal maddeleri oksidasyon, metilleme, redüksiyon, esterleştirme, asetilleme, konjugasyon gibi işlemlerle metabolize eder.

Karaciğer kupffer hücreleri vasıtası ile bakteri ve diğer mikroorganizmaların kandan arındırılmasını fagositoz ile sağlar (10).

2.5. Sirozun Tanımı

Siroz hepatik mimarinin distorsiyonu ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize ilerleyici hepatik fibrozisin geç safhasını temsil eden hastalıktır. Genellikle ileri evrelerinde geri dönüşümsüz olduğu düşünülmektedir, bu noktada tek tedavi seçeneği karaciğer nakli olabilir. Bununla birlikte, sirozun tersine dönmesi (erken evrelerinde) altta yatan nedenin tedavisinin ardından çeşitli karaciğer hastalığı formlarında belgelenmiştir. Sirozlu hastalar çeşitli komplikasyonlara karşı hassastır ve hastalarda yaşam süresi belirgin şekilde azalır(11).

2.6. Siroz Epidemiyolojisi

Karaciğer sirozunun en sık nedeni gelişmiş ülkelerde alkol, HCV enfeksiyonu ve NASH iken; gelişmemiş ülkelerde HBV enfeksiyonu sebep olmaktadır (12). Sirozun prevalansını belirtmek zordur ve başlangıçta asemptomatik olduğundan daha yüksek olduğu

tahmin edilmekte. Prevalansı Fransa'da %0 ile 3 olup insidansı İngiltere ve İsveç'te 100.000'de 15,3 ile 132,6 arasında hesaplanmıştır.

2.7. Sirozun Patofizyolojisi

Kronik karaciğer hastalığında siroza geçiş, hepatik stellat fibrogenез, anjiyogenez ve vasküler oklüzyonun sonucu parankimal hasar, hepatik endotel disfonksiyonu sonucu meydana gelir (13). Hepatik endotelyal disfonksiyon nitrik oksit başta olmak üzere vasodilatör maddelerin yetersiz salınımı ile karakterizedir. Nitrik oksidin salınımı endotelyal nitrik oksit sentetazın düşük aktivitesi ve artmış vazokonstriktör üretimi (esasen adrenerjik stimülasyon ve tromboksan A2 üretimi, ek olarak renin-anjiyotensin sistemi, antidiüretik hormon ve endotelin aktivasyonu) ile inhibe edilir (14).

Portal kan akışına artan karaciğer direnci, sirozdaki portal basıncını artıran birincil faktördür. İlerleyici karaciğer hastalığı yapısal bozuklukları; endotel disfonksiyonu ve artmış hepatik vasküler basınca bağlı fonksiyonel anormalliklerin kombinasyonundan oluşur. Bu anormalliklerin moleküler mekanizmaları sınırlandırılmış ve tedavi için yeni hedefler belirlenmiştir. Splanchnic vazodilatasyon, portal venöz sisteme kan akışının artmasıyla artmakta, portal basıncındaki artışı şiddetlendirmektedir. Splanchnic vazodilatasyon sirozdaki intrahepatik hemodinamikteki değişikliklere bir cevaptır. Bu nedenle, portal kan basıncını regüle etmek tedavi hedeflerinden biridir. İlerlemiş sirozda, splanchnic vazodilatasyon, portal hipertansiyon ve asitle birlikte hepatorenal sendromun patogeneğinde büyük rol oynar. Sistemik vazodilatasyon ayrıca ciddi vakalarda hepatopulmoner sendrom ve arteriyel hipoksemiye yol açan pulmoner ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur.

Porto-pulmoner hipertansiyon, pulmoner dolaşımdaki endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen pulmoner vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Varislerin oluşumu ve artması, anatomik faktörler, artan portal basıncı ve kollateral kan akımı hepsi de varis kanamasına katkıda bulunan vasküler endotel büyüme faktörüne bağlı anjiyogenezden kaynaklanır. Gastrik mukozal damarların genişlemesi portal hipertansif gastropatiye yol açar. Ek olarak, portosistemik kollateraller yoluyla portal kanın sistemik dolaşıma kanlanması ve retiküloendotel sistem fonksiyonunun kaybı hepatik ensefalopatinin önemli bir belirleyicisidir. Bununla birlikte, sinüzoidlerin ve intrahepatik şantların kılcallaşması da önemlidir, çünkü bu değişiklikler karaciğer yetmezliğinin ana belirleyicisi olan hepatosit perfüzyonunu etkiler

2.8 Sirozun Sınıflandırılması

2.8.1. Morfolojik Sınıflandırma

1- Makronodüler Siroz: Farklı ebatlarda çapı 5 cm' e ulaşabilen rejenerasyon nodülleri ile karakterizedir. Viral hepatitlerde en sık görülür

2- Mikronodüler Siroz: Çapı genelde 1 cm'den küçük nodülle karakterize olup septum incedir. Etiyolojisinde ilk olarak alkole bağlı hepatit yer alır.

3- Miksnodüler Siroz: Makronodüllerin ve mikronodüllerin birlikte izlemekte olup sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu karakterdedir (15). Pasif ve aktif olmak üzere ayrılır.

Karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) normal aralıkta ise pasif, yükselmişse aktif siroz denilir (15).

2.8.2. Klinik Evre Sınıflandırması

Sirozlu hastalarda asit, varis kanaması ve ensefalopati gibi klinik bulgular varsa dekompanse siroz; bu klinik bulgular yoksa kompanse siroz olarak adlandırılır (16).

2.8.3. Etiyolojik Sınıflandırma

Viral hepatit

Akut viral hepatit, karaciğeri etkileyen hastalıkların başında gelmektedir. Etken ajanlardan hepatit A virüsü (HAV), hepatit E virüsü (HEV) genel olarak fekal-oral bulaşır; hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) kan veya vücut sıvı teması, enfekte iğne, cinsel ilişki vs. yolla bulaşmaktadır. HAV: Picorna viridae ailesine ait, zarfsız, tek-sarmallı RNA virüsüdür. HBV: Hepadna viridae ailesine ait, çift-sarmallı, zarflı, DNA virüsüdür. HCV: Flaviviridae ailesine ait, zarflı, tek-sarmallı, RNA virüsüdür. HDV: Delta viridae ailesine ait, zarflı, tek-sarmallı RNA virüsüdür. HEV: Zarfsız, tek-sarmallı, RNA virüsüdür. Antijenik ve moleküler açıdan farklı olmalarına karşın tüm virüsler benzer kliniğe sebep olmaktadır. Kronik viral hepatit, bahsedilen virüslerin kronik inflamasyonuna bağlı durumdur. Kronik hepatitlerin en sık sebebidir. HCV, HDV, HBV kronik viral hepatitin sebebi olan en sık viral nedenlerdir. Kronik viral hepatit toplumda sık izlenmekte olup tedavi edilmezse siroza veya hepatosellüler karsinoma ilerleyebilir (17).

Diğer viral hepatitler arasında Herpes simpleks, Epstein-barr, Sitomegalovirus, Cocksackie virüsü, Varicella zoster, Kızamık, Kızamıkçık virüsü yer almaktadır.

Alkolik hepatit

Uzun süren fazla miktarda alkol tüketimi karaciğerde ilerleyici hasar oluşturur. İlk olarak yağlı karaciğer bulgusu verir. Sonrasında alkolik hepatit ve neticesinde alkolik sirozu izleyen süreç meydana gelir (18). Alkol karaciğerde mikrozomal okside edici sistem (MEOS), katalaz ve alkol dehidrogenaz (ADH) olmak üzere üç farklı enzimatik yolla etki göstermektedir. ADH etanolü okside eder ve asetaldehit meydana gelir. Asetaldehit hepatositleri tahrip ederek Kuppfer hücrelerini uyarabilir. Sonrasında stellat hücreler aktive olur ve fibrinojenik sitokinler salgınır. Bu da kollojen ve ekstraselüler matriks oluşmasına neden olur. Oluşan bu iki yapı peri portal-peri santral-santral venleri bağlar. Sonuç olarak rejeneratif nodül gelişir ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olur (19).

Hemokromatozis

Hereditör hemokromatozis otozomal resesif bir hastalık olup demir metabolizması ile ilgili çeşitli genlerde meydana gelen mutasyon sonucunda oluşur (20). Bireyde mutasyon saptanırsa diğer aile bireylerinde herhangi bulgu göstermeden biyokimyasal ve aile taraması ile de tanı konabilmektedir. Semptomatik hastalarda tanı yaşı 40-50 civarındadır. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 2-8 kat daha fazladır. Kadınlarda mens ve doğum gibi kan kayıpları sebebiyle tanı konması daha güçtür. En sık görülen klinik bulgular; halsizlik, karın ağrısı, eklem ağrısı, libido kaybı ve impotanstır. Fizik muayenede karaciğer normalden büyüktür. Kronik karaciğer hastalığının özelliği olan asit, sarılık, splenomegali gibi bulgular tespit edilebilir. Erken tanı alan hastalarda diyabet daha az izlenmekte olup genelde karaciğer sirozu sonrasında görülür. Ciltte pigmentasyon varlığı tanı koymada yardımcıdır. Genlerde oluşan mutasyona göre klinik şiddetli veya hafif izlenebilir (21). Hemokromatoziste serum ferritin düzeyi ve hepatic demir miktarı fazladır. Biriken demirlerin siroz yapma ihtimali günümüzde azalmış olup %5-10 civarındadır (22). AST ve ALT seviyeleri hafif artmıştır. Genelde flebotomi sonrası enzimler normal aralığa döner. Fakat siroz geliştikten sonra hastalık teşhis edilirse tedavi işe yaramayabilir ve hepatosellüler karsinom gelişebilir (23). Demirin biriktiği yerlere bağlı endokrinopatiler gelişebilir. Örneğin testislerde birikerek testiküler yetmezliğe bağlı impotans ve libido kaybı görülebilir. Bu klinik bulgu hipofizde demir birikimine bağlı gonadotropin yetmezliği nedeni ile de meydana gelir. Pankreasta demir birikimi sonrası diyabet gelişebilir. Kalpte demir birikimine bağlı konjestif kalp yetersizliği (KKY), kardiyomyopati ve ritim bozukluğu görülebilir (24). Özellikle 2. ve 3. metakarpofalangeal eklemden demir birikerek artropati izlenebilir. Demir birikimi olmadan da

artropati kliniği olabilmektedir. Hastalıkla ilişkili artropatiler flebotomiden fayda görmez (25).

Tanıda ilk olarak biyokimyasal parametreler kullanılır (ferritin, transferin saturasyonu). İkinci basamakta ise başta HFE geni olmak üzere genetik testlere bakılır. Tanıda transferin saturasyonu referans değeri $>45\%$ olarak belirlenmiştir (26). Ferritinin karaciğeri hasara uğratacağı kabul edilen eşik değeri ise $>1000 \mu\text{g/l}$ olarak kabul edilmiştir. Fakat ferritin akut faz reaktanı olduğundan ve genç hastalarda hemen yükselmediğinden sensitivitesi daha düşüktür (27). Bazı hemokromatozisli hastalarda organda demir yükü varken transferin saturasyonu veya serum değeri normal olabilir. Eğer serum demirde ve transferin saturasyonunda anlamlı bozukluk varsa genetik test yapılmalıdır.

Ferritin düzeyi $>1000 \mu\text{g/l}$ olması, hepatomegali varlığı ve karaciğer enzimleri artmışsa karaciğerden biyopsi yapılması gerekir (28). Biyopside histolojik değerlendirmenin yanı sıra parankimdeki demir ölçümü de önemlidir (29).

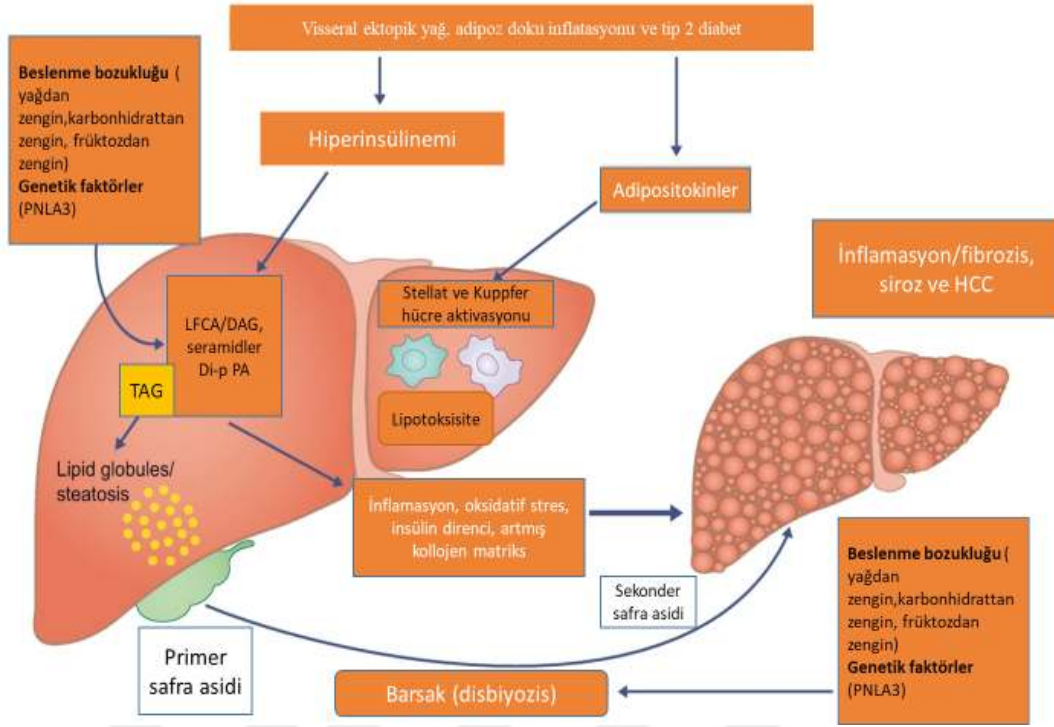
Erken tanı konulabilirse tedaviyle tamamen kür mümkündür. Flebotomi tedavinin temelini oluşturur. Flebotomi sayısı hastadan hastaya değişir. Flebotomi tedavisine tolerans gösteremeyenlerde deferroksamin denilen demir şelatörü kullanılabilir. Tedavideki amaçlar; transferin saturasyonunun 50% nin aşağısına çekmek, serum ferritin düzeyinin 50 ng/ml nin altına çekmektir. Hedefe ulaşıncaya fibrozis de gerilemektedir. Fakat siroz gelişmiş ise HCC riskinde azalma beklenmez. Tedavi ile diyabet daha regüle hale gelirken gonadal ve eklem bulgularında düzelme beklenmez. Tanı ve tedavisi gecikip son dönem karaciğer (KC) yetmezliği olanlarda KC transplantasyonu endikedir (30).

Non alkolik yağlı karaciğer

Non alkolik yağlı karaciğer, görüntüleme veya histopatolojik incelemede karaciğerin 5% 'inden daha fazla oranda yağ vakuollerinin oluşturduğu durumdur (31). Prevalansı tam olarak bilinmemektedir fakat gün geçtikçe siroz etiyojisinde önemi ortaya çıkmaktadır. Hastalık ilk olarak 1980 senesinde Ludwig tarafından Non alkolik steatohepatit (NASH) olarak ele alınmış ve mevcut çalışmalara ışık tutmuştur. Bu hastalarda alkole bağlı hepatit gibi karaciğer bulguları vardır fakat hastaların alkol alım öyküsü yoktur (32). Daha sonraki yıllarda karaciğerde hepatit olmayan ve bulguları görülmeyen yağlanmalar izlenmiş olup Non alcoholic fatty liver (NAFLD) ismi verilmiştir. NASH de NAFLD grubu hastalıkların bir alt grubu olarak ele alınmıştır. NAFLD son yıllarda oldukça popüler olup gelişmiş ülkelerdeki en

sık karaciğer hastalığıdır. Obezite, diyabet gibi metabolik sendrom arttıkça hastalık daha da artmaktadır (33). Ortalama %10-20 arasında görülmektedir. Metabolik sendromlularda bu oran %70-90 lara varmaktadır. Gerçek prevalans bilinmemektedir çünkü NAFLD hastalığının çoğu asemptomatik seyreder. Başlıca eşlik eden durumlar tip 2 diyabetes mellitus (DM) veya insülin direnci, obez hastalar, hiperlipidemi ve hipertansiyondur (34). Eğer hastalık ilerleyip NASH e dönüşürse siroz veya HCC gelişme riski vardır (33).

NAFLD de birçok sebep kliniğe yol açabilirken bazı hastalarda neden bulunamayabilir. Etiyolojide en çok göze çarpan faktörün insülin direnci olduğu kabul edilmiştir. Genetik ve çevresel etmenlerin de etkili olduğu kabul edilmiştir (35). NAFLD ile birlikteliği en fazla olan hastalık obezitedir. Obez hastalarda sıklık normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip insana göre 6 kat fazladır. Aynı zamanda fibrosiz gelişiminde obezite risk faktörü kabul edilmiştir. KC yağlanması bir diğer önemli etiyolojik faktör ise kişinin DM hastası olmasıdır. NAFLD tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3 ünde DM saptanmıştır. DM hasasında normal bireye göre KC yağlanması 2,6 kat daha fazladır. DM yine obezite gibi fibrozis için önemli bir risk faktörüdür (36). Etki mekanizması şekil: 2-2 de gösterilmiştir (37). NAFLD ile takipli olan hastaların %8-20 sinde dislipidemi mevcuttur. Özellikle trigliserid yüksekliği olanda yağlanma-steatohepatit daha sık izlenmektedir. Uzun dönem total parenteral nutrisyon (TPN) alanlarda KC yağlanması ve steatohepatit riski artmıştır. Fakat hangi mekanizmayla olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Hızlı bir şekilde kilo kaybetmek, barsak operasyonları ve obezite cerrahisi de KC yağlanmasına yol açabilir (38). Yine ilaçlardan amiodaron, stilbesterol, methotreksat, nifedipin, diltiazem, tamoksifen, perheksilin KC yağlanması için risk faktörüdür. Karbon tetraklorür, dimetilformamide, sarı fosfor gibi endüstride kullanılan ürünler de KC yağlanması yapabilir (39). Çölyak hastalığı, lipoprotein B sekresyon bozukluğu insülin direnci olan sendromlar, Wilson hastalığı KC yağlanması ve steatohepatit gelişmesinde önemli risk faktörlerindendir (40). NASH tanısında görüntülemeye ultrasonografi (USG), bilgisayar tomografisi (BT), manyetik rezonans (MR) ve elastografi kullanılır. Kesin tanısı ve derecelendirilmesi KC biyopsisi ile olur. Tedavi altta yatan sebebi düzeltmek gerekir. Hiperglisemi ve hiperlipideminin düzeltilmesi sebep olan ilacın kesilmesi, kilo verme ve tansiyonu regüle etmek etkilidir (41).



Şekil 2-2 : Diyabet ve hızlı kilo verme sonucu gelişen karaciğer yağlanması mekanizması

Otoimmün hepatit

Karaciğerin kronik inflamasyonla karakterize hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Ülkemizdeki hepatitlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Tip1, tip2, tip3 olmak üzere 3 e ayrılır. Tip1 de anti nükleer antikor veya anti sma, tip 2 de anti lkm1, tip3 de anti sla pozitifliği izlenir. Hastalar genelde halsizlik yorgunluk şikâyetiyle başvurmaktadır. Hastaların dörtte biri hepatit atağıyla gelir. Hastalarda sarılık, splenomegali, hepatomegali gibi klinik bulgular izlenebilir. AST ve ALT yüksekliği, serum globülin düzeyi artışı, sedimentasyon artışı laboratuvar bulgularındandır. Hastalar asemptomatik de gelebilir fulminan hepatit kliniği ile de gelebilir (42). Tedavide steroid, 6-merkaptopürin, azatiopürin, siklosporin ve tacrolimus gibi immünsüpresif ilaç verilir (43).

İlaça bağlı hepatit

İlaça bağlı hepatit toplumda sık görülen bir durumdur. İlaçların birçoğu karaciğerde metabolize olur. Bu nedenle giderek önem kazanan bir hale gelmiştir. İlaçların piyasadan toplatılma sebeplerindendir. Bazı ilaçların önceden toksik olduğu bilinebilir. Aşırı dozda KC fonksiyonlarını etkileyebileceği öngörülür. Bu etkiye intrinsik etki denir. Bu gruptaki ilaçlardan bazıları: Asetaminofen, siklofosfamid, valproik asit, kokain, methotreksat. Bazı ilaçların ise hepatit yapması önceden tahmin edilemez. Bu etkiye de idiosinkrazik etki denir.

İlaç ilişkili hepatitlerin büyük kısmı bu gruptadır. Bu grup ilaçlardan bazıları: Halotan, fenitoin, asetilsalisilat, ko-amoksilav, diklofenak sodyum, eritromisin, klorpromazin (44). Tanı konur konmaz ilaç kesilmelidir. Hastanın kliniği asemptomatikten fulminan hepatite kadar varyasyon gösterebilir.

Veno-okluziv hastalıklar

Karaciğer hastalarında veno-okluziv hastalıkların başında budd-chiari sendromu gelmektedir. Hepatik venlerin obstruksiyonu sonucu gelişen hastalıktır. Tıkanıklık minör hepatik venden vena cava inferiora kadar uzanım gösterebilir (45). Tıkanıklık lümen içerisinden de kaynaklanabilir; dışarıdan bası sonucuyla da oluşabilir. Hepatomegali asit gibi bulgular görülür. Tedavide antikoagülan veya trombolitik ajan kullanılır. Girimsel işlem de tedavi seçenekleri arasındadır (46). Bir diğer etiyoloji ise hepatik veno-okluziv hastalıktır. Özellikle kemik iliği naklinden sonra yüksek doz tedaviye bağlı gelişir. Karaciğer enzimlerinde yükselme asit, ensefalopati, özofagus varisi gibi komplikasyonlar görülebilir.

Wilson hastalığı

Wilson hastalığı otozomal resesif geçiş özelliği olan bakır metabolizmasındaki bozukluk ile ilişkili hastalıktır. Esas bozukluk fazla biriken bakırın organlarda yük oluşturarak hasar yapmasına dayanmaktadır. Bakır vücutta ilk karaciğerde birikmektedir. Bakırın safraya boşaltımında azalma mevcuttur. Ve sonuç olarak hepatositleri tahrip ederek fonksiyon bozukluğuna yol açar. 13. Kromozomdaki ATP7B genindeki mutasyon sonucu gelişir (47).

Bakırın biriktiği yere göre psikiyatrik, nörolojik veya motor hareket bozukluğu da izlenebilir. Hastalardaki KC bozukluğu asemptomatikten fulminan hepatite kadar varyasyon gösterebilir. Ortalama 2-3. Dekadda görülür. Hemoliz, davranış değişikliği karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda akla gelmelidir. Klinik olarak açıklanamayan akut ve kronik karaciğer hastalığı, nedeni bilinmeyen nörolojik bulgular, akut hemoliz, psikiyatrik bozukluk, davranış değişikliği gibi durumlarda Wilson hastalığı düşünülmelidir (48). Tarama testinde serum seruloplazmine bakılır. Wilson hastalığında seruloplazmin değeri düşük beklenir. Normal olsa da hastalığın olmadığı anlamına gelmez. İdrarda ölçülen bakır yüksek iken serumdaki bakır seviyesi normal veya yüksek olabilir. Tanıda biyopsi yetersiz olup asıl tanı karaciğerde kuru bakır ağırlığının 250µg/g' in üzerinde olmasıyla konmaktadır. 24 saatlik idrarda ölçülen bakır değerinin 100µg/g' in üzerinde olması da tanı için önemlidir. Tedavide penisilamin, trientin, amonyum tetrathiomolibdat gibi şelatörler kullanılmaktadır (49).

Hastalar erken tanı ve tedaviye normal yaşamına dönebilirken tedavi edilmeyen vakalar 2-5 yıl içinde kaybedilebilir.

Diğer sebepler

Karaciğer yetersizliği yapan diğer sebepler arasında alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, alagille sendromu, amiloidoz, kalp hastalıkları, wolman hastalığı, glikojen depo hastalığı, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit yer almaktadır.

Kriptojenik siroz

Etiyolojinin açıklanan herhangi sebeple ilişkilendirilemediği hastalıklar kriptojenik siroz olarak kabul edilmektedir. Fakat kriptojenik siroz demeden önce diğer siroz nedenlerinin olmadığını göstermek gerekir. HBV, HCV, CMV, EBV vs virüslerin olmadığını, alkol kullanmadığını, herhangi toksik ilaç veya bitkisel ürün almadığını, oto antikorların negatifliğini, kan ürünü almadığını, idrarda bakır ve serum seruloplazmin değerinin normal olduğunu, PBS ve PSK olmadığını, HFE gen mutasyonu veya ferritin yüksekliğinin olmadığını göstermek gerekir. Eskiden kriptojenik sirozlu hastaların oranı %30 a kadar yüksek iken 1992 yılında Jefferslj ve ark. yaptığı çalışmada kriptojenik sirozlu hastaların çoğunun HCV 'e bağlı siroz olduğunu saptamıştır (50). Günümüzde kriptojenik siroz hastaların sayısı hala %10 u bulmaktadır. Bu hastalarda etiyolojinin otoimmün hepatitin sessiz ilerleyişi, hastanın gizlice alkol alımı, tespit edilmeyen virüsün olabileceği veya nonalkolik steatohepatitin ileri evresi olabileceği düşünülmektedir. Kriptojenik sirozlu vakalar gitgide önem kazanmaktadır. Araştırmalar metabolik sendrom, Tip 2 DM, insülin direnci, hiperlipidemi risk faktörü olduğunu göstermiştir (51). Araştırmalar kriptojenik sirozlardaki asıl sebebin NASH in sessiz ilerlemesi sonucu olabileceğini düşündürmektedir (52).

2.9. Siroz Hastalarında Klinik Ve Fizik Muayene Bulguları

Sirozda başlangıçta klinik sessiz olup herhangi bulgu izlenmeyebilir. Fakat hastalık ilerledikçe nonspesifik klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı görülebilir. Kusma nadir de olsa eşlik edebilir. İştahsızlığa bağlı kilo kaybı görülebilir fakat ileri evrede asit gibi sıvı birikimine bağlı kilo artışı dahi izlenebilir. Sirozlu hastalarda kaşıntı yaygın olup genellikle ekstremitelerde belirgindir. Ateş nadir de olsa izlenebilir. Yine sıvı birikimine bağlı nefes darlığı izlenebilir. Seksüel disfonksiyon ve impotans diğer görülen klinik bulgulardandır (12).

Fizik muayenede asit, sarılık, splenomegali, özellikle tenar ve hipotenar bölgede olmak üzere kas atrofisi, dupuytren kontraktürü, pigmentasyon, hipotansiyon, dudak kenarında çatlaklık, soluk renk başlıca görülen bulgulardır (53).

Tablo 2-1: Sirozun Klinik Bulguları

SİROZUN KLİNİK BULGULARI			
SEMPTOMLAR	LABORATUAR BULGULARI	FİZİK MUAYENE	GÖRÜNTÜLEME TESTLERİ
*Kilo kaybı	*Yüksek aminotransferazlar	*Hepatomegali	*Nodüler karaciğer
*Sarılık	ve alkalın fosfataz	*Asit	*Artmış ekojenite
*Halsizlik	*Yüksek gama-glutamil	*Splenomegali	*Sağ lobun atrofisi
*Kaşıntı	transpeptidaz	*Palmar eritem	*Kaudat veya sol lobların hipertrofisi
*Yorgunluk	*Trombositopeni-Lökopeni-	*Clubbing	*Asit
*İnfertilite	Anemi	*Hipertrofik osteoartropati	*Hepatosellüler
*İştahsızlık	*Düşük serum albümini	*Dupuytren kontraktürü	karsinoma
*Koyu renkli idrar	*Uzamış protrombin zamanı	*Jinekomasti	*Portal / hepatik/
*Amenore-oligomenore	*BNR yüksekliği	*Testiküler atrofi	mezenterik ven
*Batında distansiyon	*Hiperbilirubinemi	*Fetor hepaticus	trombozu
*Alt ekstremitelerde ödem	*Hiponatremi	*Caput medusa	*Portosistemik
*Melena-hematemez	*Yüksek serum kreatinini	*Parotis bezi büyümesi	kollateraller

2.10.Sirozun Komplikasyonları

Sirozda hastalığa bağlı karaciğer ve karaciğer dışı organları etkileyen komplikasyonlar izlenebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda hayati tehdit eden komplikasyonlar görülür. Bunlardan bazıları; asit, özofagus varisi, hepatik ensefalopati, HCC, peptik ülser, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hipogonadizmi hipoglisemi veya diyabet, anemi, nötropeni veya trombositopeni gibi komplikasyonlardır (54).

2.11. Siroz Hastalığı Tanı Yöntemleri

Karaciğer sirozda ilk aşamada kullanılan tetkik ultrasonografidir (USG). USG de karaciğerin boyutu, parankim özellikleri dalağın boyutu ve asit gibi komplikasyonlar

izlenebilir (55). Doppler USG de ise hepatik arterin, hepatik venin ve portal venin çapı, trombüs varlığı gibi klinik hakkında bilgi verir ve ek tedavi seçeneği oluşmasında yardımcı olur.

Bilgisayar tomografisi diğer görüntüleme yöntemidir. Karaciğerin yapısı, asit varlığı, mezenterde ödem, KC etrafındaki lenf nodları hakkında bilgi verir. Siroz da MR ve USG ye göre daha üstündür. Diğer görüntüleme yöntemi olan MR özellikle HCC tanısı koymada ve nodüllerin karakteristiğini göstermede diğer grafilere göre üstündür (56).

Karaciğerde siroz tanısında kullanılan en iyi yöntem KC biyopsisidir. Fakat invazif işlem olduğundan ilk tercih değildir. Biyopsi sonucuna göre fibrozis olmayan en erken evreden siroza kadar skorlama yapılır. Knodel (skor 0-4) , Ishak (0-6), Metavir (f0-f4) skorlama sistemlerinden bazılarıdır.

2.12. Siroz Hastalarında Tedavi

Siroz hastalarında medikal tedaviden önce beslenmeyi düzenlemek gerekmektedir. Kişi günde ortalama 1-1,5 gr proteinden fazlasını tüketmemelidir. Dönlük sodyum tüketimi ise 2000 mg la sınırlandırılmalıdır. Eğer hastanın serum sodyum değeri 120 mmol/litre ise sıvı kısıtlaması da gerekmektedir.

Siroz olan hipertansif hastaların tansiyonu önce normotansif sonra hipotansif hale gelebilir. Ortalama arter basıncı <82 mmHg olanlarda yaşam süresinin kısaldığı gözlemlenmiştir. Hipotansiyon olan ve kardiyak indeksin 1,5 l/dk/m2 den az olan kişilerde hepatorenal sendrom ve asit gelişme riski artar. Özellikle hipotansiyon aşamasına gelen hastalar anti hipertansif ajanları kesmelidir (57).

Varis kanama proflaksisinde non selektif beta blokör ajanlar kullanılmaktadır. Fakat varisi olmayan erken dönem sirozlu hastalarda beta blokör kullanımı varis gelişmesini engellemez. Hipotansif hastalarda midodrin ve ocreotit kullanımı hepatorenal sendrom gelişmesini önlemektedir (58).

Sirozlu hastalarda analjezik kullanımına dikkat edilmelidir. Gastrointestinal sistem kanaması ve akut böbrek yetersizliğinde non-steroid anti inflamatuvar ajanlardan kaçınılmalıdır. Opiyatlar hepatik ensefalopati riskini artırdığı için önerilmemektedir. Tramadol düşük dozda güvenilirdir. Asetaminofen alkol nedenli siroz dışında güvenilir olup günde 2 gr alımı geçilmemesi önerilir (59). Proton pompa inhibitörleri (PPI) rutin kullanılmaktadır. Fakat

hastanede yatan ve PPI kullanan sirotik hastalarda bakterial peritonit riski artmıştır. Bu nedenle endikasyon yoksa PPI kullanımından kaçınılmalıdır (60). Statin grubu ilaçlar özellikle NASH e bağlı KC sirozunda kardiyovasküler riski azalttığı gözlenmiştir (61). Vazopressin reseptör analoğu olan vaptan grubu ilaçlar asit ve hiponatremide denenmiş olup mortaliteyi arttırdığı için ve hepatotoksik olduğu için kullanımı önerilmemektedir(62).



3. MATERYAL VE METOD

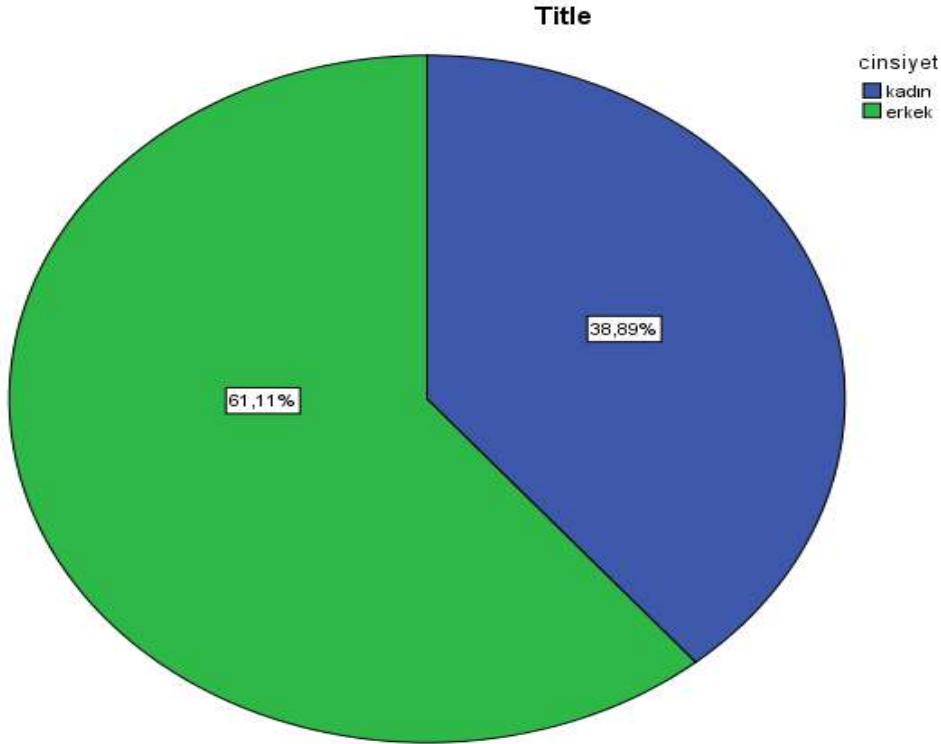
Yapılan çalışmada 2010-2018 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi hepatoloji polikliniğine başvuran ve kriptojenik siroz ile takipli olan hastalar incelenmiştir. Hastalar kliniğe genelde halsizlik, yorgunluk, karında şişlik, karın ağrısı, sarılık kanlı kusma, bacaklarda ve ayakta ödem şikâyeti ile başvurmuştu. Hastalarımızın tanısı serolojik inceleme, biyokimyasal tetkikler, mikrobiyal inceleme, endoskopi, ultrasonografi, elastografik inceleme, karaciğer biyopsisi ile sebebi aydınlatılamamış olup karaciğer transplantasyonu sonrası patolojik inceleme ile konulmuştur.

Siroz olan hastalarda etiyojiye yönelik bütün faktörler incelenmiştir. Öncelikle viral hepatit açısından HBV, HCV, HEV, HAV, HDV bakıldı. Viral sebepler ekarte edildiğinde otoimmün hepatit açısından ASMA, LKM-1, ANA bakıldı. Yine PBS açısından AMA değeri tetkik edildi. İskemiye bağlı karaciğer sirozu şüphesi olan hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Klinik ve biyokimyasal olarak alkolik hepatit şüphesi olan hastalarda alkol kullanım anamnezi ayrıntılı olarak alındı. Alkol kullanmayan hastalarda diyabet varlığı ve hastanın metabolik sendrom açısından inceleme yapıldı. Hastaların ilaç kullanım öyküsü kendisine ve yakın çevresine soruldu. Veno-oklüziv hastalıklar açısından portal ven doppler ultrasonu çekildi. Etiyolojisi bulunamayan ve ailede siroz olan hastalarda Wilson açısından 24 saatlik idrarda ve serumda bakır düzeyi, serumda seruloplazmin düzeyi, genetik testler çalışıldı ve ileri tetkik olarak karaciğer biyopsisi yapıldı. Yine de yapılan tüm tetkikler negatif gelen 324 hasta tespit edildi.

Nakil olup kriptojenik olan 324 hastanın patolojik incelemeleri yapıldı. Tüm hastaların nakile alınmadan önceki APRI ve FIB-4 skoru hesaplandı. Patolojisi NASH ile uyumlu hastalarda NAFLD skoru hesaplandı. NASH patolojik tanılı hastaların BMI ve DM varlığı incelendi. Hastalarda HCC, asit, varis olup olmadığı incelendi. Hastalarda CHILD ve MELD skorları hesaplandı. Nakil öncesi başta AFP olmak üzere tümör marker değerleri incelendi.

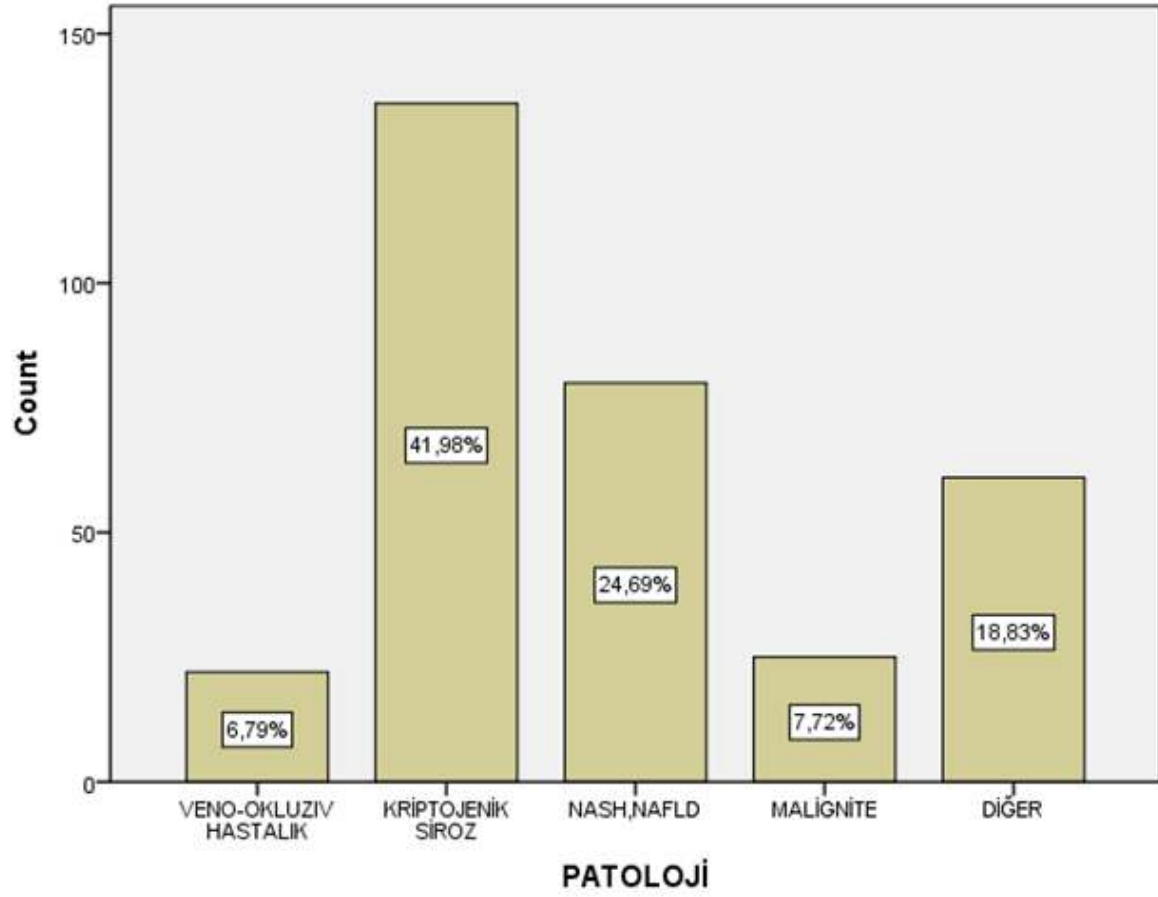
4. BULGULAR

İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde kriptojenik siroz ile takipli olup nakil olan hastaların 126' sı kadın 198' i erkek olup toplamda 324 hasta tespit edildi.



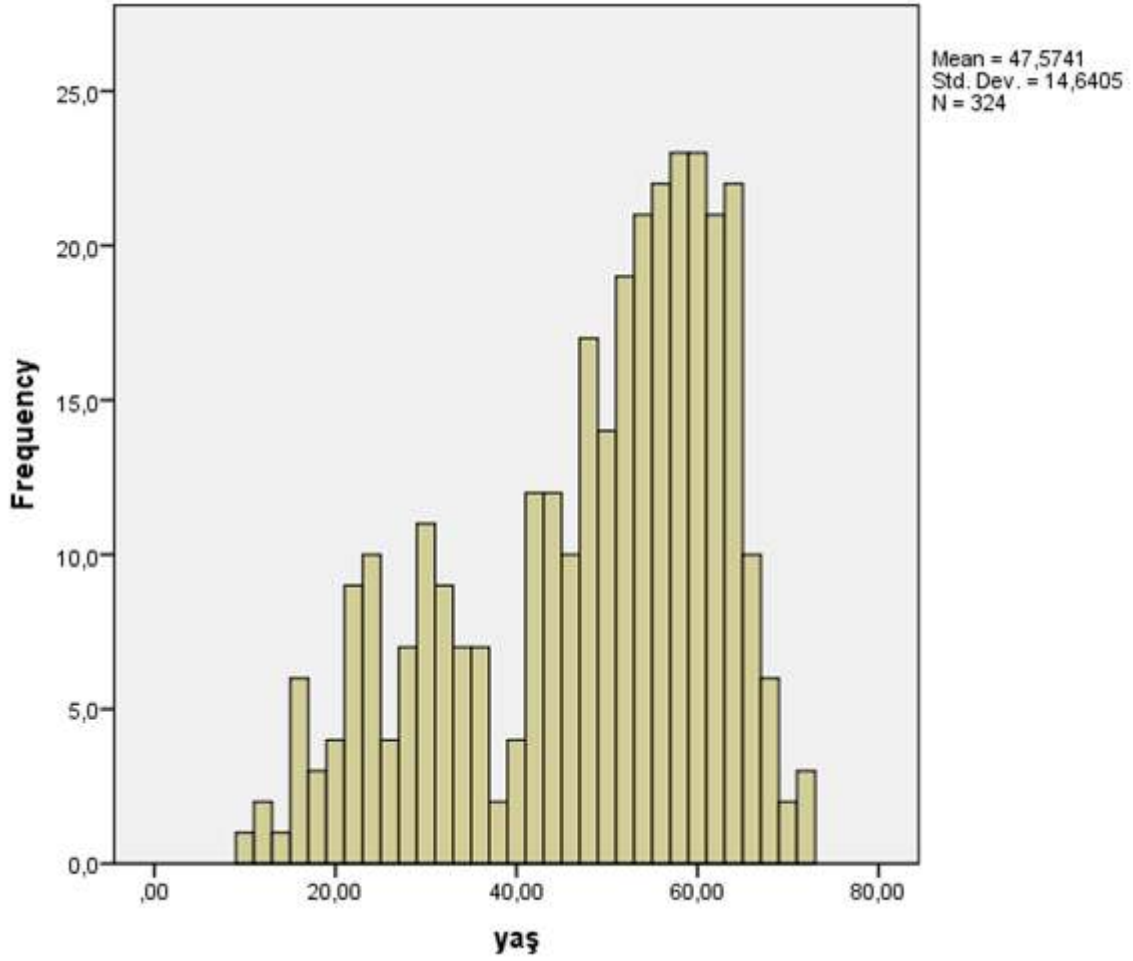
Şekil 4-3: Siroz hastalarının yaşa göre dağılımı

Kriptojenik siroz nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda patoloji sonuçlarına göre etiyolojik inceleme yapıldı. Veno-oklüziv hastalıkla uyumlu hasta sayısı 22 (%6,8), hepatosteatoz (NASH, NAFLD) 80 (%24,7), hepatosellüler karsinom 25 (%7,7), diğer hastalıklar 62 (%19,1) hastada tespit edildi. Yine patolojiye göre etiyolojisi bulunamayan hasta sayısı 135 (%41,7) olarak saptandı. Diğerleri olarak adlandırdığımız grupta ise alfa-1 antitripsin eksikliği olan hasta sayısı 1 (%0,3), hemokromatozis 4 (%1,2), HBV hepatiti 7 (%2,1), hemofagositik sendrom 2 (%0,6), biliyer patolojiye bağlı siroz (PSK, PBS gibi) 17 (%5,2), iskemik hepatit 2 (%0,9), otoimmün hepatit 14 (%4,3), Wilson 10 (%3), glikojen depo hastalığı 1 (%0,3), amiloidoz 2 (%0,6), HCV hepatiti 2 (%0,6) kişide saptanmıştır.



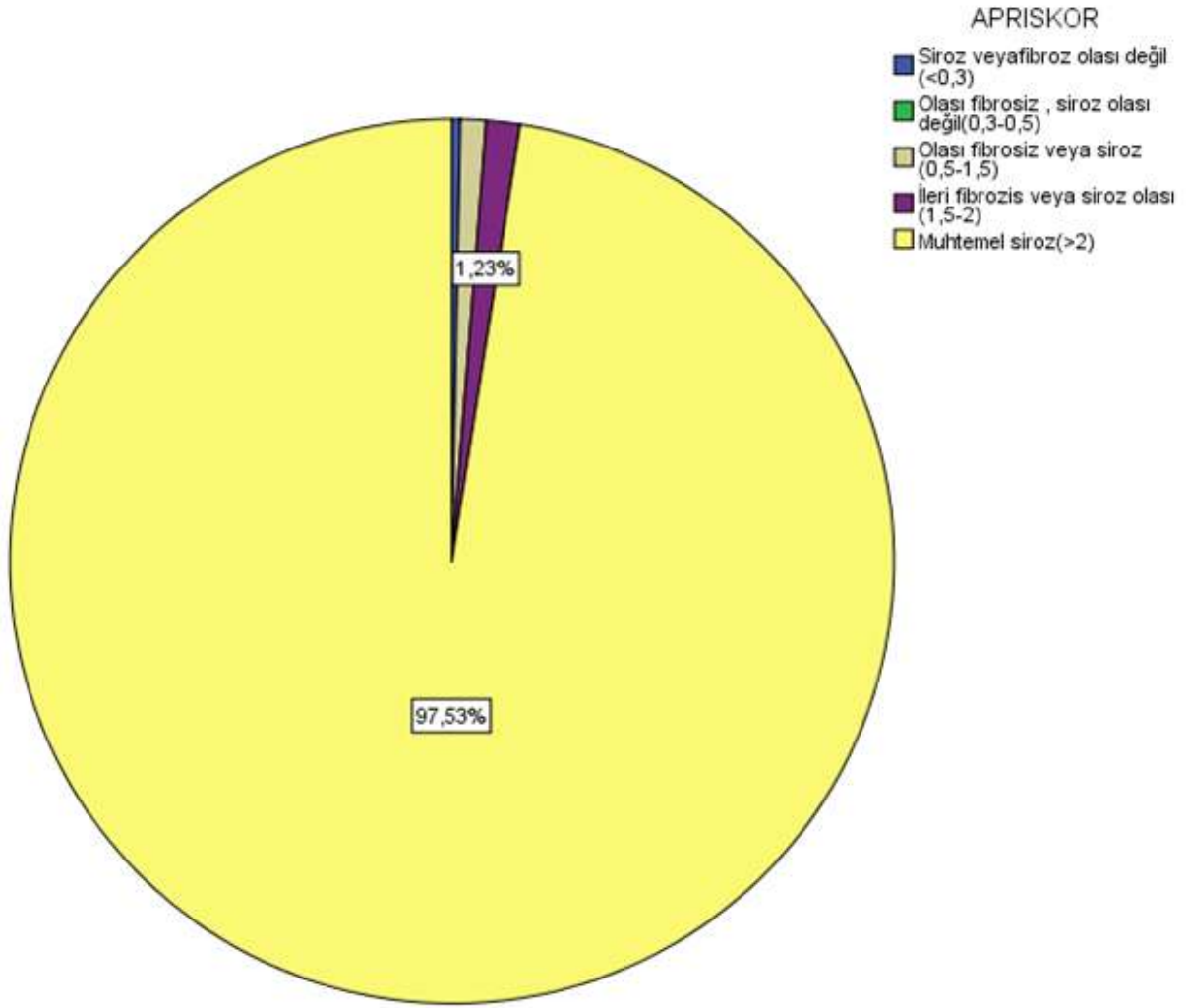
Şekil 4-4: Kriptojenik siroz tanımlı hastalarda patolojik tanı sınıflaması,
NASH: Non alkolik steatohepatit NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Hastaların ortalama yaşı 47,5($\pm$ 14,6) olup şekil 3 de yaş aralığı gösterilmiştir.



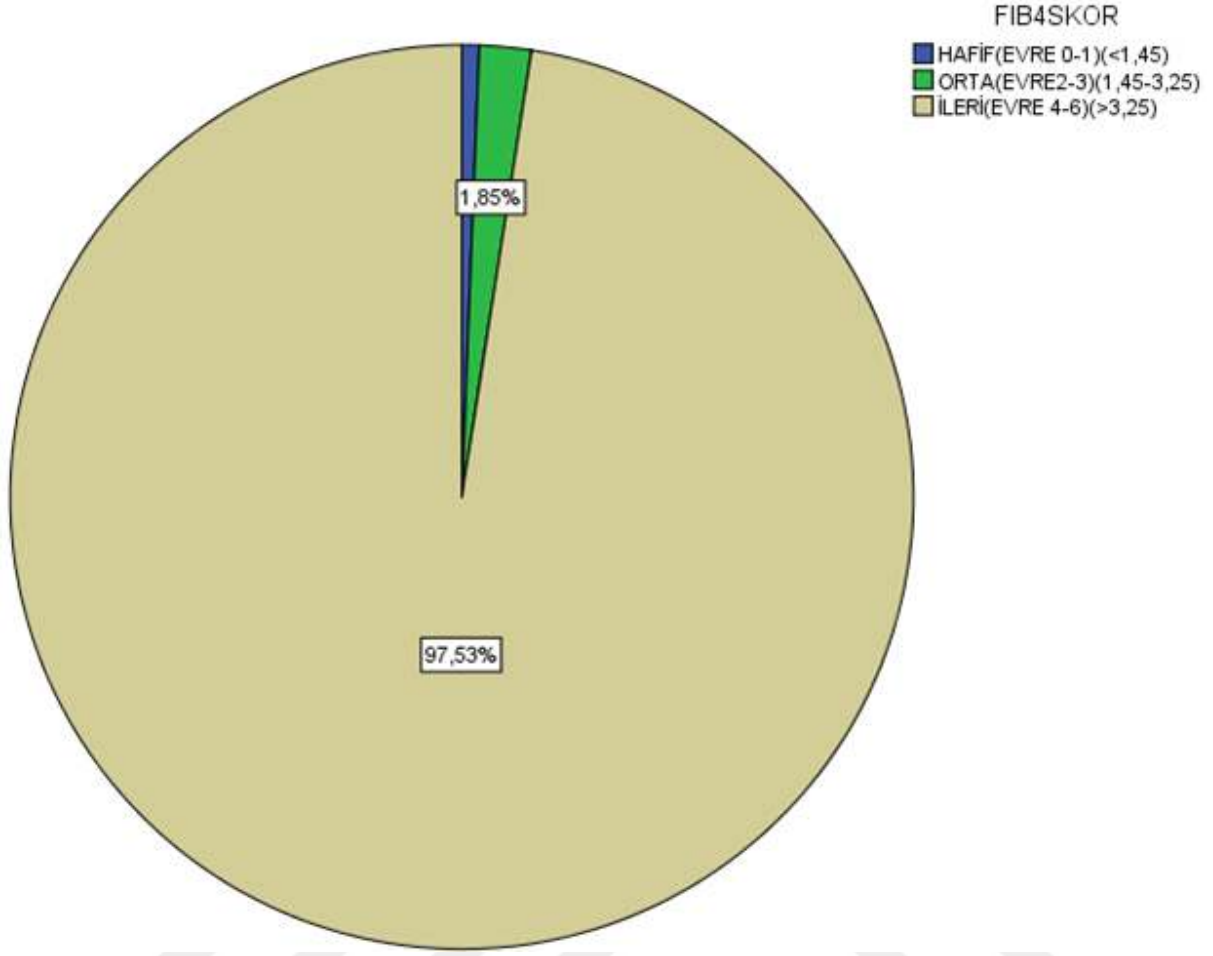
Şekil 4-5: Sirozlu hastaların yaşa göre dağılımı

Nakil öncesi tüm hastalarda AST to Platelet Ratio Index (APRI) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skoru çalışılmıştır. APRI skoru karaciğerin fibroze gidip gitmediği konusunda yardımcı olan önemli bir skorlamadır. APRI skoru $<0,5$ in altında olanlar büyük olasılıkla fibrozis değilken, APRI $>1,5$ olanlar muhtemel fibrozis kabul edilmiştir. >2 nin üzerinde olanlar muhtemelen siroz olduğu kabul edilmiştir. Hastaların APRI skorlamaları şekil 4-4' te gösterilmiştir.



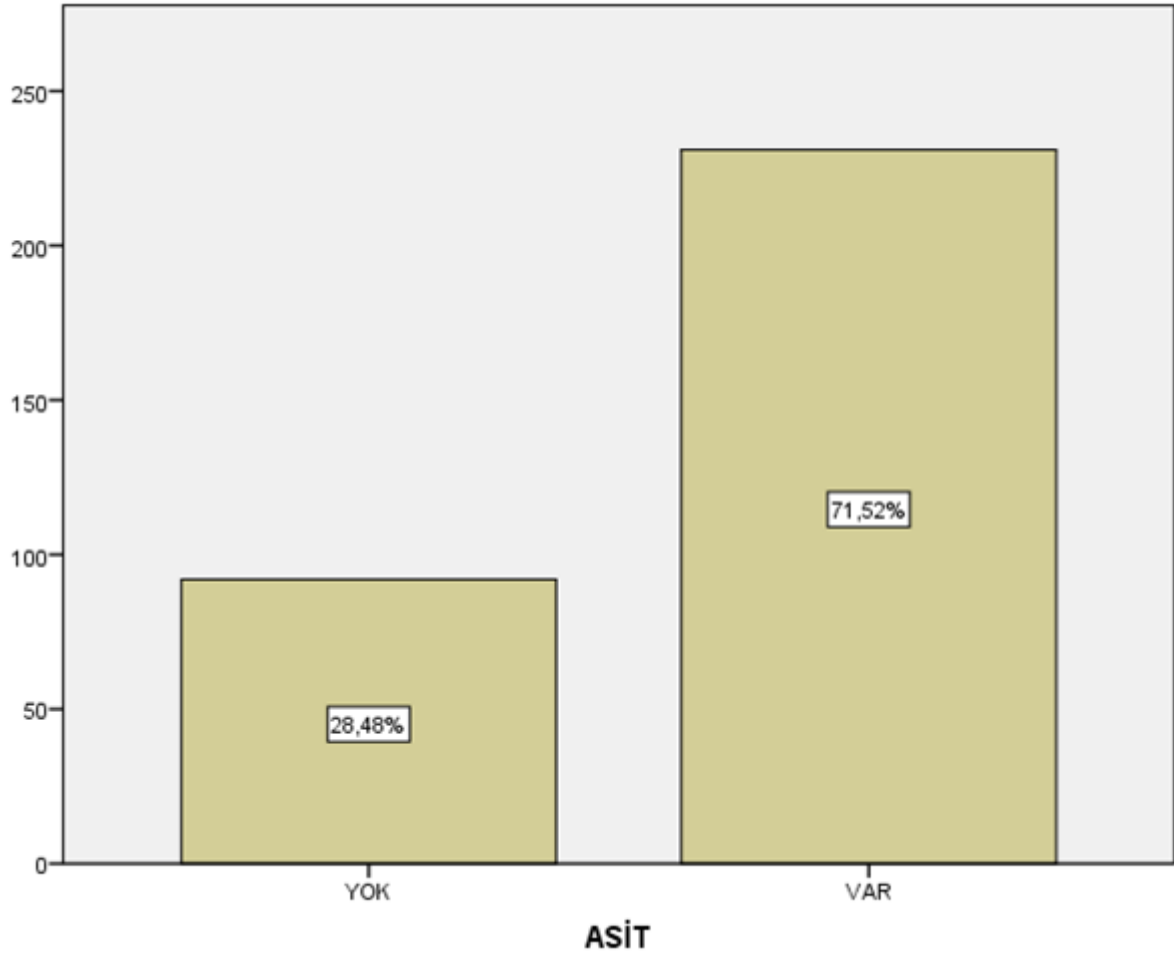
Şekil 4-6: Kriptojenik sirozlu hastalarda APRI skoru (APRI: AST to Platelet Ratio Index)

Fibroziste kullanılan diğer skorlama sistemi ise Fib-4 skorlamasıdır. Fib-4 skoru <1,45 olanlar muhtemelen fibrozis kabul edilmezken >3,25 olanlar muhtemelen fibrozistir. Kriptojenik sirozla takipli olan hastanın fib-4 skoru şekil 4-5’ te gösterilmiştir.



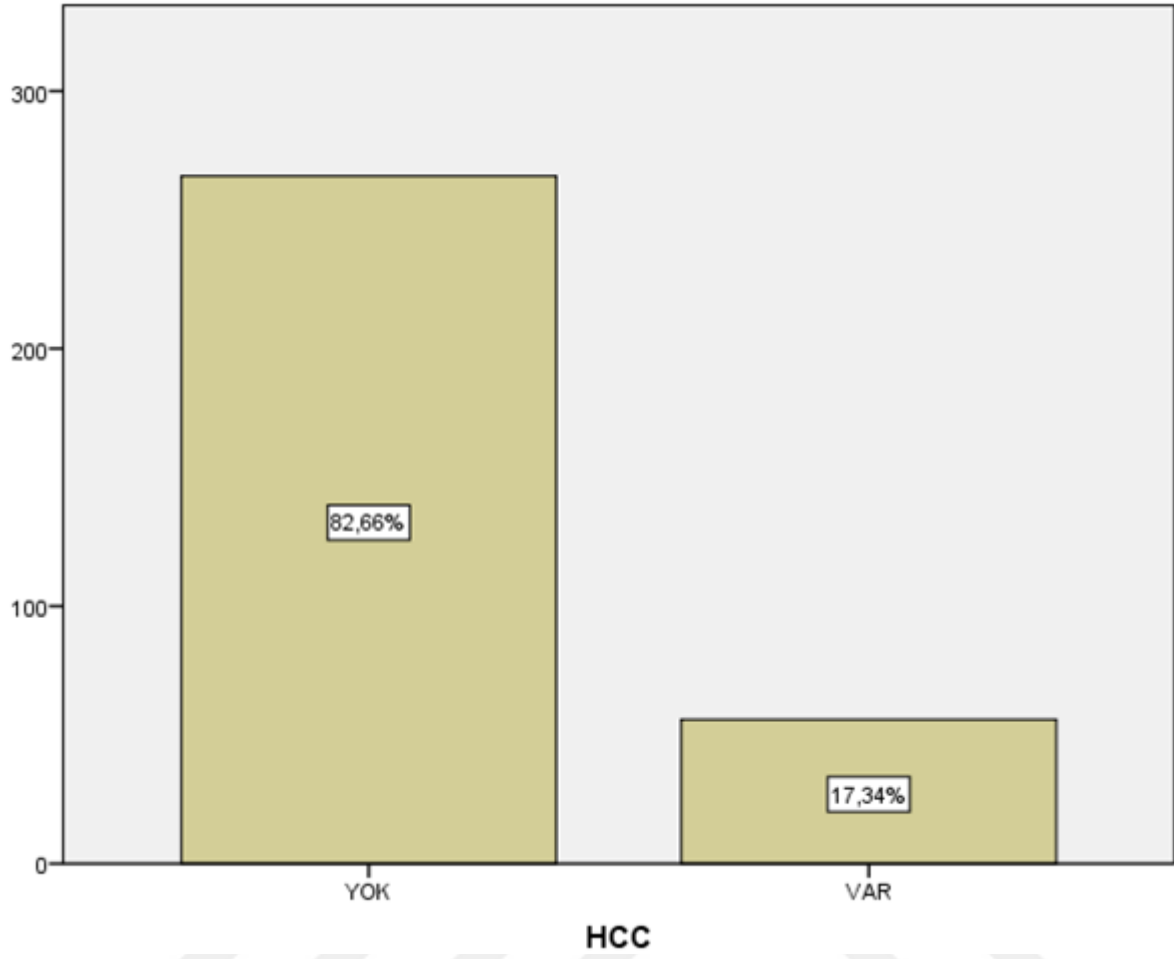
Şekil 4-7: Sirozla takipli olan hastalarda FIB-4 (fibrozis-4) skoru

Hastalarda görüntüleme yöntemleri(ultrasonografi, MR, batın BT) kullanılarak asit varlığı araştırıldı. Buna göre 92 (%28,5) hastada asit izlenmezken, 232 (%71,5) hastada asit varlığı tespit edilmiştir. Hastalardaki asit varlığı şekil 4-6' da gösterilmiştir.



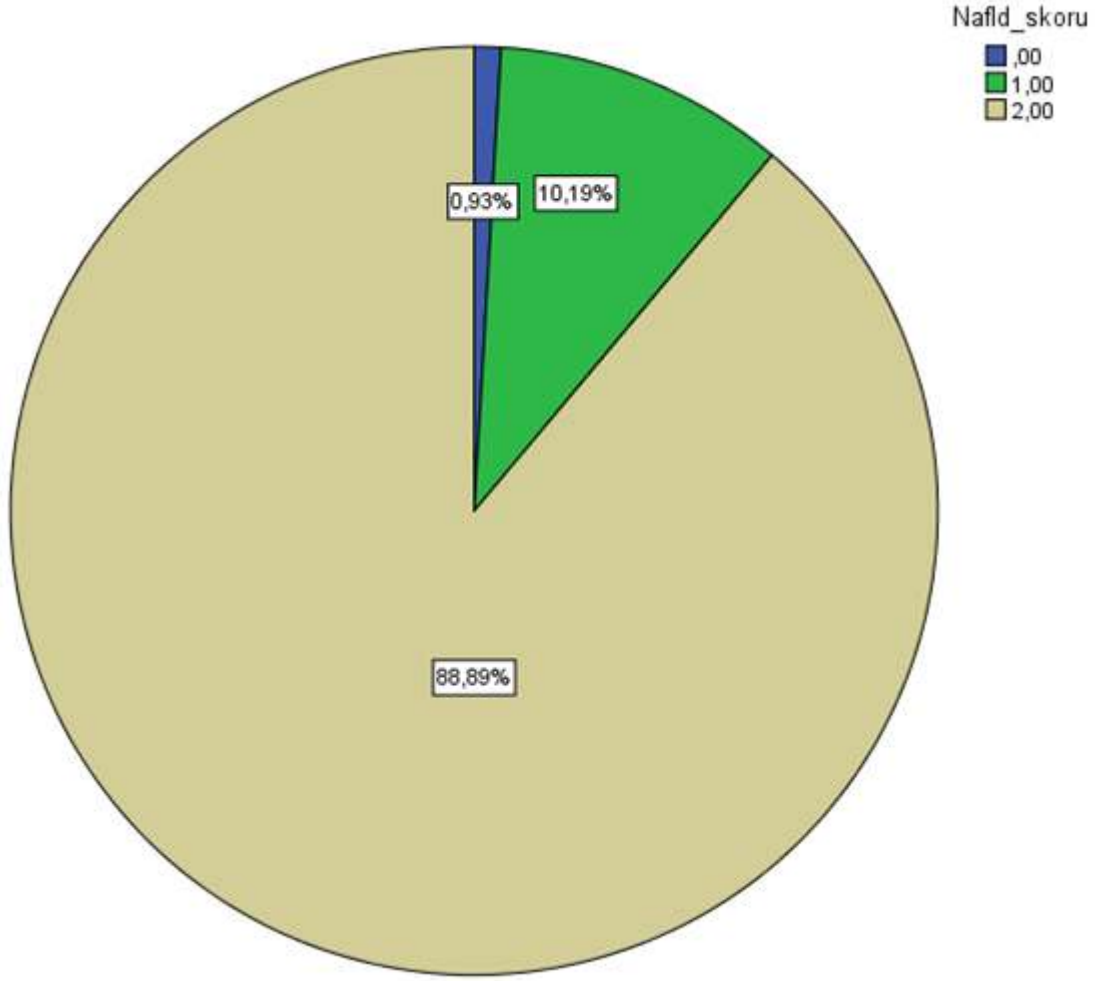
Şekil 4-8: Sirozla takipli hastalarda asit varlığı

Siroz hastalarının ileri evresinde HCC gelişme riski mevcuttur. Çalışmamızda kriptojenik sirozla takipli olan hastaların HCC ye dönüşenleri analiz edildi. HCC tespitinde dinamik karaciğer MR, AFP ve hastanın transplante olan karaciğerdeki histopatolojik sonuçlar ele alındı. Buna göre 57 (%17,3) hastada HCC varlığı tespit edilirken, 267 (%82,7) hastada HCC izlenmemiştir. Hastalardaki HCC varlığı şekil 4-7’ de gösterilmiştir.



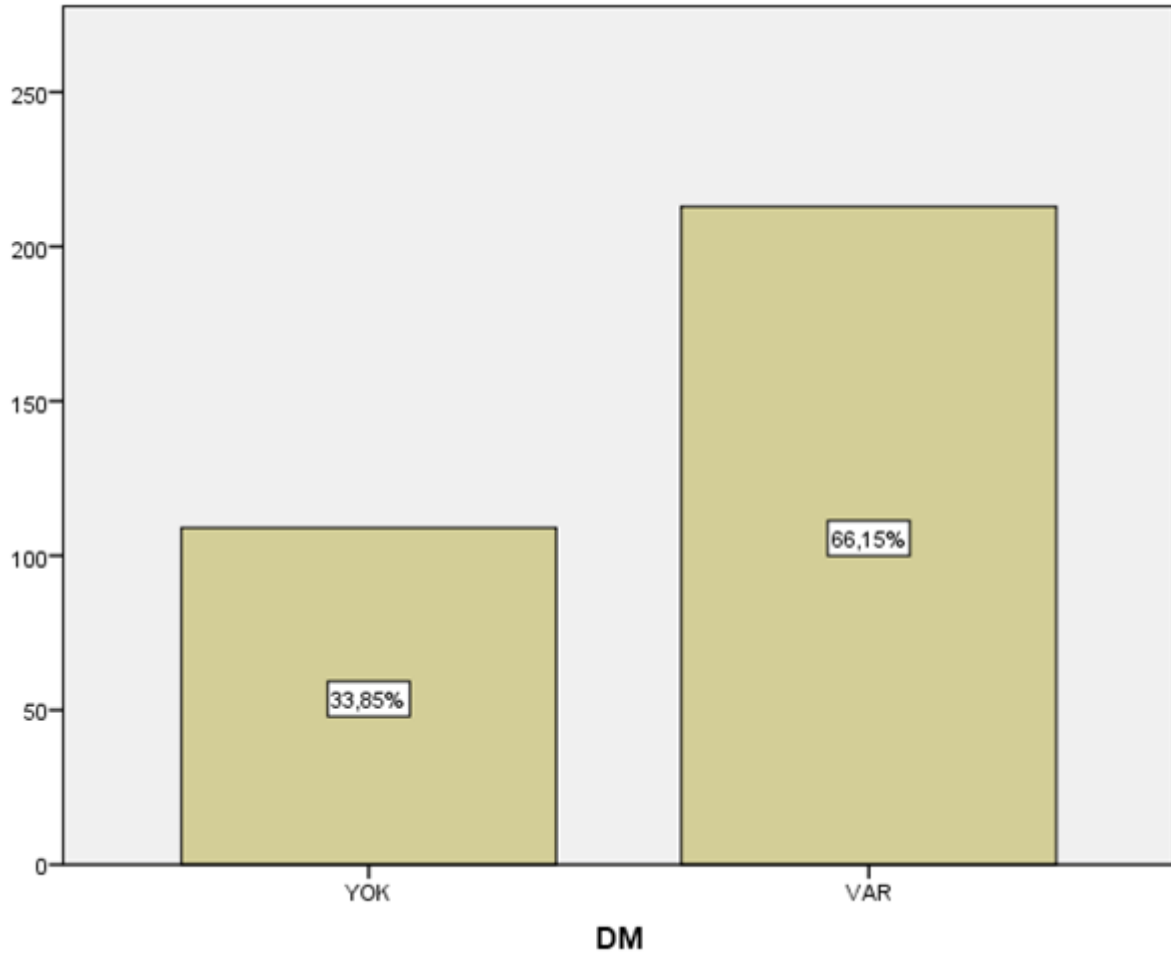
Şekil 4-9: Kriptojenik sirozlu hastalarda HCC (hepatoselüler karsinom) varlığı

Alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen hastalık tablosuna NASH denmektedir. Çalışmamızda patolojisi NASH ile uyumlu olan 80 hastanın NAFLD skoru incelendi. Nafld skoruna göre fibrozis durumu tespit edildi. NAFLD skoru $<-1,455$ F0-F2 kabul edilirken >0.675 olması F3-f4 kabul edilmekte. NASH ile uyumlu hastalarımızın NAFLD skorlaması şekil 4-8’ de gösterilmiştir.



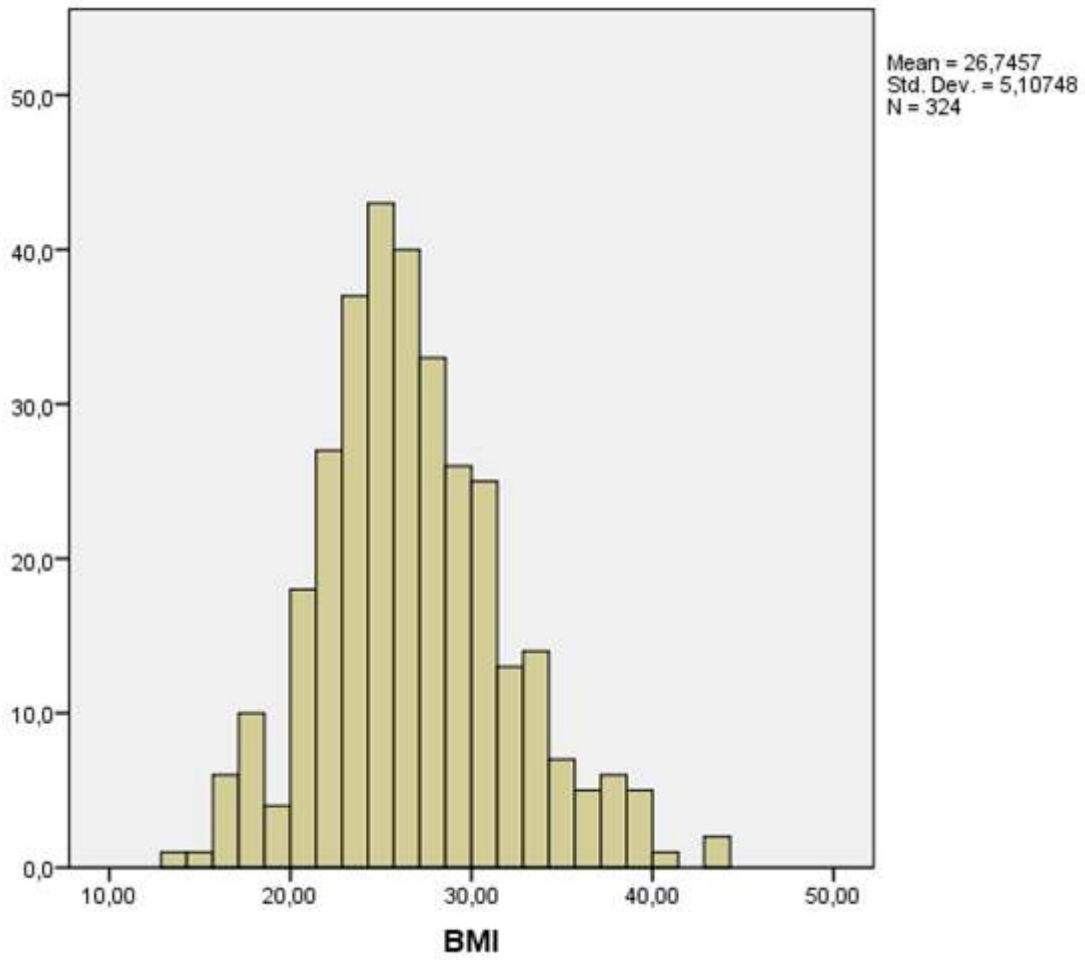
Şekil 4-10: Patolojisi NASH olan hastalarda NAFLD skoru

NASH in etyopatogenezinde metabolik sendrom (DM, obezite, hiperlipidemi, HT vs) düşünülmüş olup hastalarımızda DM varlığı ve obezite durumu incelendi. Buna göre hastalarımızın 53 (%66,15) ünde DM veya insülin direnci izlendi. 27 (%33,85) hastada ise DM veya insülin direnci saptanmadı. NASH olan hastalarda DM varlığı şekil 4-9' da gösterilmiştir.



Şekil 4-11: NASH olan hastalarda DM (Diyabetes Mellitüs) varlığı

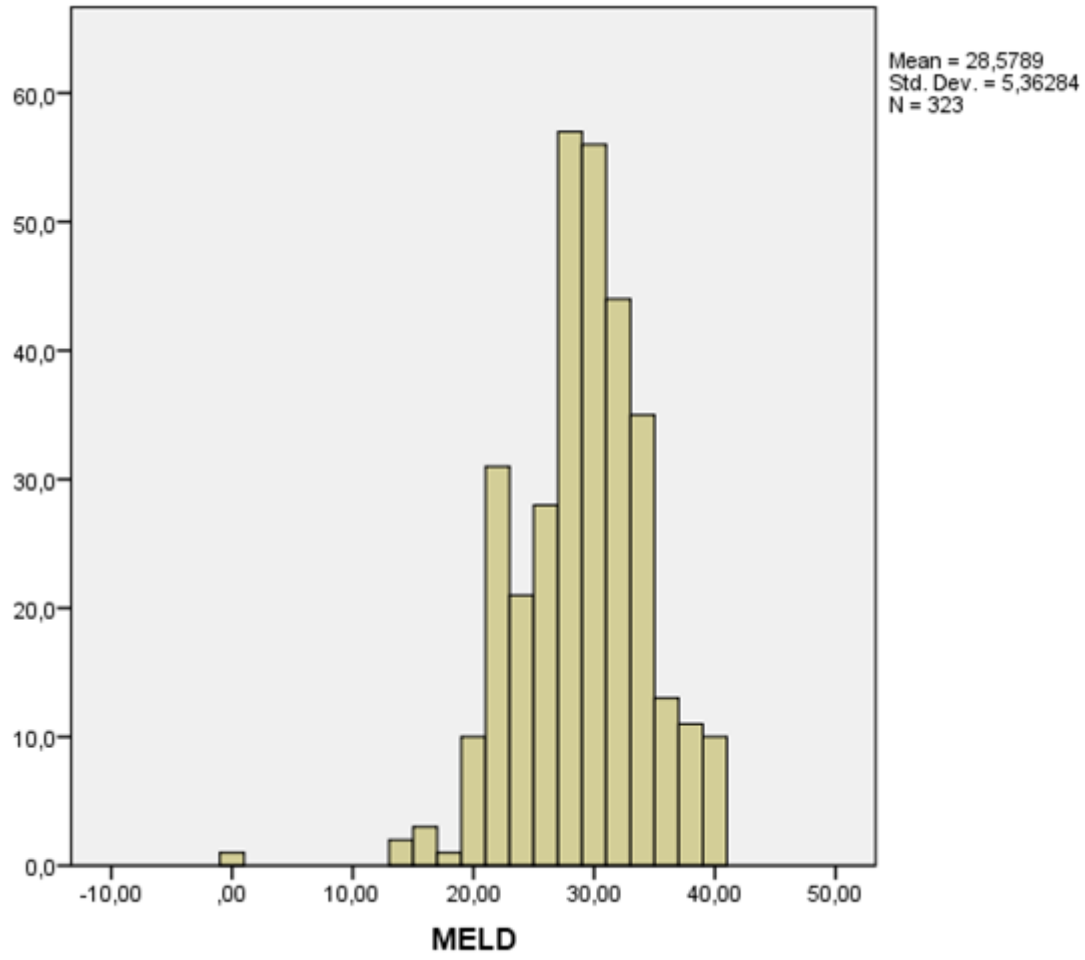
NASH tanısı alan 80 hastanın BMI incelendiğinde BMI:25-30 arasında olanların sayısı 26 (%32,5), BMI>30 olanların sayısı 32 (%40) olarak saptandı geri kalan 22 hastanın (%27,5) BMI 25 in altında izlendi. NASH olan hastanın BMI şekil 4-10' da gösterilmiştir.



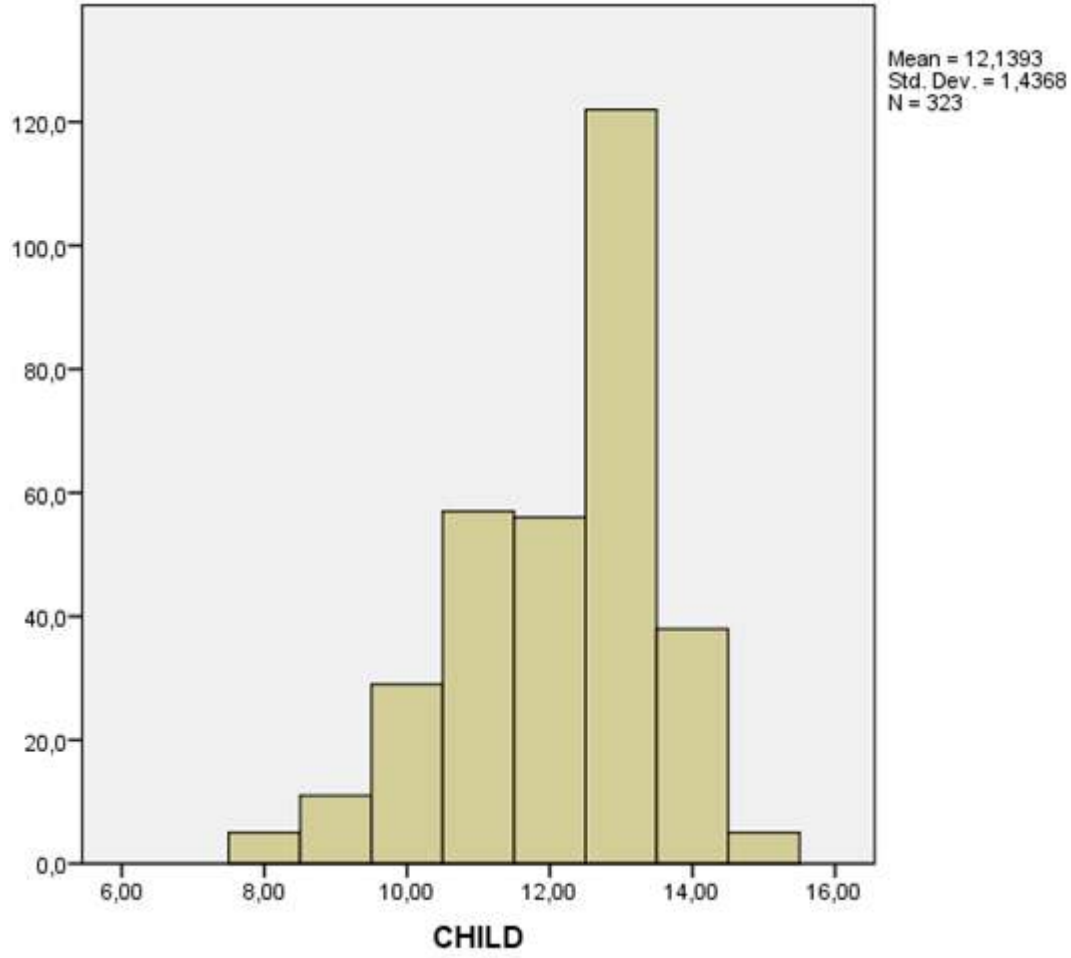
9

Şekil 4-12: NASH olan hastalarda BMI (Vücut Kitle İndeksi) değerleri

Kriptojenik siroz olan hastalarda nakil öncesi CHILD ve MELD skorları da incelenmiştir. Buna göre ortalama CHILD skoru ortalama 12,1($\pm$ 1,4) iken MELD skoru ortalama 28,5 ($\pm$ 5,3) olarak hesaplanmış olup hastalar genel olarak son evrede nakile alınmıştır. Sirozlu hastaların CHILD ve MELD skorları şekil 4-11 ve şekil 4-12’ de gösterilmiştir.



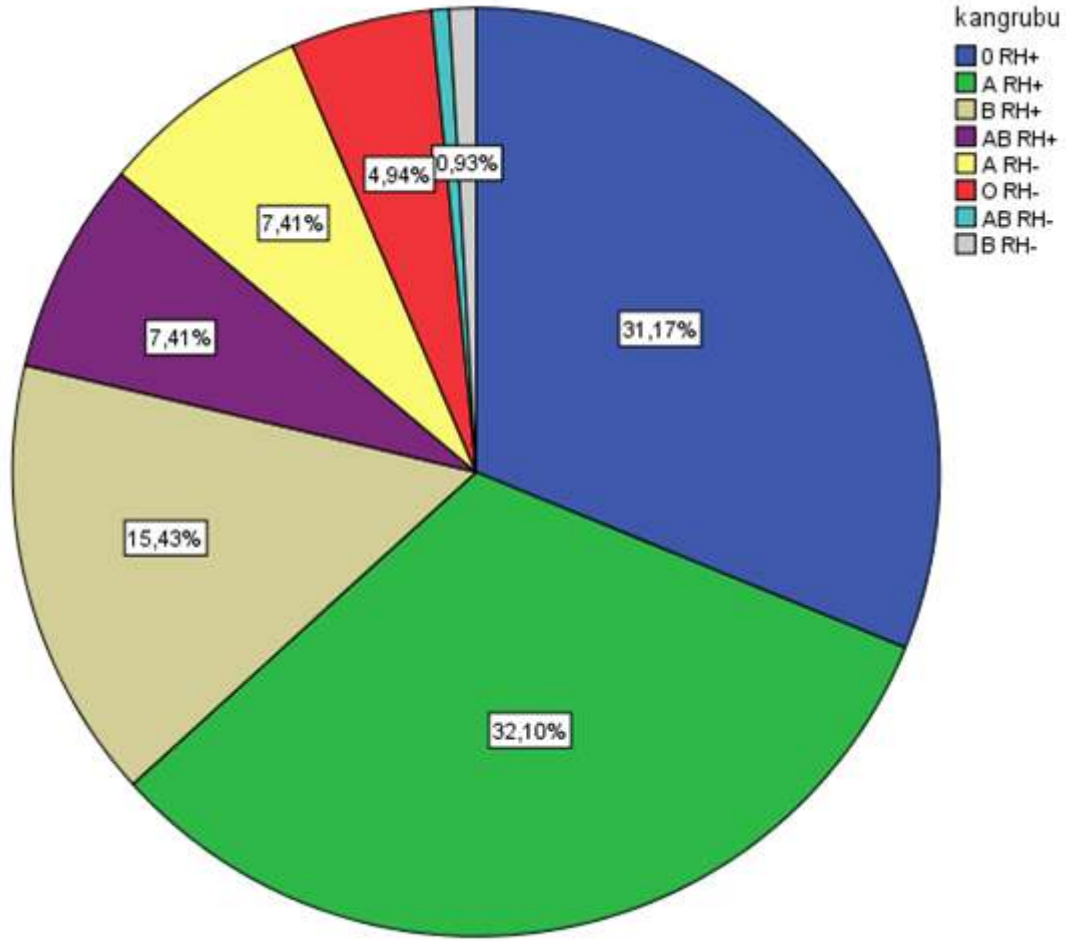
Şekil 4-13: Kriptojenik sirozlu hastalarda nakil öncesi MELD (Model of End Stage Liver Disease) skoru



Şekil 4-14: Kriptojenik sirozla takipli olan hastaların nakil öncesi CHILD skoru

Kriptojenik sirozla takipli olan hastaların kan grupları incelendiğinde 0 Rh (+) olanların sayısı 102 (%31,1), A Rh (+) olanların sayısı 104 (%32), B Rh (+) olanların sayısı 50 (%15,4) AB Rh (+) olanların sayısı 24 (%7,4) A Rh (-) olanların sayısı 24 (%7,4), 0 Rh (-) olanların sayısı 16 (%4,9) AB Rh (-) olanların sayısı 2 (%0,6), B Rh (-) olanların sayısı ise 3 (%0,9) olarak tespit edilmiştir.

Kriptojenik siroz hastalarının kan gruplarına göre dağılımı şekil 4-13' te gösterilmiştir.



Şekil 4-15: Sirozla takipli olan hastaların kan gruplarına göre dağılımı

5. TARTIŞMA

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hepatoloji Polikliniği'ne başvuran siroz tanılı olup karaciğer transplantasyonu olan 2400 hasta mevcuttur. Nakil olan hastaların nakil olmadan önce etiyolojisi ayrıntılı olarak araştırılmasına rağmen 324 kişide etiyoloji tespit edilmemiş olup kriptojenik siroz olarak takip edilmiştir. Jean-Charles Duclos-Valle'e ve arkadaşları kendi kliniklerinde 1987-2000 yılları arasında 881 siroz hastası transplantasyon olmuştur. Nakil öncesi 26 hasta kriptojenik siroz olarak kabul edilmişti. Hastaların transplantasyon sonrası etiyolojik olarak incelendiğinde 14 (%54) hastanın otoimmün hepatit, 3 (%11,5) hastanın NASH, 3 (%11,5) hastanın da vasküler karaciğer hastalığı tespit edilmiştir. Geri kalan 6 (%23) hastanın etiyolojisi tespit edilememiş olup kriptojenik siroz olarak kabul edilmiştir. Hastaların 10 (%38,4) tanesi kadın cinsiyet olup, 26 (%61,6) kişi erkektir. Hastaların nakile alındığı ortalama yaş 47,5 tir (63). Gamze Ayata ve arkadaşları 1983-1999 yılları arasında siroz nedeni ile nakil olan 534 hastayı incelemişlerdir. İncelenen hastaların 27 (%5) i nakil öncesi kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiş. Bu hastaların nakil sonrası karaciğerleri histopatolojik olarak incelendiğinde NASH olan hastaların sayısı 9 (%33), otoimmün hepatit olanların sayısı 6 (%22), alkole bağlı karaciğer yetmezliği olanların sayısı 4 (%14,8), sekonder biliyer siroz olanların sayısı 2 (%7,4), portal venopatiye bağlı karaciğer yetmezliği olanların sayısı 1 (%3,7) ve HCV ye bağlı karaciğer yetmezliğinin sayısı 1 (%3,7) olarak tespit edilmiştir. Nakile alınan hastaların ortalama yaşı 50,7 dir. Hastaların kadın olanlarının sayısı 14 (%51,8), erkek olanların sayısı ise 13 (%48,2) tür (64). Çalışmamızda toplam 2400 nakil olan hastanın 324 tanesi nakil öncesi etiyolojisi bulunamamış olup kriptojenik siroz olarak kabul edilmiştir. Nakil sonrası hastaların karaciğeri histopatolojik olarak incelendiğinde doppler ultrasonografi, MR anjiyografi ile tespit edilemeyip veno-oklüziv hastalığa bağlı karaciğer yetmezliği olanların sayısı 22 (%6,8), NASH ile uyumlu olan hastaların sayısı 80 (%24,7), MR, biyopsi ve biyokimyasal olarak tespit edilemeyip patolojisi HCC ile uyumlu gelenlerin sayısı 25 (%7,7), alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı karaciğer yetmezliği olanların sayısı 1 (%0,3), hemokromatozis ile uyumlu olan hasta sayısı 4 (%1,2), HBsAg ve HBV DNA negatif olmasına rağmen patolojisi HBV hepatiti ile uyumlu gelen hasta sayısı 7 (%2,1), hemofagositik sendromla uyumlu olan hasta sayısı 2 (%0,6), biliyer patolojilere bağlı siroz sayısı 17 (%5,2), iskemik hepatite bağlı karaciğer yetmezliği olanların sayısı 2 (%0,9), oto antikorlar negatif gelmesine rağmen patolojisi otoimmün hepatit ile uyumlu gelen hasta sayısı 14 (%3), Wilson hastalığı ile uyumlu hasta sayısı 10 (%3),

glikojen depo hastalığına bağlı karaciğer yetmezliği olanların sayısı 1 (%0,3), amiloidoza bağlı karaciğer yetmezliği olan 1 (0,3), HCV RNA ve anti-HCV negatif olmasına rağmen patolojiye göre HCV hepatitine bağlı karaciğer yetmezliği olan hasta sayısı 2 (%0,6) olarak tespit edilmiştir. Patolojiye göre etiyolojisi bulunamayan hasta sayısı 135 (%41,7) olarak saptandı. Çalışmadaki erkek sayısı 198 (%61,1) iken kadın sayısı 126 (%38,9) kişi olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 47,5 olduğu izlendi.

APRI skoru kronik hepatitlerin takibinde kullanılan bir skorlama yöntemidir. AST ve trombositin oranından yararlanılarak kronik hepatitli hastalarda fibrozisin derecesini göstermede kullanılır. APRI skoru Wai ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde hesaplanmıştır:

$$APRI = [(hastanın\ AST\ değeri / AST'nin\ normal\ üst\ sınır\ değeri) / hastanın\ trombosit\ değeri (10^9/L) \times 100]$$
 olarak formüle edilmiştir.

APRI skoru ≤ 0.5 fibrozisin yokluğu ve APRI skoru > 1.5 belirgin fibrozisin göstergeleri olarak kabul edilmiştir.

Diğer skorlama yöntemi olan FIB-4 skoru= (yaş x AST)/trombosit değeri x (ALT)^{1/2} formülü kullanılarak hesaplanmış, skorun <1.45 olması fibrozis olmadığının ve ≥ 3.25 olması belirgin fibrozisin varlığının göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Cemal Bulut ve arkadaşları 1999-2005 yılları arasında kronik hepatit B ile takipli olan 114 hastayı incelemişler ve karaciğer biyopsisi ile APRI ve FİB-4 gibi non invaziv skorlama sistemini karşılaştırmışlar. Buna göre APRI skoru 1,5 ve üzerinde olmasının duyarlılığı %35 özgüllüğü %88, pozitif prediktif değeri %55, negatif prediktif değeri ise %76 olarak hesaplanmış. FIB-4 skorunun 1,45 ve altında olmasının fibrozis olmamasını göstermedeki özgüllüğü %59, duyarlılığı %76, pozitif prediktif değeri %83 ve negatif prediktif değeri %67 olarak bulunmuştur (65). Çalışmamızda hastalardan alınan karaciğer biyopsi materyalinin patolojilerinin hepsi karaciğer sirozu ile uyumludur. Fakat APRI skorlaması yapıldığında 324 hastanın 320 (%98,7) si ileri fibrozis ile uyumlu gelmiştir. FİB-4 skorlamasına göre ileri evre fibrozis ($>3,25$) ile uyumlu hasta sayısı 316 (%97,5) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza siroz olmayan hasta olmadığından negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer hesaplanamamıştır.

Sirozlu hastalarda ilerleyen dönemlerde HCC riski artmaktadır. Siroz etiyolojisindeki faktörler HCC gelişme oranında farklılık gösterebilmektedir. George N. Ioannou ve

arkadaşları 2001-2014 yılları arasında sirozla takipli 116.404 hastayı ele almışlar. Bu hastalardan 52.671 i HCV ye bağlı siroz, 35.730 hasta alkole bağlı siroz, 17.354 hasta NASH e bağlı siroz ve geri kalan 10.649 hasta ise diğer sebeplere bağlı siroz ile takip edilmiş. Yapılan çalışmada 10.042 hasta (%8,6) HCC ye dönüştüğü tespit edilmiş (66). Çalışmamızda incelenen 324 hastanın etiyolojisine bakılmaksızın HCC gelişme durumu patolojik olarak incelendi. Buna göre 56 hastada (%17) HCC varlığı tespit edildi. Sirozlu hastaların dekompanse olduğunu gösteren klinik bulgulardan biri de asit varlığıdır. Ferit Çelik ve arkadaşları 2011 ve 2013 yılları arasında 225 sirozlu hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Buna göre 225 hastanın 144 (%64) ünde asit saptanmıştır. Aynı zamanda bu hastaların 76 (%33,8) sinde HCC varlığı tespit edilmiştir (67). Çalışmamızdaki 324 sirozlu hastanın 231 (%71) inde asit tespit edilmiştir.

Son yıllarda kriptojenik siroz diye adlandırılan hastaların çoğunun etiyolojisinde non-alkolik steatohepatit/non alkolik yağlı karaciğer hastalığı rol aldığı öne sürülmüştür. NAFLD skoru hastanın yaşı, vücut kitle indeksini, DM/insülin direnci varlığını, AST, ALT, trombosit ve albümin değerlerini kullanarak karaciğerin fibrozis derecesini gösteren testtir. Özellikle NASH/NAFLD a bağlı siroz düşünülen olgularda ölçülmesi gereken önemli skorlama yöntemidir. Bu skorlamaya göre $<-1,455$ olanlar fibrozis yok kabul edilirken; skoru $>0,675$ puan olanlar ileri fibrozis kabul edilir. Aradaki değerler belirsiz skor olarak kabul edilmektedir. Kerri A. Simo ve arkadaşları obez olan 225 hastanın NAFLD skoru ve karaciğer biyopsilerini kıyaslamış. NAFLD skoruna göre fibrozis saptanan 108 hastanın 93 ü histopatolojik olarak fibrozis iken; 15 hasta fibrotik karaciğerle uyumlu değilmiş. NAFLD skoruna göre 117 hasta ileri fibrozis ile uyumlu değilken histopatolojik incelemede bu hastaların 7 sinde ileri fibrozis tespit edilmiş (68). Çalışmamızdaki 324 hastanın 80 i histopatolojik olarak NASH/NAFLD ile uyumlu olup NAFLD skoruna göre bu hastaların 73(%91) ü fibrozis ile uyumlu, fibrozis olmayan bir hasta mevcut olup 6 hasta da belirsiz skor olarak hesaplanmıştır.

NASH/NAFLD olanlarda hastalığın etiyolojisinde metabolik sendrom varlığı olduğu düşünülmektedir. Özellikle BMI >30 olan hastalarda NASH/NAFLD sıklığı artmaktadır. Siroz hastalığı olup obez veya diyabet öyküsü olanlarda etiyolojide düşünülmelidir. Paul J. Thuluvath ve arkadaşları NASH tanısı olan 11.302 hasta incelemiş ve bunların %53 ünde diyabet, %65 inde ise obezite olduğunu gözlemlemişler (69). Zobair M. Younossi ve arkadaşları NASH li hastalarla ilgili çalışmaları toparlamış ve bu hastaların prevalans ve insidanslarını incelemişler. Buna göre obezite NASH olan hastaların %81 inde, NAFLD tanılı

hastaların %51,3 ünde tespit edilmiş. Diyabet ise NASH olan hastaların %43,6 sında NAFLD olan hastaların %22,51 inde tespit edilmiştir (70). Çalışmamızda NASH olan hastalar incelenmiş ve 80 hastanın 67 (%83) sinde diyabet / insülin direnci varlığı tespit edilmiştir. Obezite varlığı da kategorize edilmiş olup BMI 25-30 arasında 26 (%32,5) hasta tespit edilmiş. BMI> 30 olan hastaların sayısı 32 (%40) olarak hesaplanmıştır.

Sirozlu hastalarda nakil endikasyonu ve aciliyetini belirleme amaçlı CHILD ve MELD skorlaması geliştirilmiştir. CHILD skorunda total bilirubin, albümin, INR, asit ve ensefalopati varlığına göre puanlama yapılır. Çıkan sonuca göre 5/A ile 15/C arasında puan verilmektedir. MELD skorlama sisteminde ise kreatin / diyaliz ihtiyacı, bilirubin, sodyum ve INR parametreleri kullanılır. 6 ile 40 arasında puan verilir. Gian Piero Guerrini ve arkadaşları HCC ile takipli olan 200 nakil hastasının MELD ve CHILD skorlarını hesaplamışlardır. Buna göre CHILD skoru A olanların sayısı 81 (%40,5), B olanların sayısı 82 (%41), C olanların sayısı 37 (%18,5) olarak hesaplanmıştır. Nakil olan hastaların ortalama MELD skoru ise 13,2 olarak hesaplanmıştır (71). Fanny Lebossé ve arkadaşları 707 siroz hastasında CHILD ve 708 siroz hastasında MELD skorlarını hesaplamıştır. CHILD skoru A olanların sayısı 228 (%32,2), B olanların sayısı 252 (%35,7), C olanların sayısı ise 227 (32,1) olarak hesaplanmıştır. MELD skoru 20 den düşük olan hasta sayısı 540 (%76,3) olup 20 den daha yüksek olan 168 (%23,7) hasta tespit edilmiştir (72). Çalışmamızda nakile alınan 324 hastanın CHILD ve MELD puanları hesaplanmıştır. CHILD skoru A olanların sayısı 16 (%4,9), B olanların sayısı 147 (%44,1), C olanların sayısı 165 (%51) olarak hesaplanmıştır. MELD skoru ortalaması ise 29 olarak hesaplanmıştır.

Sirozlu hastalarda yapılan kan grubu çalışmalarında bazı kan gruplarının HCC de riski artırdığı gözlenmiştir. Fufang Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 0 kan grubunda HCC riskinin daha az olduğu izlenmiştir (73). Çalışmamızda 0 kan grubu olanların sayısı 117, A kan grubu olanların sayısı 128, B kan grubu olanların sayısı 53, AB kan grubu olanların sayısı 26 olarak incelenmiştir. A kan grubu olup HCC gelişenlerin sayısı 24 (%18,75), 0 kan grubu olup HCC gelişenlerin sayısı 18 (%15,3), B kan grubu olup siroz gelişenlerin sayısı 10 (%18,8), AB kan grubu olup HCC gelişenlerin sayısı 4 (%15,3) olarak tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Etiyolojisi aydınlatılamamış sirozlu hastalar incelendiğinde önemli bir kısmının yağlı karaciğer hastalığı ile uyumlu olduğu görüldü. Günümüzde özellikle batılı ülkelerde obezite, DM ve HT hastalığı sıklığı arttığı için siroz hastalarının ayırıcı tanısında önem arz etmektedir. Bu nedenle obezite, diyabet veya insülin direnci, hipertansiyon gibi metabolik sendromlu hastalarda siroz etiyojisi için NASH veya NAFLD hastalığı düşünülmelidir. Bunun için öncelikli olarak görüntüleme yöntemleri kullanılmalı (USG, MR vs.) ve non invaziv testler (NAFLD skoru gibi) yapılmalıdır. Şüpheli vakalarda karaciğer biyopsisi alınmalıdır. Anlamlı sonuç gelen hastaların altta yatan nedenlere yönelik tedavisi düzenlenmeli ve beslenme / yaşam tarzı değişikliği önerilerinde bulunulmalıdır.

Hepatit B patolojik tanıli hastalarda HBV DNA ve HBsAg negatif olduğu görüldü. Bu nedenle seroloji negatif olsa dahi hepatit B virüsünün karaciğer hücrelerinde latent olabileceği akılda tutulmalıdır. Takip edilen hastaların bir kısmı veno-okluziv hastalıkla uyumlu gelmiştir. Bu nedenle etiyojisi aydınlatılamayan hastalarda vasküler patolojiler düşünülmeli ve ince kesitli anjiyografik görüntüleme yöntemleri tetkik edilmelidir. Sirozlu hastalarda mortaliteyi artıracak komplikasyonlar yakın takip edilmelidir. CHILD ve MELD skorları hesaplanıp nakil için hazırlık yapılmalıdır. Çalışmada 0 kan grubuna sahip kişilerde HCC gelişme olasılığı daha az tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu gelmiştir.

Tüm araştırmalara ve patolojik incelemelere rağmen halen sebebi aydınlatılamamış siroz hastaları mevcut olup çalışmamızda kriptojenik siroz hastalarının oranı literatüre göre daha yüksek bulundu.

7. KAYNAKÇA

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 6;27(21):R1147–51.
2. Knell AJ, Hospital W. Liver Function and Failure: the evolution of liver physiology.
3. Yaşar F, İmamoğlu T, Adam G, Erdoğan N. Klinik araştırma manyetik rezonans görüntüleme ile karaciğer hacminin hesaplanmasında formül ve cavalieri yönteminin karşılaştırılması i comparison of cavalieri method with the formula in calculation of liver volume in magnetic resonance imaging. Vol. 21, *Tepecik Eğit Hast Derg*. 2011.
4. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. Vol. 2, *HPB*. 2000. p. 333–9.
5. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. *Elsevier Health Sciences*; 2012. 2259 p.
6. Elsayes KM, Shaaban AM, Rothan SM, Javadi S, Madrazo BL, Castillo RP, A comprehensive approach to hepatic vascular disease. *Radiographics*. 2017;37(3):813–36.
7. Hikspoors JPJM, Peeters MMJP, Kruepunga N, Mekonen HK, Mommen GMC, Köhler SE, Human liver segments: Role of cryptic liver lobes and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
8. Lázaro-Diéguéz F, Müsch A. Cell-cell adhesion accounts for the different orientation of columnar and hepatocytic cell divisions. *J Cell Biol*. 2017 Nov 1;216(11):3847–59.
9. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(2):785–97.
10. Weiss M. Fractal structure of the liver: Effect on drug elimination. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2013 Feb;40(1):11–4.
11. Barnett R. Case histories Liver cirrhosis. *Lancet*. 2009;392(10144):275.

12. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. In: *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1749–61.
13. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Jenny Heathcote E, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995 May;21(5):1238–47.
14. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. 2012.
15. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification--from a morbid anatomical point of view. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med*. 1994;52(1):5–10.
16. Ökten A (edit.); *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2001;450452.
17. Lal P, Fernandes H, Koneru B, Albanese E, Hameed M. C282Y mutation and hepatic iron status in hepatitis C and cryptogenic cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(11):1632–5.
18. Bacon B, Fauci SA, Braunwald E, Hauser, JL, LKLLDJ. In: . eds. . USA. McGrawHill Company;,. *Harrison's Princ Internal Med Ed*. 2008;(Liver cirrhosis and its complications):1971–80.
19. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015 May 1;62(5):1061–7.
20. Michel H. About genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis. Vol. 76, *Annales de Biologie Clinique. John Libbey Eurotext*; 2018. p. 131.
21. S.M. M, B.L. P, S.A. J, J.C. B, C.Q. E, P.C. A. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med*. 1999 Jun;106(6):619–24.
22. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med*. 1991 Apr;90(4):445–9.

23. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993;104(1):228–34.
24. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR, Miller FA, Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(1):116–20.
25. Schumacher HR. Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum*. 1982 Dec;25(12):1460–8.
26. Camaschella C, De Gobbi M, Roetto A. Hereditary hemochromatosis: progress and perspectives. *Rev Clin Exp Hematol*. 2000 Dec 25;4(4):302–21.
27. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, Van Dongen JWF, Breuning MH, A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*. 2001;28(3):213–4.
28. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998 Oct;115(4):929–36.
29. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology*. 1986;6(1):24–9.
30. Aslan M, Üniversitesi A, Fakültesi T, Biyokimya ABD, Özet A. Demir Birikimi Olan Hastada C282y/H63d Mutasyonu: Hereditör Hemokromatozis Olgusu C282y/H63d Mutation In A Patient with Iron Overload: A Case of Hereditary Hemochromatosis. Vol. 11, Olgu Sunumu *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2013.
31. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcohol and diabetic and control subjects. *Clin Sci*. 1983;65(6):645–52.
32. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
33. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. Vol.

- 43, *Hepatology*. 2006.
34. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. In: *Lancet*. Elsevier Limited; 2005. p. 1415–28.
 35. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı) - The Journal of Turkish Family Physician [Internet]. [cited 2019 Dec 5]. Available from: <http://turkishfamilyphysician.com/makaleler/derleme/hepatosteatoz-yagli-karaciger-hastaligi/>
 36. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 34, *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2002. p. 255–62.
 37. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. Vol. 62, *Journal of Hepatology*. Elsevier; 2015. p. S47–64.
 38. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121(3):710–23.
 39. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Vol. 21, *Seminars in Liver Disease*. 2001. p. 27–41.
 40. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. Vol. 16, *Canadian Journal of Gastroenterology*. Pulsus Group Inc.; 2002. p. 318–21.
 41. Mishra P, Younossi ZM. Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol*. 2007 Aug;4(2):133–40.
 42. Sümer Ş, Dikici N, Kayaçetin E, Katlanir E, Ural O, Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi S, et al. Otoimmün Hepatit: Farklı Klinik Özellikleri Olan İki Olgu Sunumu Autoimmune Hepatitis: Report of Two Cases with Different Clinical Manifestations Autoimmune Hepatitis: Report of Two Cases with Different Clinical Manifestations. Vol. 17, *FLORA*. 2012.
 43. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;35(1):7–13.
 44. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2015. p. 876–

45. Janssen HLA, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: A review by an expert panel. *J Hepatol*. 2003 Mar 1;38(3):364–71.
46. Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: A single centre experience and review of the literature. *J Hepatol*. 2004;40(1):172–80.
47. Pfeiffer RF. Wilson's disease. Vol. 100, *Handbook of Clinical Neurology*. 2011. 681–709 p.
48. Yarze JC, Martin P, Muñoz SJ, Friedman LS. Wilson's disease: Current status. Vol. 92, *The American Journal of Medicine*. 1992. p. 643–54.
49. Aggarwal A, Bhatt M. Advances in treatment of Wilson disease. Vol. 8, Tremor and Other Hyperkinetic Movements. Center for Digital Research and Scholarship; 2018. p. 1–13.
50. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, . Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387–95.
51. Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawia YK, Das R, Bhadada S, Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease presenting with raised transaminases are different at presentation [1]. Vol. 13, *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2007. p. 649–50.
52. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Huang CM, Cao CY. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: A prospective cohort study. *J Dig Dis*. 2012 Mar;13(3):153–60.
53. De Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. Vol. 1, BMC Medical Informatics and Decision Making. *BioMed Central Ltd.*; 2001. p. 1–11.
54. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. Vol. 31, *Current Medical Research and Opinion*. Informa Healthcare; 2015. p. 925–37.

55. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16820–30.
56. Taouli B, Goh JSK, Lu Y, Qayyum A, Yeh BM, Merriman RB, et al. Growth rate of hepatocellular carcinoma: Evaluation with serial computed tomography or magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Jul;29(4):425–9.
57. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: Haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. Vol. 61, *Gut*. 2012. p. 967–9.
58. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999;29(6):1690–7.
59. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. In: *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*. 2002. p. 3–20.
60. O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW. Long-term Use of Antibiotics and Proton Pump Inhibitors Predict Development of Infections in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 1;13(4):753–759.e2.
61. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The st francis heart study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):71–7.
62. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M. Satoravaptan for the management of ascites in cirrhosis: Efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut*. 2012 Jan;61(1):108–16.
63. Duclos-Vallee J-C, Yilmaz F, Johanet C, Roque-Afonso A-M, Gigou M, Trichet C. Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis? *Clin Transplant*. 2005 Oct;19(5):591–9.
64. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL. Cryptogenic cirrhosis: Clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol*. 2002 Nov 1;33(11):1098–104.

65. Kronik Viral Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Saptamada Noninvaziv Yöntemlerin Değerlendirilmesi, *flora dergisi*. cited 2020 Feb 12.
66. Ioannou GN, Green P, Lowy E, Mun EJ, Berry K. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One*. 2018 Sep 1;13(9):e0204412.
67. Çelik F, Tekin F, Ünal NG, Özütemiz Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 2017 Sep 29;16(2):1–7.
68. Simo KA, McKillop IH, McMillan MT, Ahrens WA, Walters AL, Thompson KJ. Does a calculated “nAFLD fibrosis score” reliably negate the need for liver biopsy in patients undergoing bariatric surgery? *Obes Surg*. 2014 Jan;24(1):15–21.
69. Thuluvath PJ, Kantsevoy S, Thuluvath AJ, Savva Y. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *J Hepatol*. 2018 Mar 1;68(3):519–25.
70. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):73–84.
71. Guerrini GP, Pinelli D, Marini E, Corno V, Guizzetti M, Zambelli M. Value of HCC-MELD score in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Prog Transplant*. 2018 Mar 1;28(1):63–9.
72. Lebossé F, Guillaud O, Forestier J, Ecochard M, Boillot O, Roman S. Prognostic value of metabolic liver function tests: A study on 711 cirrhotic patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016 Sep 1;25(3):337–43.
73. Liu F, Li C, Zhu J, Ren L, Qi X. ABO blood type and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 2;12(9):927–33.