

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**KARACİĞER SİROZU HASTALARINDA S_uPAR (SOLUBL-UROKINASE-TYPE-
PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR) DÜZEYİNİN HASTALIĞIN EVRESİ
VE KOMPLİKASYONU İLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ**

DR. MERVE ÖZGE KATI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2022

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

KARACİĞER SİROZU HASTALARINDA S_uPAR (SOLUBL-UROKINASE-TYPE-
PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR) DÜZEYİNİN HASTALIĞIN EVRESİ
VE KOMPLİKASYONU İLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ

DR. MERVE ÖZGE KATI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MURAT BIYIK

KONYA 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin her sürecinde bilgi ve tecrübelerini aktaran, desteğini esirgemeyen saygıdeğer tez danıőmanı hocam Doç. Dr. Murat BIYIK'a,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK başta olmak üzere kıymetli hocalarıma,

Asistanlık eğitiminde zor zamanlarımda yanımda olan başta eş kıdemim olmak üzere değerli mesai arkadaşlarıma,

Son olarak uzun eğitim sürecimde en büyük destekçim olan, her türlü fedakârlıkta bulunan sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkür ve saygılarımı sunarım.

DR. MERVE ÖZGE KATI

KONYA/2022

ÖZET

Karaciğer Sirozu Hastalarında SuPAR (Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor) Düzeyinin Hastalığın Evresi ve Komplikasyonu ile Korelasyonunun İncelenmesi

Dr. Merve Özge KATI, Uzmanlık Bitirme Tezi, Konya 2022

Amaç: Karaciğer sirozu değişik nedenle bağlı olarak ortaya çıkan kronik karaciğer hastalıklarının nihai evresidir. SuPAR proteini kanda ve diğer vücut sıvılarında bulunan ve proliferasyon, migrasyon, adezyon, anjiyogenez ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan bir moleküldür. Çalışmamızda karaciğer sirozu hastalarında hastalığın evresi belirlenip ve sirozun komplikasyonları yönünden hastalar değerlendirilip SuPAR düzeyi ile ilişkisi incelenecektir. Serum SuPAR seviyelerinin karaciğer sirozu hastalarında evresi ve komplikasyonları ile korelasyonu; hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, ek hastalıkları (DM, HT, koroner arter hastalığı), sirozun komplikasyonları, sirozun etiyojisi, Child Turcott Pugh (CTP) ve MELD skorlamaları ile ilişkisi çerçevesinde incelenecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 30.01.2021 ve 30.07.2021 tarihinde Meram Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniği, hepatoloji polikliniği ve gastroenteroloji servisine başvuran 18-80 yaş arası 120 karaciğer sirozlu ve 60 kontrol grubu ile yapılmıştır. Hastalar demografik özellikleri, hastalığın etiyojisi, sirozun komplikasyonları, CRP dahil laboratuvar parametreleri ve CTP ve MELD skorlamalarına göre evrelendirildi. Hastalar parametrelere göre dekompanse-kompanse olarak sınıflandırıldı. Hem hasta grubu hem kontrol grubu suPAR seviyesine göre değerlendirildi. Araştırma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 120 siroz hastası ve 60 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların %53,30'u (n=64) kadın, %46,70'i (n=56) erkekti. Kontrol grubunun %56,70'i (n=34) erkek, %43,30'u (n=26) kadındı. Siroz hastalarının yaş ortalaması $60,26 \pm 12,26$ yıl, kontrol grubunu yaş ortalaması ise $49,97 \pm 11,14$ yıl olarak tespit edildi. Siroz hastalarında hastalık etiyojileri incelendiğinde %29,10 (n=35) ile HBV, %22,50 (n=27) ile kriptojenik, %16,70 (n=20) ile otoimmün nedenler ilk sıralarda yer almaktaydı. Siroz hastalarında komplikasyonlar incelendiğinde; hastaların

%45,80'inde (n=55) asit, %14,20'sinde (n=17) özofagus varis kanaması, %12,50'sinde (n=15) ensefalopati, %10,00'ında (n=12) hepatorenal sendrom tespit edildi.

Etiyolojik faktörlerden NASH, HCV, diğer nedenlere bağlı siroz gelişen hastalardaki SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,001, p=0,005, p=0,045). Otoimmün ve kriptojenik sirozda ortanca SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Dekompanse sirozu olan hastalarda kompanse sirozlu hastalara göre ortanca SuPAR düzeyi daha yüksek tespit edildi. Komplikasyonlardan özofagus varis kanaması olan hasta grubundaki SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (p=0,010). Diğer komplikasyonlar (asit, ensefalopati, hepatorenal sendrom) ile kontrol grubu arasında SuPAR düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiki bir fark tespit edilememekle birlikte düzeyinin arttığı görüldü (p>0,05). CTP ve MELD sınıflamasında evre ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SuPAR düzeyinin arttığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda karaciğer sirozunda SuPAR'ın hastalığın evresi ve komplikasyonları ile korelasyonu umut vadedicidir. Ancak çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olup hastalığın evre ve komplikasyonuna göre SuPAR düzeyinin incelenmesi için daha geniş çaplı hasta popülasyonununun yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor (suPAR)

ABSTRACT

Investigation of the Correlation of SuPAR (Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor) Level with the Stage and Complication of the Disease in Patients with Liver Cirrhosis

Dr. Merve Özge KATI, Specialty Thesis, KONYA, 2022

Objective: Liver cirrhosis is the final stage of chronic liver diseases that occur due to various reasons. The suPAR protein is a molecule found in blood and other body fluids that plays a role in proliferation, migration, adhesion, angiogenesis, and inflammatory response. In our study, the stage of the disease in patients with liver cirrhosis will be determined and the patients will be evaluated in terms of complications of cirrhosis and its relationship with suPAR level will be examined. Correlation of serum SuPAR levels with stage and complications in liver cirrhosis patients; demographic characteristics of the patients, laboratory results, comorbidities (DM, HT, coronary artery disease), complications of cirrhosis, etiology of cirrhosis, relationship with Child Turcott Pugh (CTP) and MELD scores will be examined.

Materials and Methods: Our study was carried out on 30.01.2021 and 30.07.2021 with 120 liver cirrhosis and 60 control groups, aged between 18-80 years, who applied to the gastroenterology polyclinic, hepatology polyclinic and gastroenterology service of Meram Medical Faculty Hospital. Patients were staged according to demographic characteristics, etiology of the disease, complications of cirrhosis, laboratory parameters including CRP, and CTP and MELD scores. The patients were classified as decompensated-compensated according to the parameters. Both the patient group and the control group were evaluated according to the suPAR level. Statistical analysis of the data obtained as a result of the research was performed.

Results: 120 cirrhosis patients and 60 healthy individuals were included in this study, which was conducted at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital. 53.30% (n=64) of the patients were female and 46.70% (n=56) were male. Of the control group, 56.70% (n=34) were male and 43.30% (n=26) were female. The mean age of the cirrhosis patients was 60.26 ± 12.26 years, and the mean age of the control group was 49.97 ± 11.14 years. When the etiological causes of the disease in cirrhosis patients were examined, HBV with %29.10 (n=35), cryptogenic causes with %22.50 (n=27), and autoimmune causes with %16.70 (n=20) were in the first place. When the complications in cirrhosis patients were

examined; %45.80 (n=55) of the patients had ascites, %14.20 (n=17) esophageal varices bleeding, encephalopathy was detected in %12.50 (n=15) and hepatorenal syndrome was detected in %10.00 (n=12).

SuPAR levels in patients who developed cirrhosis due to etiological factors such as NASH, HCV and other causes were found to be statistically significantly higher than the control group (p values, respectively; p=0.001, p=0.005, p=0.045). Although the median SuPAR level was higher in autoimmune and cryptogenic cirrhosis compared to the control group, it was not statistically significant.

The median SuPAR level was higher in patients with decompensated cirrhosis than in patients with compensated cirrhosis. The SuPAR level in the patient group with esophageal variceal bleeding, one of the complications, was found to be statistically significantly higher than the control group (p=0.010). In the comparison of SuPAR levels between the other complications (ascites, esophageal variceal bleeding, encephalopathy, hepatorenal syndrome) and the control group, no statistical difference was detected, but the level was found to increase (p>0.05). In the CTP and MELD classification, it was determined that the SuPAR level increased as the stage progressed, although it was not statistically significant.

Conclusios: In our study, the correlation of SuPAR with the complications of the disease in liver cirrhosis is promising. However, the number of patients in our study was limited, and studies with a larger patient population are needed to examine the level of SuPAR according to the stage and complication of the disease.

Keywords: **Liver Cirrhosis, Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor (SuPAR)**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1 KARACİĞERİN YAPISI VE FONKSİYONU.....	2
2.2 SİROZ.....	3
2.2.1 SİROZUN PATOGENEZİ.....	3
2.2.2 ETİYOLOJİLER VE SINIFLANDIRMA	3
2.2.3. KLİNİK SEMPTOM VE BELİRTİLER.....	5
2.2.4. FİZİK MUAYENE BULGULARI	5
2.2.5. SİROZDA LABORATUVAR BULGULARI	6
2.2.6 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	7
2.2.7. KARACİĞER SİROZUNDA PROGNOZ	8
2.2.8. SİROZ KOMPLİKASYONLARI	9
2.3 SuPAR	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
4.BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

- ALP:** Alkalen Fosfataz
- ALT:** Alanin Aminotransferaz
- AMA:** Antimitokondriyal Antikor
- ANA:** Antinükler Antikor
- AP-1:** Aktivatör Protein 1
- APTT:** Activated Partial Thromboplastin Time
- ASMA:** Anti Düz Kas Antikoru
- AST:** Aspartat Transaminaz
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CRP:** C-Reaktif Protein
- CTP:** Child Turcott Pugh
- DM:** Diabetes Mellitus
- ECM:** Ekstrasellüler Matriks
- ESR:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı
- FSGS:** Fokal Segmental Glomeruloskleroz
- G-CSF:** Granulocyte Colony-Stimulating Factor
- GGT:** Gama-Glutamil Transferaz
- GİS:** Gastrointestinal Sistem
- HBV:** Hepatit B Virüsü
- HCC:** Hepatosellüler Karsinom
- HCV:** Hepatit C Virüsü
- HFE:** High-İron Gene
- HRS:** Hepatorenal Sendrom
- HSC:** Hepatik Stellat Hücre

HT: Hipertansiyon

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

INR: International normalized ratio

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KC-S: Karaciğer Sirozu

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LKM: Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Otoantikör Tip 1

MELD: Model for End-stage Liver Disease

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NASH: Non Alkolik Steatohepatit

NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NF-KB: Nükleer Faktör Kappa-Hafif Zincir Güçlendiricisi

NS3A/4A/5A: Nonstructural Protein 3A/4A/5A

PAI-1: Plasminogen Activator İnhibitor-1

PBS: Primer Biliyer Siroz

PT: Protrombin Zamanı

SuPAR: Soluble Urokinase Plasminogen Activating Receptor

TİPSS: Transjugular İnterhepatik Porto-Sistemik Şant

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TPO: Trombopoietin

uPAR: Urokinase Plasminogen Activating Receptor

USG: Ultrasonografi

vWF: Von Willebrand Faktörü

TABLÖLAR

TABLO 1: SİROZUN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMASI	4
TABLO 2: CHİLD TURCOTT PUGH (CTP) SINIFLANDIRMASI:	8
TABLO 3: CHİLD TURCOTT PUGH (CTP) EVRELEMESİ:	8
TABLO 4: ASİT EVRESİ	11
TABLO 5: HEPATİK ENSEFALOPATİ EVRELEMESİ (WEST-HEAVEN KRİTERLERİ).....	13
TABLO 6: HEPATORENAL SENDROM TANI KRİTERLERİ:	14
TABLO 7: HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI	21
TABLO 8: SİROZ HASTALARINDA EŞLİK EDEN EK HASTALIKLARIN DAĞILIMI	22
TABLO 9: HASTALARDA SİROZUN ETİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI.....	22
TABLO 10: HASTALARDA SİROZUN KOMPLİKASYON ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI.....	23
TABLO 11: HASTA VE KONTROL GRUPLARI ARASINDA SUPAR VE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI	24
TABLO 12: HASTA VE KONTROL GRUPLARI ARASINDA BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	25
TABLO 13: SİROZ HASTALARINDA EK HASTALIK VARLIĞI İLE KONTROL GRUBU ARASINDA SUPAR DAĞILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
TABLO 14: SİROZ HASTALARINDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLER İLE KONTROL GRUBU ARASINDA SUPAR DAĞILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	27
TABLO 15: SİROZ HASTALARINDA KOMPLİKASYON VARLIĞINA VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERE GÖRE SUPAR DAĞILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI	28
TABLO 16: ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI, HBV SİROZU, HCV SİROZU, NASH SİROZU, DİĞER NEDENLERE BAĞLI SİROZ VARLIĞI İLE SUPAR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	29

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: KARACİĞERİN YAPISI	2
ŞEKİL 2: SUPAR'IN İŞLEVİ	16
ŞEKİL 3: ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI İLE SUPAR DÜZEYİNİN KORELASYON ANALİZİ	30
ŞEKİL 4: HBV SİROZU İLE SUPAR DÜZEYİNİN KORELASYON ANALİZİ	30
ŞEKİL 5: HCV SİROZU İLE SUPAR DÜZEYİNİN KORELASYON ANALİZİ	31
ŞEKİL 6: NASH SİROZU İLE SUPAR DÜZEYİNİN KORELASYON ANALİZİ	31

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kronik hepatit C ve fazla alkol tüketimi sirozun en yaygın nedenleridir. Gelişmekte olan ülkelerde ise kronik hepatit B sirozun en yaygın nedenidir. Obezite ve metabolik sendrom nedeniyle, non-alkolik steatohepatit (NASH), birçok toplumda kronik karaciğer hastalığının yaygın bir nedeni haline gelmektedir (1).

Sirozun patogeneğinde, karaciğerde parankim harabiyeti, fibrozis, rejenerasyon nodülleri ve vasküler yapıların bozulması sorumludur (2).

Sirozu olan hastalar klinikte kompanse veya dekompanse siroz olarak karşımıza çıkar. Kompense sirozlu hastalarda spesifik olmayan semptomlar görülürken, dekompanse sirozun başlamasıyla hastalarda, varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi siroz komplikasyonları görülmeye başlar (3).

CTP ve MELD skorları, karaciğer sirozunda prognozun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlar hastalığın sağ kalımı üzerine rehberlik etmektedir (4).

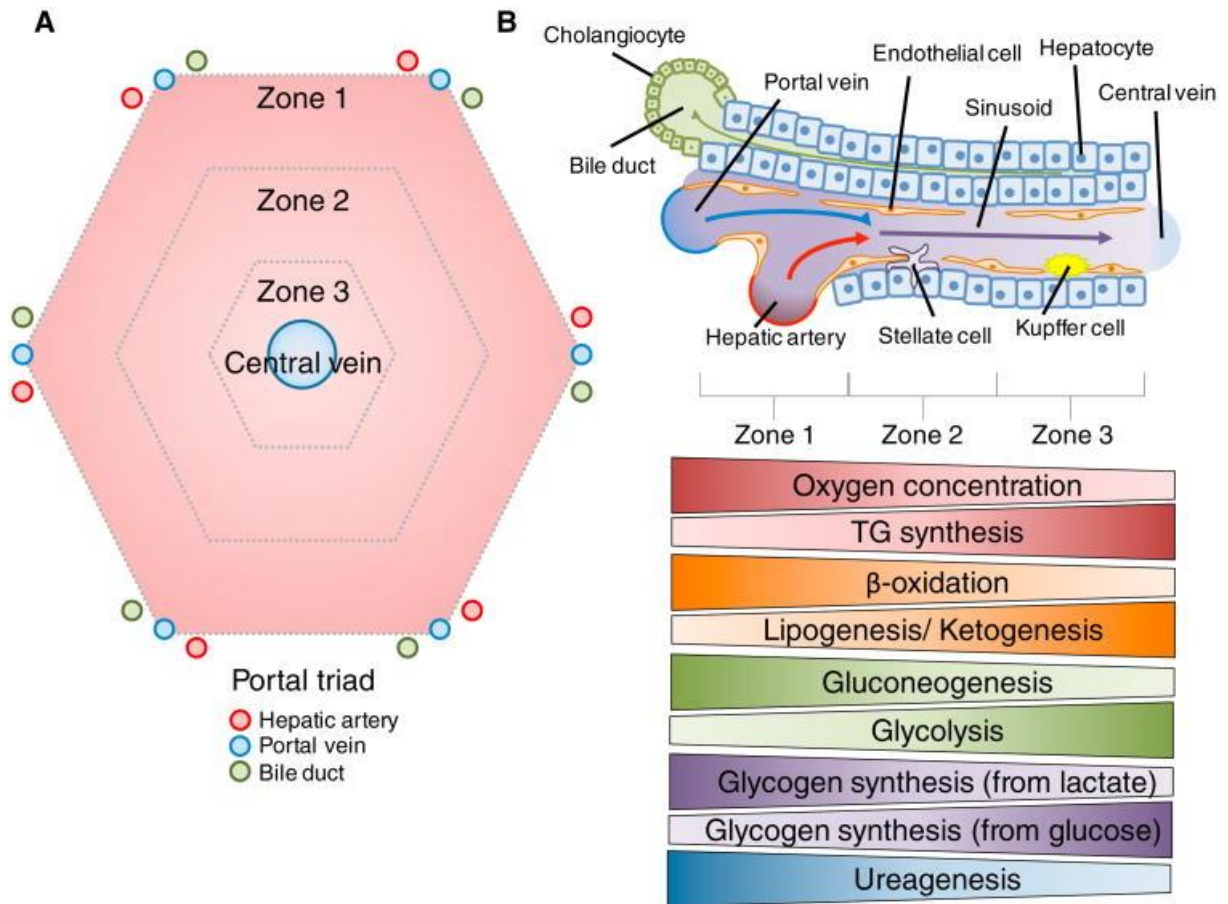
SuPAR (Solubl urokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) proteini kanda ve diğer vücut sıvılarında (beyin omurilik sıvısı, tükürük, idrar vb.) bulunur ve hücre zarına bağlı reseptör uPAR'ın çözünür şeklidir. SuPAR; proliferasyon, migrasyon, adezyon, anjiyogenez ve inflamatuvar yanıtta rol oynar. uPAR'ın proteolitik bölünmesi, çözünür form olan SuPAR'ı kan dolaşımına bırakır (5).

Çalışmamızda karaciğer sirozu hastalarında hastalığın evresi belirlenip ve sirozun komplikasyonları yönünden hastalar değerlendirilip, suPAR düzeyi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞERİN YAPISI VE FONKSİYONU

Karaciğer sayısız fizyolojik süreç için kritik bir merkezdir. Bunlar arasında besin metabolizması, endokrin kontrol mekanizması, hemaostaz ve büyük bileşiklerin parçalanması yer alır. Karaciğer; hepatositler, kolanjiyositler, yıldız hücreleri, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri dahil olmak üzere farklı embriyolojik kökenli birkaç hücre tipinden oluşur. Bu hücre tiplerinin her biri farklı fonksiyonlara sahiptir. Hepatositler, karaciğerin fonksiyonel yapısal birimi olan lobül etrafında organize edilmiştir. Bu, merkezi ven çevresinde tipik olarak altıgen bir şekilde düzenlenen hepatosit akorlarından oluşur. Bu altıgenin köşelerinde hepatic arter, portal ven ve safra kanallarının birbirine yakın gruplanmış dallarından oluşan portal triadlar bulunur (şekil1) (6).



Şekil 1: Karaciğerin Yapısı

2.2 SİROZ

Siroz, rejeneratif nodüllerin, portal hipertansiyona ve son dönem karaciğer hastalığına yol açan histolojik gelişimi olarak tanımlanır (2). Karaciğer sirozu, kronik karaciğer hastalığının nihai aşamasıdır (7).

Siroz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kronik hepatit C ve yoğun alkol tüketimi sirozun en yaygın nedenleri arasında yer alırken, gelişmekte olan ülkelerde kronik hepatit B sirozun en yaygın nedenidir. Obezite ve metabolik sendrom nedeniyle, non-alkolik steatohepatit (NASH), tüm toplumlarda siroza yol açan kronik karaciğer hastalığının yaygın bir nedeni haline gelmektedir (1).

2.2.1 Sirozun patogenezi

Fibrozis, hasarlanmış dokunun bir kollajen doku ile çevrelenmesini veya değiştirilmesini tanımlar. Mezenterik kan akımı; portal venden hepatik artere doğru akar. Sinüzoidal kan akımı; hepatik venden kaval vene doğru seyreder. Sirozda perisinüzoidal stellat hücrelerden türetilen miyofibroblastlar çoğalır ve fazla hücre dışı matris (ECM) üretir. Bu, endotel fenestrasyonlarının kaybı, ECM ile Disse boşluğunun tıkanması ile portal yol genişlemesine, santral ven fibrozisine ve sinüzoidlerin kapillerizasyonuna yol açar. Bunun sonucunda da portal hipertansiyon oluşur (2).

2.2.2 Etiyolojiler ve sınıflandırma

Siroz; enfeksiyöz, otoimmün, vasküler bir sürecin veya kalımsal metabolizma bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (3).

Tablo 1: Sirozun etiyolojik sınıflandırması

1. Viral hepatit (hepatit B, hepatit C)
2. Alkolik karaciğer hastalığı
3. Non-alkolik steatohepatit
4. Depo hastalıkları: - Hemokromatozis - Wilson hastalığı - Alfa1-antitripsin eksikliği
5. İmmün aracılı - Otoimmün hepatit (tip 1 ve 2) - Primer biliyer kolanjit - Primer sklerozan kolanjit - İmmünglobulin G4 kolanjiyopati
6. Kardiyovasküler - Ven-okluziv hastalık (Budd-Chiari sendromu) - Konjestif kalp yetmezliği - Kalıtsal hemorajik telenjiektazi (Osler-Weber-Rendu hastalığı)
7. Kronik biliyer hastalık - Tekrarlayan bakteriyel kolanjit - Safra yolu stenozu
8. Kriptojenik

2.2.3. Klinik Semptom ve Belirtiler

Kompanse sirozu olan hastalar asemptomatik olabilirler veya kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik semptomlara sahip olabilirler. Dekompanse sirozlu hastalar sarılık, kaşıntı, hematemez, melena, hematokezya gibi üst gastrointestinal sistem kanama bulguları, asit veya bilinç durumu değişiklikleri ile başvurabilir (8).

2.2.4. Fizik Muayene Bulguları

Siroz birçok sistemi etkiler. Bulgular karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyona bağlı gelişir (2).

Fizik muayene bulguları:

- Yorgunluk, kilo kaybı, kas kaybı, kolay morarma, diş eti kanaması
- Sarılık
- Spider Anjioma: Başta, gövdede ve yüzde merkezi arteriolden oluşan küçük damarlarla çevrili örümcekvari lezyonlardır. Artmış östrojen düzeyi ile ilişkilidir.
- Nodüler karaciğer: Palpasyonda karaciğer yüzeyinin sert ve irregüler şekilde ele gelmesi
- Splenomegali: Portal hipertansiyona sekonder splenik konjesyon sonucu görülür
- Asit: Portal hipertansiyon, hipoalbuminemiye sekonder periton boşluğunda sıvı birikmesidir. 1.5 litrenin üzerine çıktığında kliniğe yansır.
- Kaput medusa: Karın bölgesinde umbilicus civarında görülen, portal hipertansiyona bağlı periumblical ve umbilical venler arasında şantlar oluşması sonucu olan yılanvari görüntüdür.
- Cruveilhier-Baumgarten sendromu: Portal venden umbilical vene şantlar sonucu oluşan epigastrik bölgede duyulan üfürümdür.
- Palmar eritem: Artmış östrojen düzeyi ile ilişkili avuç içinde eritemli lezyon.
- Beyaz tırnak: Azalmış albümin düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen tırnak yatağının proximal kısmının beyaz renkli olmasıdır.
- Hipertrofik osteoartropati: Uzun kemiklerin ağırlı proliferatif osteoartropatisi
- Çomak parmak: Hipoksiye sekonder gelişir.
- Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyanın fibrozu sonucu oluşan deformitedir. Yüksek hipoksantin nedeni ile olur (özellikle alkol aşırı alınımında).
- Jinekomasti: Artmış östrojen seviyesi ile ilişkilidir. Ağrılıdır.

- Hipogonadizm: Alkol veya demirin doğrudan toksik etkisine bağlı görülür.
- Fetor hepaticus: Sirozlu hastanın keskin, küf kokulu ağız kokusudur. Dimetilsülfür artışına sekonder ortaya çıkar.
- Flapping tremor (asterixis): Hepatik ensefalopatide görülür. Dorsifleksiyondaki elin kuşun kanat çırpma hareketleri gibi asenkronize hareketidir.

2.2.5. Sirozda Laboratuvar Bulguları

Karaciğer fonksiyon testleri: AST ve ALT sirozlu hastalarda yüksektir. Ancak AST ve ALT nin normal olması siroz tanısını ekarte etmez (9). AST/ALT oranı altta yatan hastalık için ipucu verir. Alkolik karaciğer hastalığında oran genellikle $>2,0$ 'dır. Kronik hepatitli hastalarda ve kronik kolestatik sendromlularda ise $<1,0$ 'dir (10). Bununla birlikte, kronik hepatit siroza dönüştükçe AST/ALT >1 dönebilir (11).

ALP kolestatik hastalıkla ilişkili sirozlarda (primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer kolanjit gibi) daha yüksek seviyeler görülebilir. GGT seviyeleri, ALP ile oldukça iyi koreledir ancak spesifik değildir. Alkol nedenli kronik karaciğer hastalarında GGT seviyeleri tipik olarak diğer nedenlere göre çok daha yüksektir (8).

Albümin karaciğerde sentezlenen hem plazma onkotik hem de non-onkotik görevleri olan önemli bir moleküldür. Onkotik görevi plazma volüm durumunu ayarlamak üzerinedir. Albümin, plazma onkotik basıncının yaklaşık %75'ini oluşturur. Non-onkotik olarak ise antioksidan, bağışıklık düzenleyici ve endotel koruyucu işlevleri vardır. Dekompanse sirozda hipotalbüminemide bu iki işlevin sekteye uğraması sonucu farklı komplikasyonlar görülebilir (12).

Hepatosit, pıhtılaşma faktörlerinin neredeyse tamamının üretim yeridir. Karaciğer hastalığının başlangıcında, trombositopeni ve protrombotik bir durumla ilişkili bir koagülopati görülürken daha ileri hastalıkta pansitopeni ve kanama ile ilişkili koagülopati kendini gösterir. Laboratuvarda PT (INR) artmış olarak görülür. Taze donmuş plazma ve K vitamini bir miktar düzeltme sağlasa da normal seviyelere gelmezler (13).

Hematolojik anormallikler: Trombositopeni (trombosit sayısı $<150.000/\text{microL}$), kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sık görülen bir durumdur ve hastaların %76'sı kadarında gözlenmiştir. Hipersplenizm ve antiviral tedavi dahil olmak üzere birçok faktör trombositopeni gelişimine katkıda bulunabilir. Hematopoietik büyüme faktörü trombopoietinin (TPO) seviyesindeki azalmalar da rol oynayabilir (14).

Anemi nedenleri arasında gastrointestinal kanama ve hipersplenizm yer alır. Koagülasyon faktörleri eksikliği ve trombositopeni nedeniyle hastalar kanamaya meyillidir (15).

Elektrolitler: Hiponatremi, kötü prognoza işaret eder. Sirozlu hastalar splanknik arteriyel vazodilatasyon nedeniyle etkili arteriyel hacimde azalma yaşarlar ve antidiüretik hormon aracılığıyla sekonder sıvı atılımında bozulma gösterirler. Buna bağlı olarak sirozlu hastalarda çoğunlukla dilüsyonel hiponatremi vardır (16).

Kreatinin artışı ise hepatorenal sendrom veya diğer ilave böbrek rahatsızlıkları geliştiğinde görülebilir (17).

Diğer laboratuvar bulguları: Otoantikör testileri olan ANA, LKM, AMA, ASMA; otoimmün hepatit, HFE genetik analizi ve ferritin; hemokromatozis, hepatit serolojisi (HBsAg, anti-HCV); viral hepatitler için, seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır; Wilson hastalığı için etiyolojilere yönelik bakılabilir (7).

2.2.6 Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi: Ultrasonografi sirozun değerlendirilmesinde maliyetinin uygun olması, radyasyon maruziyeti olmaması ve nefrotoksisite potansiyeli taşımaması nedeni ile ilk sırada tercih edilir. Nodülerite, düzensiz kenar, hiper-ekojenite ve atrofi sirozun ultrasonografik ayırt edici özellikleridir. Aynı zamanda sirozun komplikasyonlarından biri olan asitin saptanmasında da kullanılır. Portal dolaşım açısından da doppler-USG de azalmış kan akımı anlamlıdır (18).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Sirozun erken evresinde yetersizdir. Hepatoselüler kanserin ayırıcı tanısında elverişlidir (18). Manyetik rezonans anjiyografi, portal ven trombozu açısından kullanılabilir (19).

Bilgisayarlı Tomografi: Portal ven açıklığını değerlendirmek için kullanılabilir (portal faz görüntüleme) (18).

Biyopsi: Kronik karaciğer hastalığının erken döneminde fibrozisin skorlaması için yol göstericidir. Etiyoloji saptamak açısından da yol göstericidir. Ancak invaziv işlem olduğu için koagülasyon bozukluğu olanlarda doğru teknik ile yapılması gerekir. % 0.3–0,5 oranında hemiperitoneum ve peritonit riski vardır (20).

2.2.7. Karaciğer Sirozunda Prognoz

CTP ve MELD skorları karaciğer sirozunda prognozun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlar hastalığın sağ kalımı üzerine rehberlik etmektedir (4).

Child Turcott Pugh (CTP) sınıflandırması:

CTP skoru asit, hepatik ensefalopati ile protrombin zamanı, serum bilirubin ve albümin düzeyi gibi laboratuvar bulguları ile belirlenir. Skor arttıkça mortalite artmaktadır (21).

Tablo 2: Child Turcott Pugh (CTP) sınıflandırması:

Parametre/ Puan	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Asit	Yok	İlımlı	Şiddetli
Bilirubin	<2 mg/ml	2-3 mg/ml	>3 mg/ml
Albumin	>3.5g/dl	2,8-3.5g/dl	<2.8g/dl
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2

Tablo 3: Child Turcott Pugh (CTP) evrelemesi:

CTP A	5-6	İyi kompanse siroz
CTP B	7-9	Fonksiyonel bozukluk
CTP C	10-15	Dekompanse siroz

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

MELD skorunda ise Bilirubin, kreatinin, INR değerleri kullanılmakta ve $= 3.78 * \log (\text{Bilirubin mg/dl}) + 11,2 * \log (\text{INR}) + 9,57 * \log (\text{Kreatinin mg/dl}) + 6,4$ formülü ile hesaplanmaktadır (22). Ancak hiponatremi karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalarda mortalitenin güçlü bir tahmincisi olduğundan Ocak 2016 da MELD skoruna serum Na (sodyum) seviyesi de dahil edilmiştir. MELD-Na skoru = MELD score + 1.59 (135 – Na) olarak hesaplanmaktadır (23).

MELD ile siroz hastalarında mortalite doğrudan ilişkilidir (24). MELD skoruna göre 3 aylık mortalite:

- MELD Skoru <10: %4
- MELD Skoru 10-19: %27
- MELD Skoru 20-29: %76
- MELD Skoru 30-39: %83
- MELD Skoru > 40: %100

MELD skoru <15 olan hastalarda karaciğer transplantasyonun zararı yararından daha fazla olacağı için MELD skoru >15 olanlar nakil için adaydır. MELD skoru >40 olanlarda karaciğer transplantasyonu sonrası sağ kalım yararı görülür çünkü bu popülasyon karaciğer transplantasyonu beklerken en yüksek ölüm riskine sahiptir (25).

2.2.8. Siroz Komplikasyonları

- Portal Hipertansiyon
- Varis Kanaması
- Asit
- Spontan Bakteriyel Peritonit
- Hepatorenal Sendrom

- Hepatopulmoner Sendrom ve Portopulmoner Hipertansiyon
- Sirotik Kardiyomiyopati
- Portal Ven Trombozu
- Hepatosellüler Karsinom

Portal hipertansiyon:

Portal hipertansiyon portal venöz sistemin herhangi bir seviyesindeki artmış portal basınç olarak tanımlanır. Portal hipertansiyonun en sık nedeni karaciğer sirozudur. Sirozda görülen splanknik vazodilatasyon, portal kan akışında artış ve hiperdinamik dolaşım portal hipertansiyonu daha da şiddetlendirebilir. Portal hipertansiyonda klinik portal basınç gradienti ile karakterize olarak gelişir. Portal basınç gradienti portal ven ile vena cava inferior arasındaki basınç farkıdır. Normalde portal basınç gradient 1-5 mm/Hg arasındadır. Portal basınç gradienti 5-10 mm/Hg arası hafif ve kliniğe yansımamıştır. Portal basınç gradienti 10 mm/Hg üstünde portal hipertansiyonun komplikasyonları görülmeye başlar. Bu değerler hepatik ven kateterizasyonu ile elde edilir. Endoskopi de özofagus varislerinin varlığı portal hipertansiyonun göstergesidir (26).

Portal hipertansiyonun sonucu olarak özofagus varis kanamaları, asit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, portopulmoner sendrom ve hepatopulmoner sendrom gibi dolaşım disfonksiyonuna bağlı komplikasyonlar dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir (27).

Varis Kanaması:

Akut varis kanaması sirozun en mortal komplikasyonlarından biridir ve siroza bağlı ölümlerin yaklaşık üçte birini oluşturur. Portal basınç gradienti 12 mm/Hg üstünde özofagus varis kanaması görülür. Kanama daha çok submokazanın en yüzeysel olduğu distal özofagusta görülür (28).

Tedavisi; kanamayı önlemek için primer profilaksi, akut kanamaya müdahale ve varis kanamasının tekrarını önlemek olmak üzere 3 başlık altında incelenir (29).

Primer profilaksi: Gastroduedonal endoskopide ilk kez özofageal varis görüldüğünde non-selektif beta blokorler (propronolol, nadolol, karvedilol) primer profilaksi olarak başlanmalıdır (30).

Akut varis kanaması: Akut varis kanamasının tedavisini resüsitasyon, vazoaaktif ilaçlar (terlipressin, somatostatin veya oktreotid), antibiyotikler (seftriakson) ve endoskopik varis bant ligasyonu kombinasyonunu içerir. Tedavide ilk hedef resüsitasyon önlemleri ile birlikte kanama kontrolü sağlanması, yoğun bakımda takip edilerek 5 gün içinde yeniden kanamayı engellemek, akut böbrek hasarı ve hepatik ensefalopati gibi kanamanın neden olduğu komplikasyonları önlemektir (30). Transjugular İntrahepatik Portosistemik şant (TIPS) tedavisi farmakolojik ve endoskopik tedaviye rağmen durdurulamayan kanamalarda tercih edilir. Juguler venden hepatik vene ordan da karaciğer dokusundan geçilip portal vene girilmesi işlemdir (31).

Rekürren kanamayı önleme: Kombine β -blokorler ve üst GİS endoskopisi birincil olarak tercih edilir (ileri evde dekompanse sirozda yılda 1 kez). Tekrarlayan kanama devamı halinde ikincil olarak TIPS tercih edilir (32).

Asit:

Asit oluşumunun patogenezinde yer alan iki anahtar faktör portal hipertansiyon ve sodyum ve su tutulmasıdır (33). Asitin evresi sıvı miktarına bağlı olarak belirlenir (34).

Tablo 4: Asit evresi

Evre 1 (hafif) asit	Ultrasonografi ile tespit edilebilir. Klinik bulgu vermez.
Evre 2 (ılımlı) asit	Ultrasonografiye ek hafif karın şişliği olmasıdır.
Evre 3 (şiddetli) asit	Aşikâr şişlik olmasıdır

Tedavisinde diyetle tuz kısıtlaması yapılır. Günlük tuz alımı 5-6,5 gr olacak şekilde orta düzeyde tuz kısıtlaması yapılmalıdır. Diüretik tedavi ilk ılımlı düzeyde asiti olan hastalarda 100 mg spirinolakton şeklinde başlanır. Tekrarlayan asit durumunda ise tedaviye 40 mg furosemid eklenmelidir. Hipervolemik hiponatremide 1-1,5lt/gün sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Maximum

diüretik tedaviye rağmen dirençli ve solunum sıkıntısı yaratan asit durumunda parasentez yapılmalıdır. Şayet 5 litreden fazla parasentez yapılacak ise 8 gr/lt albumin verilmelidir. Buna rağmen dirençli asit devam eder ise TIPS düşünülebilir. Ancak 70 yaş üstü, platelet $<75 \times 10^9$ /L, bilirubin > 3 mg/dl, MELD skoru ≥ 18 , hepatik ensefalopati, aktif enfeksiyon ve hepatorenal sendromda kaçınılmalıdır (33).

Spontan Bakteriyel Peritonit:

Spontan bakteriyel peritonit asit komplikasyonu gelişmiş sirozlu hastalarda sık görülen ve tedavi edilmediğinde agresif seyirli komplikasyondur. Spontan diyebilme için karın içi enfeksiyon odağının var olmadığı bir enfeksiyon olması gerekmektedir. Tanıda asit sıvısında nötrofil sayısı > 250 hücre/ μ L'nin üzerinde olmalıdır. Tedavi yapıtaşını antibiyotik ve albumin replasmanı oluşturmaktadır (35). Antibiyotik tedavisinde en sık etken olan E.coli ve gram pozitif koklara etkili olan 3.kuşak sefalosporinler kullanılmalıdır. Ancak son zamanlarda multi-drug rezistans bakterilerin de spontan bakteriyel peritonitte rolü düşünülerek tedaviye karbapenem ve karbapeneme ek vankomisin, daptomisin ya da linezolid verilmesi gerekmektedir (35). Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda akut böbrek hasarı sık görülür. Albumin spontan bakteriyel peritonitli hastalarda böbrek yetmezliği riskini azaltır (36).

Hepatik Ensefalopati:

Patofizyolojisinde amonyak aşırı üretimi, bozulmuş amonyak atılımı, kastan glutamin salınımı, toksinler, hiponatremi ve inflamasyon yer almaktadır (37). Hepatik ensefalopati, karaciğer hastalığı olanlarda veya porto-sistemik bypass olan hastalarda bilinç, kişilik, duygusal durum, motor fonksiyon, hafıza dahil olmak üzere birçok nörolojik alanı etkileyen geniş bir nöropsikolojik disfonksiyondur (37).

Sınıflandırma:

1.Altta yatan hastalığa göre:

Akut karaciğer yetmezliği olanlarda Tip A, portal-sistemik bypass olanlarda ve karaciğer hastalığı olmayanlarda Tip B, kronik karaciğer hastalığı olanlarda Tip C (en sık görülen form) olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır (38).

2.Klinik prezantasyona göre:

Klinik prezantasyona göre sınıflamada West-Heaven kriterleri kullanılır. 5 evreden oluşur (39).

Tablo 5: Hepatik ensefalopati evrelemesi (West-Heaven kriterleri)

Grade 0	Mental değişiklik yok. Psikometrik testlerle saptanabilen minimal ensefalopati hali
Grade 1	Dikkat azlığı, anksiyete, öfori. Uyku ritminde bozulma. Matematiksel toplama-çıkarma işlemi yapamama.
Grade 2	Zaman dezoryantasyonu, apati, konuşmada bozukluk, uygun olmayan davranışlar, flapping tremor başlar
Grade 3	Dezoryantasyon (yer-zaman-kişi). Stupor mevcuttur. Ağrılı uyaranlara duyarlıdır.
Grade 4	Koma halidir. Tremor yoktur.

Hepatorenal Sendrom:

Dekompanse karaciğer sirozu veya fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkan böbrek yetmezliği durumudur. 2 formu mevcuttur. Tip 1 HRS 2 haftadan kısa sürede serum kreatinin düzeyinde 2 katından fazla artış olmasıdır. Daha mortal seyirlidir. Serum kreatinin seviyesi 2,5 mg/dL nin üstündedir. Tip 2 HRS daha ılımlı seyreder. Kreatinin seviyesi 1,5 mg/dL seviyesindedir (40). Tanıda majör ve ek kriterler vardır (50).

Tablo 6: Hepatorenal sendrom tanı kriterleri:

A. Majör kriterler:
Art arda 2 gün diüretik kesilmesi ve albümin infüzyonu ile plazma hacmi genişlemesi (günde 1 g/kg vücut ağırlığı) sonrasında yanıt yok
Nefrotoksik ilaçların (NSAID'ler, aminoglikozidler veya iyotlu kontrast madde) şu anda veya yakın zamanda kullanılmaması
Hipovolemi ve şok olmaması
Proteinüri (günde >500 mg), hematüri ve/veya renal ultrasonografi ile yapısal böbrek hasarı belirtisi olmaması
Düşük GFR, serum kreatinin >1,5 mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klerensi <40 ml/dk ile gösterilir
B. Ek kriterler:
İdrar hacmi <500 ml/gün
İdrar sodyumu <10 mEq/L
İdrar ozmolalitesi plazma ozmolalitesinden daha büyük
İdrar kırmızı kan hücreleri <50/yüksek büyütme alanı
Serum sodyum konsantrasyonu <130 mEq/L dir

Hepatosellüler Karsinom:

Karaciğer hastalığı etiolojisinden bağımsız olarak siroz HCC için birincil risk faktörüdür. Sirotik hastaların üçte birinin yaşamları boyunca karaciğer kanseri geliştireceği tahmin edilmektedir ve uzun süreli takip çalışmalarında yıllık %1-8 insidans bildirilmiştir (örn. HBV ile enfekte sirotik hastalarda %2 ve HCV ile enfekte sirotik hastalarda %8) (41).

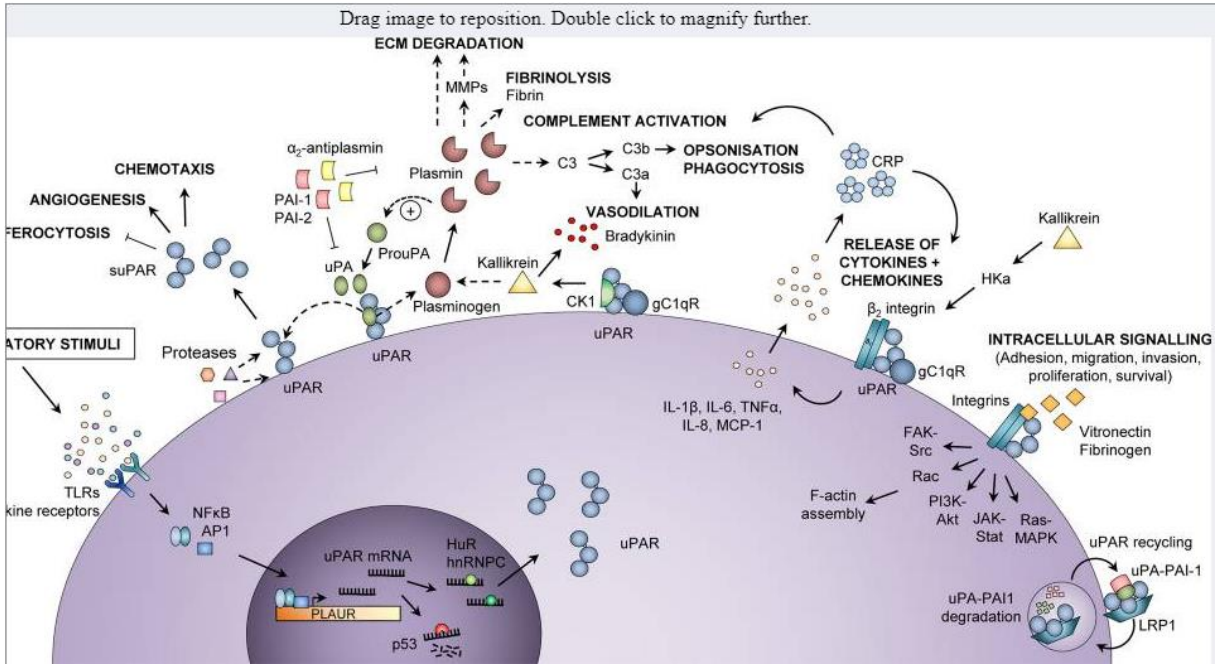
2.3 SuPAR

SuPAR (Solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) proteini kanda ve diğer vücut sıvılarında (beyin omurilik sıvısı, tükürük, idrar) bulunur ve hücre zarına bağlı reseptör uPAR'ın çözünür şeklidir. SuPAR proliferasyon, migrasyon, adhezyon, anjiyogenez ve inflamatuvar yanıtta rol oynar. Hücre yüzeyinde, uPAR ligandı proteazlar tarafından bölünür, böylece çözünür form olan suPAR'ı kan dolaşımına veya diğer vücut sıvılarına salabilir (5).

SuPAR'ın özellikleri:

- SuPAR'ın ekspresyonu ve salınımı bağışıklık aktivasyonu ile artırılır. uPAR monositler, makrofajlar, nötrofiller ve T-lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinde ayrıca endotelial hücreler, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, megakaryositler, keratinositler ve bazı kanser hücrelerinde eksprese edilir. uPAR'ın ekspresyonu normalde düşüktür; ancak lökositlerin aktivasyonu, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi, yara iyileşmesi, stres, yaralanma, iltihaplanma sırasında ekspresyonu artar. IL-8, TNFa, G-CSF nin uPAR'ın yüzey ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi (NF-KB) ve aktivatör protein 1 (AP1) tarafından düzenlenen transkripsiyonel yollar da uPAR'ın gen ekspresyonunu ve suPAR'ın salınmasını indükler (Şekil 2) (5).

- SuPAR proinflatuar fonksiyonları çalıştırır. İnflamasyona yanıt olarak uPAR ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek, hücre adezyonu ve migrasyonunu artırır. Aynı zamanda, integrinlere bağlanma intrasellüler sinyal artışına neden olarak, hücre diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu indükler (42). uPAR'ın hücre dışı matriks proteini olan integrinlerin hücre dışı matriks ligandlarına (örn. lamininler, fibronektin) bağlanmasını da artırır. Bu da kemotaktik etki yaratır. Bu da iltihaplanma sürecinin hızlanmasına neden olur (Şekil 2) (5).



Şekil 2: SuPAR'ın işlevi

- SuPAR, dolaşan bağışıklık hücrelerinin miktarı ile ilişkilidir. SuPAR, esas olarak nötrofiller ve monositler olmak üzere dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin miktarı ile korele artar. Bu da SuPAR ın doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile daha korele olduğunu göstermiştir. Buna paralel olarak, uPAR ekspresyonu büyük ölçüde akut karaciğer yetmezliğinin inflamatuvar yanıtı sırasında proinflamatuvar monosit alt gruplarıyla ve sirozlu hastaların monositleri, nötrofilleri ve makrofajlarıyla koreledir (5).

- SuPAR'ın inflamasyon belirteçleri olan CRP, ESR ve beyaz küre sayısı ile pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. SuPAR'ın akut faz proteinleri ve sitokinler ile CRP'ye kıyasla daha zayıf korelasyonu vardır (43).

- SuPAR ın yarı ömrü uzundur ve sirkadyen ritimden minimum etkilenir. Bu da daha çok kronik belirteç olma yönünü destekler (44).

- SuPAR belirli hastalığa spesifik marker değildir. Birçok hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir (5).

Örneğin:

- Yüksek SuPAR seviyelerinin, ateroskleroza olan deneklerde iskemik inme ve KAH riskini önemli ölçüde artırdığı ortaya konmuştur.(45)

- Tip 1 diyabetli hastalarda SuPAR düzeyinin arttığı gösterilmiştir (46).

- SuPAR tip 2 diyabet tanılı hastalarda mikroalbuminüri safhası ile korele bulunmuştur (47).

- İnsan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunda artmış suPAR seviyeleri genel olarak zayıf sağkalım ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir.(48)

- Serviks kanserinde ve bazı kanserlerde over-eksprese olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49).

- Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda organ tutulumu (özellikle kas-iskelet tutulumu) olanlarda SuPAR seviyesinin arttığı gösterilmiştir (50).

- FSGS'li yetişkin hastalarda suPAR düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (51)

➤ Dekompanse sirozu olan hastalarda dolaşımdaki SuPAR seviyeleri arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (52).

- SuPAR düzeyi organ hasarı, komorbiditeler ve artan advers olay ve mortalite riski ile de ilişkilidir (5).

- SuPAR düzeyinin sigara içme, obezite gibi aynı zamanda sistemik kronik enflamasyonun risk faktörlerinin varlığında da yükseldiği gösterilmiştir (5).

- Sağlık alışkanlıklarındaki gelişmeler (sigarayı bırakma, artan fiziksel aktivite gibi) SuPAR seviyelerinde daha az artışlarla ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur (53).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 08.01.2021 tarih ve 2021/2978 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon birimince desteklenmiştir.

Çalışma prospektif, kesitsel ve analitik niteliktedir.

Numuneler BT-LAB marka E3759HU kodlu ELİSA kiti ile çalışılmıştır.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışmamız 30.01.2021 ve 30.07.2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran 120 karaciğer sirozlu ve 60 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Hastaların kan örnekleri biyokimya tüpüne alınıp 10 dakika 2000 devirde santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri -80 °C'de analiz edilene kadar korunmuştur.

Ölçülebilir aralık 5ng/L- 1900ng/L ve sensitivite 3.82ng/L'dir.

Araştırma Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. Karaciğer sirozu hastaları
2. 18-80 yaş aralığında olması

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-80 yaş aralığında olması
2. Bilinen karaciğer hastalığı olmaması

3.2 Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22,0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma (SS), ortanca (1-3.çeyrek) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Bağımsız iki grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi. Bağımsız ikiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis Testi ile incelendi.

Sayısal ve kategorik veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.3 Çıkar çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 120 siroz hastası ve 60 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların %53,30'u (n=64) kadın, %46,70'i (n=56) erkekti. Kontrol grubunun %56,70'i (n=34) erkek, %43,30'u (n=26) kadındı. Siroz hastalarının yaş ortalaması $60,26 \pm 12,26$ yıl, kontrol grubunu yaş ortalaması ise $49,97 \pm 11,14$ yıl olarak tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Tüm Katılımcılar (n=180)	Hasta Grubu (n=120)	Kontrol Grubu (n=60)
	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet			
Kadın	88 (48,90)	64 (53,30)	26 (43,30)
Erkek	92 (51,10)	56 (46,70)	34 (56,70)
		Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
Yaş (yıl)	$56,82 \pm 12,83$	$60,26 \pm 12,26$	$49,97 \pm 11,14$

Çalışmaya alınan siroz hastalarında eşlik eden ek hastalıkların dağılımı Tablo 8'de verildi. Hastaların %39,20'sinde (n=47) diabetes mellitus (DM), %19,20'sinde (n=23) hipertansiyon (HT), %8,30'unda (n=10) koroner arter hastalık (KAH) tanıları bulunmaktaydı.

Tablo 8: Siroz Hastalarında Eşlik Eden Ek Hastalıkların Dağılımı

	Hasta Grubu (n=120)	
	n	%
Diabetes Mellitus (DM)		
Var	47	39,20
Yok	73	60,80
Hipertansiyon (HT)		
Var	23	19,20
Yok	97	80,80
Koroner Arter Hastalığı (KAH)		
Var	10	8,30
Yok	110	91,70

Siroz hastalarında etiyolojik sebepler incelendiğinde %29,10 (n=35) ile HBV, %22,50 (n=27) ile kriptojenik, %16,70 (n=20) ile otoimmün nedenler ilk sıralarda yer almaktaydı (Tablo 9).

Tablo 9: Hastalarda Sirozun Etiyolojik Özelliklerin Dağılımı

Etiyoloji	Hasta Grubu (n=120)	
	n	%
HBV	35	29,10
Kriptojenik	27	22,50
Otoimmün	20	16,70
NASH	17	14,20
HCV	13	10,80
Diğer (alkolik, PBS, metabolik)	8	6,70

Siroz hastalarında komplikasyonlar incelendiğinde; hastaların %45,80'inde (n=55) asit, %14,20'sinde (n=17) özofagus varis kanaması, %12,50'sinde (n=15) ensefalopati, %10,00'ında (n=12) hepatorenal sendrom tespit edildi. Hastaların %58,30'u (n=70) dekompanse siroz grubunda iken %41,70'i (n=50) kompanse siroz grubunda bulunmaktaydı. Hastaların %69,20'sinin (n=83) MELD skoru ≤ 14 bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Hastalarda Sirozun Komplikasyon Özelliklerinin Dağılımı

		Hasta Grubu (n=120)	
		n	%
Asit	VAR	55	45,80
	YOK	65	54,20
Özofagus Varis Kanaması	VAR	17	14,20
	YOK	103	85,80
Ensefalopati	VAR	15	12,50
	YOK	105	87,50
Hepatorenal Sendrom	VAR	12	10,00
	YOK	108	90,00
Kompansasyon	Kompense Siroz	50	41,70
	Dekompanse Siroz	70	58,30

Tablo 10: Hastalarda Sirozun Komplikasyon Özelliklerinin Dağılımı (Devamı)

CTP Sınıflaması	A	62	51,70
	B	43	35,80
	C	15	12,50
MELD Sınıflaması	≤14	83	69,20
	>14	37	30,80

Hasta ve kontrol grupları arasında SuPAR ve hematolojik parametreler Tablo 11’de karşılaştırıldı. Hastalarda ölçülen hematolojik parametrelerden hemoglobın, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; INR, APTT, sedimantasyon değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). SuPAR düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında SuPAR ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=120)	Kontrol Grubu (n=60)	p
SuPAR	66,70 (37,52-126,60)	58,00 (46,77-82,42)	0,324*
Hemoglobın (g/dL)	11,90 (9,80-13,60)	14,70 (13,10-15,77)	<0,001*
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	5,18 (3,62-6,50)	7,20 (5,89-9,07)	<0,001*
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	3,04 (2,11-4,24)	4,23 (3,30-5,27)	<0,001*
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,12 (0,76-1,59)	2,29 (1,93-2,82)	<0,001*
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	108,00 (66,00-148,5)	267,00 (218,00-330,75)	<0,001*
INR	1,21 (1,08-1,44)	0,97 (0,93-1,02)	<0,001*
APTT (sn)	33,25 (30,15-35,57)	29,35 (27,37-32,07)	<0,001*
Sedimantasyonu (mg/h)	28,00 (15,00-41,75)	12,00 (5,00-22,75)	<0,001*

*: Mann Whitney U testi

Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal ölçümler Tablo 12’de karşılaştırıldı. Hasta grubunda CRP, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin ve LDH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastalarda ölçülen biyokimyasal parametrelerden total protein, albumin, sodyum ve potasyum değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,024$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Biyokimyasal Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=120)	Kontrol Grubu (n=60)	p
CRP (mg/L)	7,28 (1,87-20,90)	2,15 (1,01-4,46)	<0,001*
AST (U/L)	32,50 (21,68-51,13)	17,75 (13,43-26,53)	<0,001*
ALT (U/L)	23,20 (16,13-40,10)	17,75 (13,43-26,53)	0,005*
ALP(U/L)	91,00 (76,00-134,75)	75,00 (60,50-88,00)	<0,001*
GGT(U/L)	62,50 (31,25-103,75)	21,00 (15,25-27,75)	<0,001*
Total Protein (g/L)	6,90 (6,26-7,52)	7,18 (6,91-7,46)	0,024*
Albumin (g/L)	3,52 (2,92-4,10)	4,44 (4,25-4,73)	<0,001*
Total Bilirubin (mg/dL)	1,12 (0,66-1,74)	0,42 (0,30-0,64)	<0,001*
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,55 (0,32-0,90)	0,17 (0,14-0,23)	<0,001*
LDH (U/L)	230,50 (198,00-275,00)	187,00 (166,25-219,75)	<0,001*
Sodyum (mEq/L)	137,00 (134,00-140,00)	139,00 (139,00-141,00)	<0,001*
Potasyum (mEq/L)	4,27 (3,94-4,57)	4,58 (4,28-4,81)	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,88 (0,71-1,08)	0,86 (0,72-1,06)	0,619*

*: Mann Whitney U testi

Siroz hastalarında ek hastalık varlığı ile kontrol grubu arasında SuPAR dağılımı Tablo 13’de karşılaştırıldı. DM, HT veya KAH olan siroz hastaları ile kontrol grubu arasında SuPAR düzeyi artmış olarak tespit edildi (sırasıyla ortanca 66,60; 66,20; 80,50 SuPAR ortanca 58,00). Ek hastalık varlığı ile kontrol grubu arasında SuPAR dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 13: Siroz Hastalarında Ek Hastalık Varlığı ile Kontrol Grubu Arasında SuPAR Dağılımının Karşılaştırılması

	SuPAR Ortanca	z	p
Diyabetik Siroz Hastaları (n=47)	66,60	,180	,238*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
Diyabetik Olmayan Siroz Hastaları (n=73)	66,80	,619	,536*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
HT Olan Siroz Hastaları (n=23)	66,20	,190	,234*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
HT Olmayan Siroz Hastaları (n=35)	66,80	,751	,452*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
KAH Olan Siroz Hastaları (n=10)	80,50	,410	,159*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
KAH Olmayan Siroz Hastaları (n=110)	66,40	,786	,432*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		

*: Mann Whitney U Testi

Etiyolojik faktörlerden HBV sirozu olan hastalardaki SuPAR ortancası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,002$). NASH, HCV, diğer nedenlere bağlı siroz gelişen hastalardaki SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,045$). Otoimmün ve kriptojenik sirozda ortanca SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 14).

Tablo 14: Siroz Hastalarında Etiyolojik Faktörler ile Kontrol Grubu Arasında SuPAR Dağılımının Karşılaştırılması

	SuPAR Ortanca	z	p
HBV Siroz Hastaları (n=35)	38,50	0,312	0,002*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
Kriptojenik Siroz Hastaları (n=27)	74,80	1,298	0,194*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
Otoimmün Siroz Hastaları (n=20)	61,60	0,156	0,876*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
NASH Siroz Hastaları (n=17)	109,60	3,384	0,001*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
HCV Siroz Hastaları (n=13)	107,90	2,790	0,005*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		
Diğer Siroz Hastaları (n=8)	75,30	2,008	0,045*
Kontrol Grubu (n=60)	58,00		

*: Mann Whitney U Testi

Siroz hastalarında komplikasyonların varlığı ve prognostik faktörlere göre SuPAR dağılımının karşılaştırılması Tablo 15’de verildi. Dekompanse sirozu olan hastalarda kompanse sirozlu hastalara göre ortanca SuPAR düzeyi daha yüksek tespit edildi. Sirozun komplikasyonları gelişen hastalar (asit, özofagus varis kanaması, ensefalopati, hepatorenal sendrom) ile komplikasyon gelişmemiş hastalar karşılaştırıldığında ortanca SuPAR düzeyi komplikasyon gelişmiş hastalarda daha yüksek tespit edildi. Komplikasyonlardan özofagus varis kanaması olan hasta grubundaki SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (p=0,010). Diğer komplikasyonlar ve prognostik faktörler ile kontrol grubu arasında SuPAR düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiki bir fark tespit

edilmedi ($p>0,05$). CTP ve MELD sınıflamasında evre ilerledikçe ortanca SuPAR düzeyi arttığı tespit edildi.

Tablo 15: Siroz Hastalarında Komplikasyon Varlığına ve Prognostik Faktörlere Göre SuPAR Dağılımının Karşılaştırılması

	SuPAR Ortanca	z	p
Asit			
Var (n=55)	70,80	,782	0,434*
Yok (n=65)	59,50		
Özofagus Varis Kanaması			
Var (n=17)	90,20	,659	0,010*
Yok (n=103)	63,70		
Ensefalopati			
Var (n=15)	82,30	,119	0,263*
Yok (n=105)	66,20		
Hepatorenal Sendrom			
Var (n=12)	49,10	,067	0,286*
Yok (n=108)	67,15		
Kompansasyon			
Kompanse Siroz (n=50)	55,85	,491	0,136*
Dekompanse Siroz (n=70)	74,80		
CTP Sınıflaması			
A Sınıfı (n=62)	64,30	,822	0,663**
B Sınıfı (n=43)	66,80		
C Sınıfı (n=15)	67,30		
MELD Sınıflaması			
≤ 14 (n=83)	65,90	,191	0,234*
>14 (n=37)	74,80		

*: Mann Whitney U Testi

** : Kruskal Wallis Testi

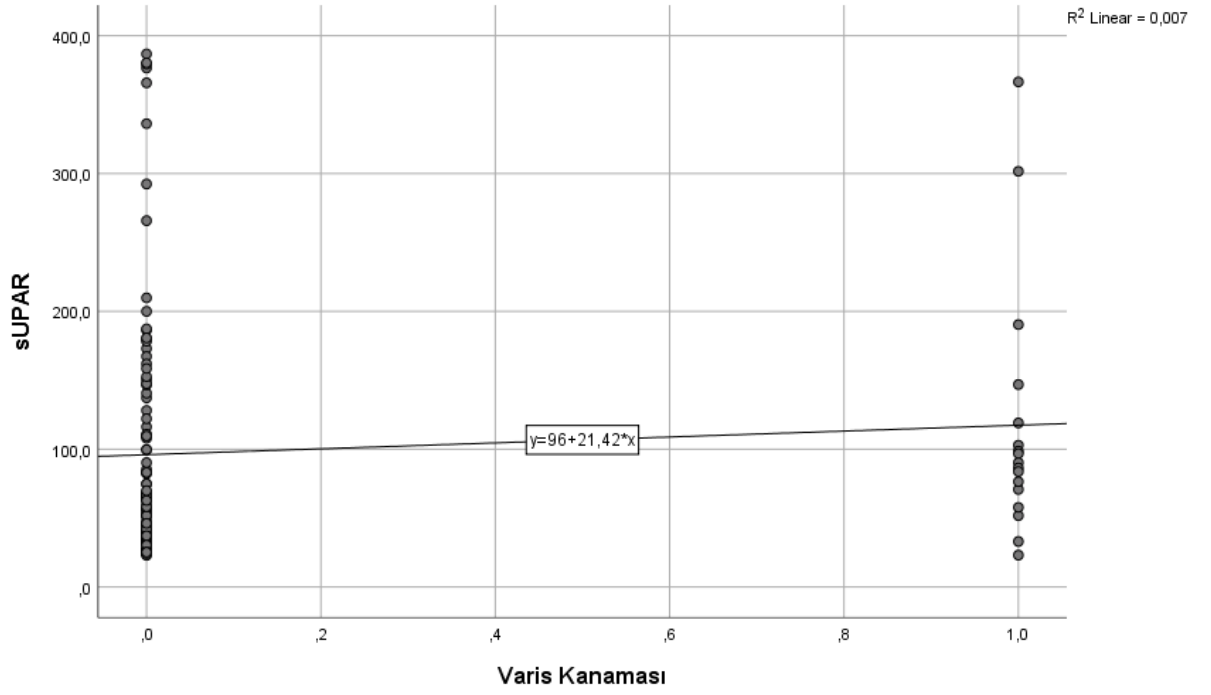
Özofagus varis kanaması, HBV sirozu, HCV sirozu, NASH sirozu, diğer nedenlere bağlı siroz varlığı ile SuPAR düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 16'da incelendi. Özofagus varis

kanaması ile SuPAR düzeyi arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,297$, $p=0,009$) (Şekil 3). HBV sirozu ile SuPAR düzeyi arasında negatif yönlü düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=-0,322$, $p=0,001$) (Şekil 4). HCV sirozu ile SuPAR düzeyi arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,329$, $p=0,005$) (Şekil 5). NASH sirozu ile SuPAR düzeyi arasında pozitif yönde düşük-orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,388$, $p<0,001$) (Şekil 6). Diğer nedenlere bağlı gelişen siroz ile SuPAR düzeyi arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,245$, $p=0,044$).

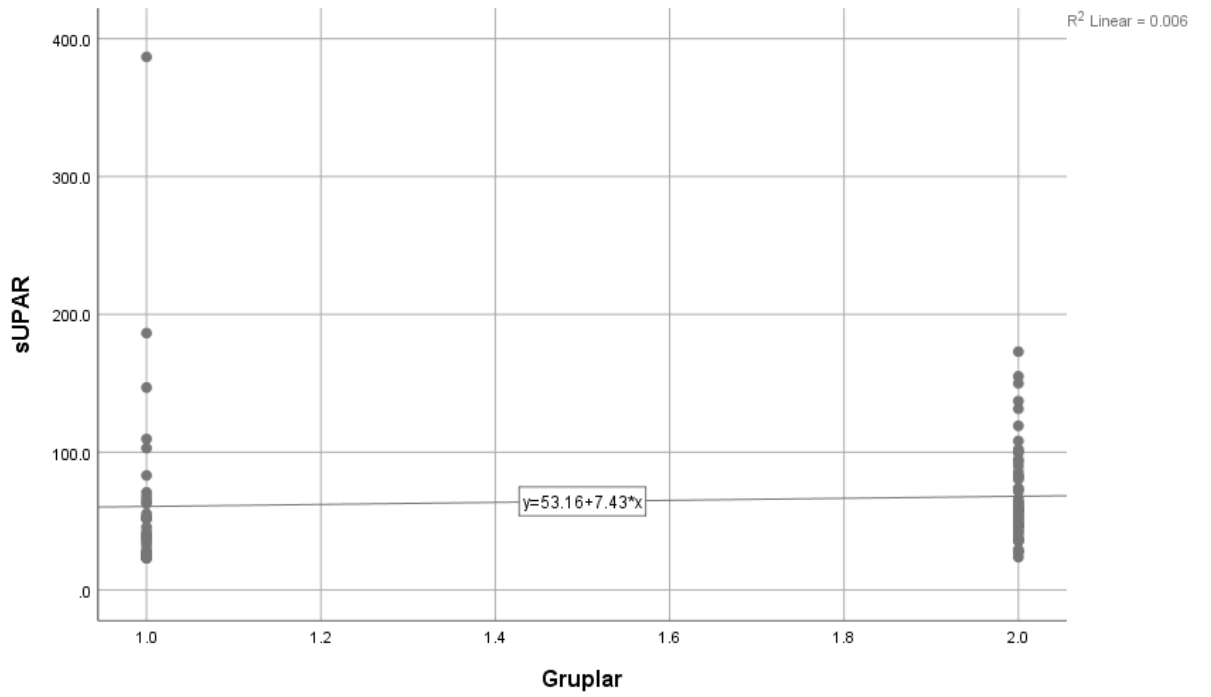
Tablo 16: Özofagus Varis Kanaması, HBV Sirozu, HCV Sirozu, NASH Sirozu, Diğer Nedenlere Bağlı Siroz Varlığı ile SuPAR Düzeyleri Arasındaki İlişki

	SuPAR	
	r	p*
Özofagus Varis Kanaması	0,297	0,009
HBV Sirozu	-0,322	0,001
HCV Sirozu	0,329	0,005
NASH Sirozu	0,388	<0,001
Diğer (alkolik, PBS, metabolik)	0,245	0,044

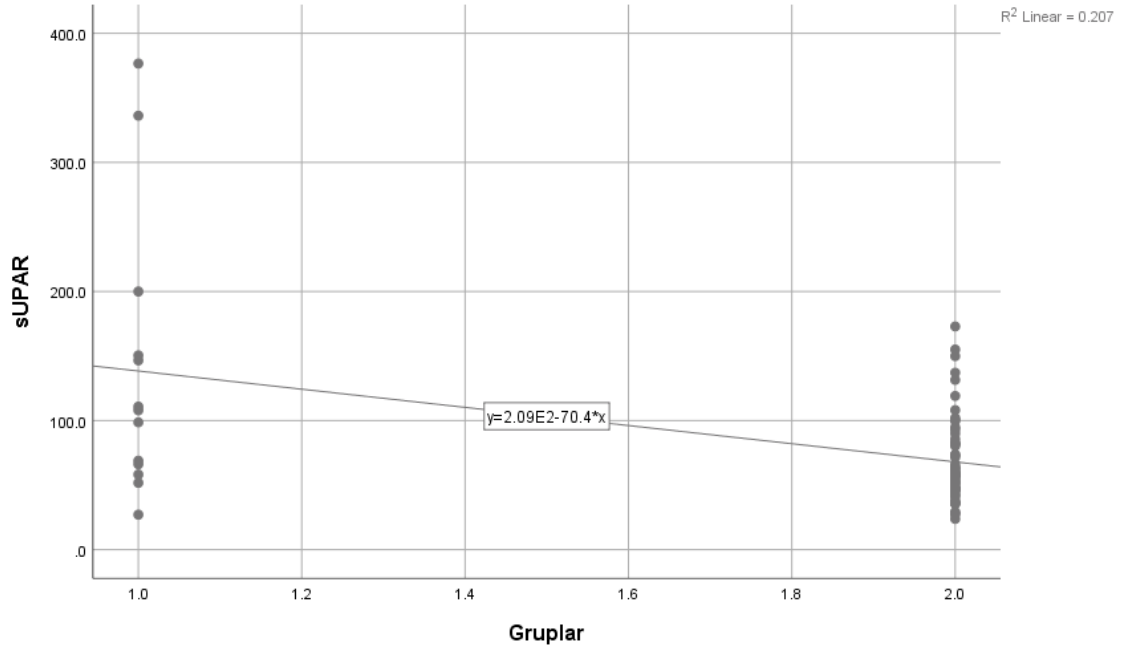
*: Spearman Korelasyon Analizi



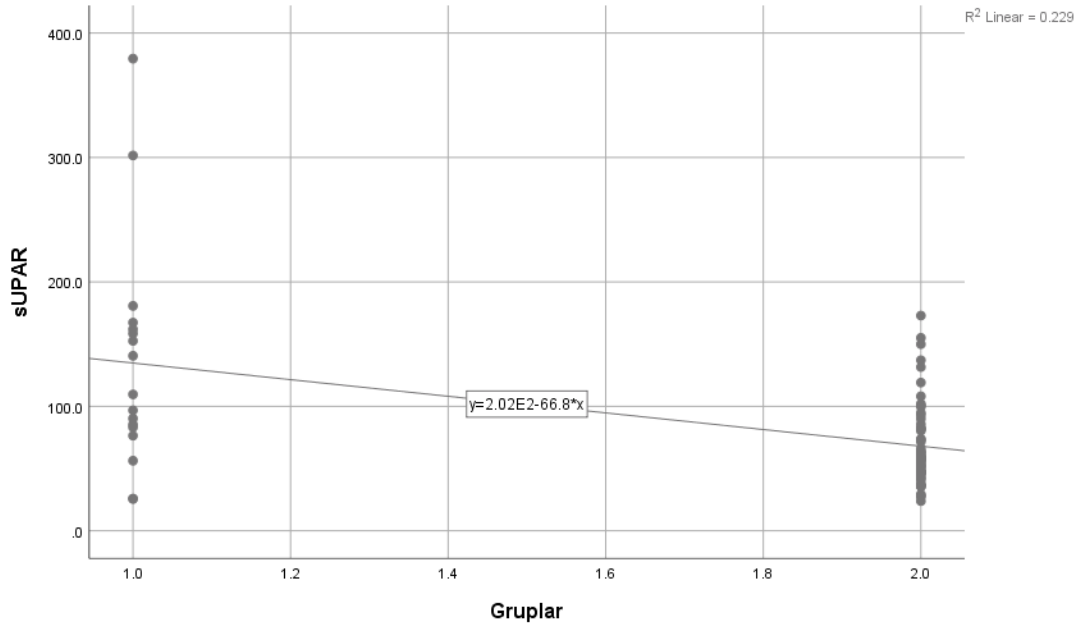
Şekil 3: Özofagus Varis Kanaması ile SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi



Şekil 4: HBV Sirozu ile SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi



Şekil 5: HCV Sirozu ile SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi



Şekil 6: NASH Sirozu ile SuPAR Düzeyinin Korelasyon Analizi

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu kronik karaciğer hastalıklarının nihai bir sonucudur. Karaciğer sirozunda hastalığın ağırlığını belirlemede CTP ve MELD skorlarından faydalanılır.

Urokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi, serin proteaz urokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden (ör: PAI'leri) oluşan proteaz sistemidir. SuPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış SuPAR seviyeleri, immün ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. İnflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir (54).

Ülkemizde 2007-2010 arası yapılan retrospektif bir diğer çalışmada %47'sinde en sık sebep HBV, ikinci en sık sebep %26 ile kriptojenik karaciğer sirozu olduğu bulunmuştur (55). Çalışmamızda etiyolojik sebepler incelendiğinde en sık etiyolojik sebep %29,10 ile HBV ye bağlı olduğu, ikinci en sık sebep olarak %22,5 ile kriptojenik siroz olduğu saptanmıştır. Etiyoloji olarak çalışmamız yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır.

Siroz hastalarında komplikasyonlar incelendiğinde; hastaların %45,80'inde asit, %14,20'sinde özofagus varis kanaması, %12,50'sinde ensefalopati, %10,00'inde hepatorenal sendrom tespit edildi. 2004 yılında yapılan HCV kaynaklı 200 karaciğer sirozu hastasında en sık komplikasyon olarak %48 ile asit olduğu görülmüştür. Çalışmada ikinci en sık komplikasyon olarak %32,5 ile varis kaynaklı gastrointestinal sistem kanaması olduğu görülmüştür (56). Ülkemizde 2008-2018 yıllarında 185 kişilik NASH a bağlı karaciğer sirozlu hastada yapılan çalışmada 5.yılda hastaların %46,3 ünde asit, %21,9 unda özofageal varis kanaması %18 inde hepatik ensefalopati geliştiği görülmüştür (57). Bu da dekompanse sirozu olan hastalarda ilk bulgu olarak asitin gelişmesi daha erken ve daha sık olarak tespit edilmesi nedeniyle olabileceğini düşündürmüştür.

Mart 2005'de Tripodi ve arkadaşları tarafından yayımlanan 44 siroz hastası 44 kontrol grubunun bulunduğu çalışmada da INR ve aPTT oranları sirozlu hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (58). Mart 2011 de 254 kişilik Alkolik KC-S ve NASH a bağlı KC-S tanı hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada PT/INR ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) alkoliklerde normal katılımcılara kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuş (59). Bizim çalışmamızda da hastalarda kontrol grubuna göre INR, aPTT ve sedimentasyon anlamlı yüksek tespit edilmiştir (p<0,001). Karaciğer hastalığında, sentetik

kapasite kayb olduğu için karaciğerde sentezlenen proteinlerin seviyeleri azalır. INR vitamin K eksikliği, faktör 7 eksikliğinde yükselir. aPTT yüksekliği faktör 8, faktör 9, faktör 11 eksikliğinde yükselir. Hem aPTT hem INR yüksekliği faktör 1, faktör 2, faktör 5, faktör 10, vWf eksikliğini göstermektedir. Sirozda hem hızlı tüketim hem de yapım azlığı nedeniyle INR ve aPTT artmış görülür (60).

2000 yılında 235 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada sirozlu hastaların %64'ünde trombositopeni olduğu bulunmuş. Sirozlu olmayan hastaların sadece %5,5'inde trombositopeni olduğu kaydedilmiş. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastalarda ölçülen hematolojik parametreler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

700 kişinin incelendiği bir çalışmada (karaciğer sirozu tanılı 352, siroz olmayan kronik hepatit 189 ve sağlıklı kontroller 159 kişi) 1 yıllık bir süre boyunca izlenmiş ve siroz hastalarında AST, ALT ve total bilirubin anlamlı düzeyde yüksek, albümin seviyesi ise anlamlı düşük bulunmuştur (61). Ülkemizde 2011-2017 yılları arasında yapılan sirotik hastalarda prognozunun değerlendirildiği bir çalışmada CRP ve albümin değerleri prognoz üzerinde anlamlı bulunmuştur (62). Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerden CRP, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekliği ile albumin değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunması literatürle uyumludur.

Çalışmamızda dekompanse sirozu olan hastalarda kompanse sirozlu hastalara göre ortanca SuPAR düzeyi daha yüksek tespit edildi. Dekompanse sirozlu hastalarda da CTP ve MELD sınıflamasında evre ilerledikçe ortanca SuPAR düzeyi arttığı tespit edildi. Sevgi D. ve arkadaşlarının 76 sirozlu hastada yaptığı çalışmada fibrozis ilerledikçe SuPAR seviyelerinin arttığı görülmüş (63). Zimmermann ve arkadaşlarının çalışmasında dekompanse siroza ilerledikçe SuPAR seviyesinin arttığı tespit edilmiş (52). Sjöwall ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar ileri fibrozis (evre 3-4) ile hafif fibrozis (evre 1-2) karşılaştırılmış ve ileri evredeki siroz hastalarında SuPAR seviyesi daha yüksek saptanmış (64). Yine Zimmermann ve arkadaşlarının 159 sirozlu hastanın incelendiği bir başka çalışmasında SuPAR seviyeleri, CTP sınıflandırmasına göre sirozun evresi ile korele görülmüş (65). Sirozun patofizyolojisinde stellat hücrelerden türetilen miyofibroblastların çoğalması ve fazla hücre dışı matris (ECM) üretimi sonucunda fibrozis gelişimi yer almaktadır (2). SuPAR'ın ekspresyonunu arttıran nedenlerin içinde hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi ve yara iyileşmesi bulunmaktadır

(5). Bu durum bize sirozdaki fibrozis sürecinin SuPAR'ın ekspresyonunu arttırdığını düşündürmektedir. Bu da bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda gösterilen sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre SuPAR seviyesinin yüksekliğini ve fibrozisin evresi ile dolaşımdaki SuPAR düzeyinin korelasyonunu açıklamaktadır.

Çalışmamızda siroz komplikasyonları gelişen hastalar (asit, özofagus varis kanaması, ensefalopati, hepatorenal sendrom) ile komplikasyon gelişmemiş hastalar karşılaştırıldığında ortanca SuPAR düzeyi komplikasyon gelişmiş hastalarda daha yüksek tespit edildi. Wang ve arkadaşlarının kronik karaciğer yetmezliği tanılı 282 hastanın incelendiği çalışmasında hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, özofagus varis kanaması olan hastaların bu komplikasyonları olmayanlara göre daha yüksek SuPAR seviyelerine sahip olduğu görülmüş (66). Sirozda portal ven etrafında fibrozisin ilerlemesinin sonucunda portal hipertansiyon gelişir ve sirozun komplikasyonları ortaya çıkmaya başlar (2). Çalışmalarda SuPAR'ın düzeyinin inflamatuvar süreçlerin ilerlemesini takiben organ hasarı, komorbiditeler ve artan advers olay ve mortalite riski ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca SuPAR'ın yarı ömrü uzun olmasının kronik belirteç olma yönünü desteklediği gösterilmiştir (44). Bu da çalışmamızın SuPAR'ın özellikleri ile uyumlu olarak sirozun komplikasyonları ile SuPAR düzeyinin artmasını desteklemektedir.

Çalışmamızda özellikle NASH ve HCV ye bağlı sirozda en yüksek serum SuPAR seviyelerine ulaşılmıştır. (p değerleri sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,005$).

Sjöwall ve arkadaşlarının 2015 de yayımlanan çalışmasında NASH'a bağlı kronik karaciğer hastalığı olan 82 ve HCV nedenli 38 hasta çalışmaya alınmış ve ikisinde de SuPAR anlamlı düzeyde yüksek bulmuş ($p<0.001$; $p<0.002$). Bu durumu çalışmadaki HCV ve NASH' a bağlı sirozu olan hastalarının biyopsilerinin ileri evre fibrozis ile uyumlu olması ile ilişkilendirmiştir (64).

NASH' ın altta yatan en önemli risk faktörleri, insülin direnci ve obezitenin varlığıdır. Köylü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NASH tanılı hastalar metabolik sendrom kriterlerine göre sınıflandırılmış. Fibrozis evresi (F0-4) ile Tip 2 DM varlığı ve metabolik sendrom puanı arasında ilişki korele bulunmuştur (67). Younossi ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı meta-analizde tip 2 DM tanılı bireyler arasında NASH'ın global prevalansı %37,3 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada tip 2 DM ve NAYKH bulunan hastaların %17 sinde ileri fibrozis olduğu ifade edilmiştir (68). Diyabetik hastalarda yağ asitlerinin intrahepatik birikimi, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum disfonksiyonu sonucunda reaktif oksijen türlerinin üretimini

indükler. Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi sitokin üretiminin aktivasyonuna yol açar (69). NASH'a bağlı sirozda altta yatan oksidatif stres ve sitokin üretimi fibrozisin ilerlemesini hızlandırması SuPAR'ın daha yüksek seviyelere ulaşmasını açıklayabilir.

Berrer ve arkadaşlarının 146 HCV ile enfekte olmuş hastalarda yaptığı çalışmalarda siroza ilerleyen hastaların SuPAR düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (70). Kronik HCV'li 60 hastada yapılan çalışmada fibrozisin evresi ilerledikçe suPAR düzeyinin arttığı görülmüştür (71). Hepatit virüslerinin bağışıklık sistemini etkileyerek karaciğer harabiyetine yol açmasının yanı sıra Hepatit C virüsünün direkt sitopatik etki gösterdiğini savunan çalışmalar mevcuttur (72). Kayaaslan ve arkadaşlarının derlemesinde Hepatit C virüsünün NS3/4A, NS5A gibi proteinlerinin doğal immün yanıtla direk etkileştiği savunulmuştur (73). Bağışıklık yanıtını beklemeden direk sitopatik etkisi ve viral proteinlerin doğal immün yanıtla etkileşiminin inflamatuvar süreçlere katkıda bulunduğu düşünülebilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir.

HBV nedenli karaciğer hastalıklarında SuPAR düzeyini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. HBV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı tanı 76 hastanın olduğu bir çalışmada SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (63). Kronik HBV tanı 38 hasta ile yapılan başka bir çalışmada yine kontrol grubundan daha yüksek SuPAR düzeylerine sahip olduğu gösterilmiş ($p = 0.047$) (74). 282 hastadan oluşan bir çalışmada ise HBV ile ilişkili ve HBV ile ilişkili olmayan akut-kronik karaciğer yetmezliği arasında plazma SuPAR seviyeleri arasında fark bulunamamış ($p> 0.05$) (66). Bizim çalışmamızda ise HBV sirozu olan hastalardaki SuPAR ortancası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,002$). Çalışmamızda HBV ye bağlı siroz grubunun yarısından fazlasının kompanse siroz hastalarından oluşmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Tuomi ve arkadaşlarının 63 alkolik karaciğer hastasının dahil edildiği bir çalışmada suPAR düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (75). Bizim çalışmamızda da diğer nedenlere bağlı KC-S tanı hastaların (alkolik, PBS, metabolik) suPAR düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,045$). Alkole bağlı karaciğer sirozunun patofizyolojisinde etanol yıkımı sonucu ortaya çıkan sitotoksik metabolitlerin ve radikal oksijen birikiminin hepatositlerde doğrudan hasara yol açtığı tespit edilmiş. Bunun sonucunda da karaciğerde fibrozisin tetiklendiği görülmüştür (76).

Çalışmamızda otoimmün hepatite bağlı sirozda ortanca SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Bunun nedeni SuPAR, esas olarak nötrofiller ve monositler olmak üzere dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin miktarı ile ilişkili olması düşünülebilir. Bu durum, SuPAR'ın bağışıklık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösterir (5). Otoimmün hepatit ve SuPAR ilişkisi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DM, HT veya KAH olan siroz hastaları ile kontrol grubu arasında SuPAR düzeyi artmış olarak tespit edildi (sırasıyla ortanca 66,60; 66,20; 80,50 SuPAR ortanca 58,00). Danimarka'da 2010 yayımlanan MONICA10 çalışmasında yüksek SuPAR seviyesi kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile ilişkilendirilmiş (77). Perrson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SuPAR düzeyi kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, yaşlı hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkilendirilmiş (78). Yine Perrson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada da suPAR seviyesi, karotis plak oluşumunun artması ve iskemik inme ve koroner arter hastalığı insidansının artması ile korele bulunmuş (45). Hayek ve arkadaşlarının çalışmasında diyabet tanılı hastalarda SuPAR seviyesinin mortalite ile korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmada bu durum UpAR'ın immünitede rol oynayan hücreler ve endotel hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tipinde bulunması ve hücre sinyali yolağındaki rolüne bağlanmıştır (79).

6. SONUÇ

Çalışmamızda karaciğer sirozu hastalarında SuPAR düzeyinin hastalığın evresi ve komplikasyonu ile korelasyonunun incelenmesini amaçladık.

Siroz hastalarında komplikasyonlar incelendiğinde en sık komplikasyon olarak asit tespit edildi.

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde; hematolojik parametreler (hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edildi. INR, APTT, sedimantasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Biyokimyasal parametrelerden CRP, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin ve LDH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Yine biyokimyasal parametrelerden total protein, albumin, sodyum ve potasyum değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

NASH, HCV, diğer nedenlere bağlı siroz gelişen hastalardaki SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,001, p=0,005, p=0,045). Otoimmün ve kriptojenik sirozda ortanca SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Dekompanse sirozu olan hastalarda kompanse sirozlu hastalara göre ortanca SuPAR düzeyi daha yüksek tespit edildi. Sirozun komplikasyonları gelişen hastalar (asit, özofagus varis kanaması, ensefalopati, hepatorenal sendrom) ile komplikasyon gelişmemiş hastalar karşılaştırıldığında ortanca SuPAR düzeyi komplikasyon gelişmiş hastalarda daha yüksek tespit edildi. Komplikasyonlardan özofagus varis kanaması olan hasta grubundaki SuPAR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (p=0,010). Diğer komplikasyonlar ve prognostik faktörler ile kontrol grubu arasında SuPAR düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiki bir fark tespit edilmedi (p>0,05). CTP ve MELD sınıflamasında evre ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SuPAR düzeyinin arttığı tespit edildi.

Sonuç olarak karaciğer sirozunda SuPAR'ın hastalığın evresi ve komplikasyonları ile korelasyonu umut vadedicidir. Ancak çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olup daha geniş çaplı hasta popülasyonunun yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(9):824-32.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9615):838-51.
3. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American family physician*. 2019;100(12):759-70.
4. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. 2016;95(8):e2877.
5. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2021;12:780641.
6. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current biology : CB*. 2017;27(21):R1147-r51.
7. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(6):85-91.
8. Eric Goldberg M, Sanjiv Chopra M, MACP. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. 2017.
9. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *American journal of clinical pathology*. 1978;70(2):248-58.
10. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(3):734-9.
11. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(1):44-8.
12. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut*. 2020;69(6):1127-38.
13. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Seminars in hematology*. 2013;50(3):216-21.
14. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):1000-7.
15. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(37):4653-8.
16. Attar B. Approach to Hyponatremia in Cirrhosis. *Clinical liver disease*. 2019;13(4):98-101.

17. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* (London, England). 2003;362(9398):1819-27.
 18. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *American family physician*. 2006;74(5):756-62.
 19. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, Jenkins RL, Lewis WD, Muller M, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;161(5):989-94.
 20. Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2008;32(6 Suppl 1):4-7.
 21. Tsoiris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
22. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2001;33(2):464-70.
 23. Acharya G, Kaushik RM, Gupta R, Kaushik R. Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflammatory intestinal diseases*. 2020;5(1):1-10.
 24. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013;3(1):50-60.
 25. Bleszynski M, Kim P. Liver Transplantation. 2020. p. 273-327.
 26. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clinics in Liver Disease*. 2019;23(4):573-87.
 27. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Internal medicine journal*. 2015;45(1):16-26.
 28. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, Merwat SK. Evaluation and management of variceal bleeding. *Disease-a-month : DM*. 2018;64(7):312-20.
 29. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(9):823-32.
 30. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37 Suppl 1:104-15.
 31. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol*. 2002;37(5):703-4.
 32. Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Research*. 2019;8.

33. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70(1):9-29.
34. Theodorakopoulos T, Kalafateli M, Kalambokis GN, Samonakis DN, Aggeletopoulou I, Tsolias C, et al. Natural history of grade 1 ascites in patients with liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology*. 2021;34(1):93-103.
35. Mattos AA, Wiltgen D, Jotz RF, Dornelles CMR, Fernandes MV, Mattos Â Z. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Annals of hepatology*. 2020;19(5):451-7.
36. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(2):123-30.e1.
37. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):222-33.
38. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(3):716-21.
39. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(2):715-35.
40. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(5):1066-79.
41. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250-61.
42. Svendsen MN, Ytting H, Brünner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surgical infections*. 2006;7(5):463-71.
43. Rasmussen LJH, Schultz M, Gaardsting A, Ladelund S, Garred P, Iversen K, et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. *International journal of cancer*. 2017;141(1):191-9.
44. Haupt TH, Kallemose T, Ladelund S, Rasmussen LJ, Thorball CW, Andersen O, et al. Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomarker insights*. 2014;9:91-100.
45. Persson M, Östling G, Smith G, Hamrefors V, Melander O, Hedblad B, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease. *Stroke*. 2014;45(1):18-23.
46. Theilade S, Lyngbaek S, Hansen TW, Eugen-Olsen J, Fenger M, Rossing P, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes. *Journal of internal medicine*. 2015;277(3):362-71.

47. Guthoff M, Wagner R, Randrianarisoa E, Hatziagelaki E, Peter A, Häring HU, et al. Soluble urokinase receptor (suPAR) predicts microalbuminuria in patients at risk for type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*. 2017;7:40627.
48. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 2000;96(13):4091-5.
49. Jing J, Zheng S, Han C, Du L, Guo Y, Wang P. Evaluating the value of uPAR of serum and tissue on patients with cervical cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(1):16-21.
50. Enocsson H, Wirestam L, Dahle C, Padyukov L, Jönsen A, Urowitz MB, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels predict damage accrual in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*. 2020;106:102340.
51. Lee JM, Yang JW, Kronbichler A, Eisenhut M, Kim G, Lee KH, et al. Increased Serum Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels in FSGS: A Meta-Analysis. *Journal of immunology research*. 2019;2019:5679518.
52. Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *Journal of internal medicine*. 2013;274(1):86-100.
53. Rasmussen L J H, Caspi A, Ambler A, Danese A, Elliott M, Eugen-Olsen J, et al. Association Between Elevated suPAR, a New Biomarker of Inflammation, and Accelerated Aging. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2021;76(2):318-27.
54. Bilgili B, Cinel İ. The significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in ICU patients. 2013;11(1):0-.
55. Topdagi O, Okcu N, Bilen N. The frequency of complications and the etiology of disease in patients with liver cirrhosis in erzurum. *The Eurasian journal of medicine*. 2014;46(2):110-4.
56. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40(5):823-30.
57. Vatansever S. PZ. The evaluation of complications and mortality in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Marmara Medical Journal* 2019;1(32):44-9.
58. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(3):553-8.
59. Das SK, Mukherjee S, Vasudevan DM, Balakrishnan V. Comparison of haematological parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Singapore medical journal*. 2011;52(3):175-81.
60. Northup PG, Sundaram V, Fallon M, Reddy K, Balogun R, Sanyal A, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(1):2-9.

61. Sharma P, Rauf A, Matin A, Agarwal R, Tyagi P, Arora A. Handgrip Strength as an Important Bed Side Tool to Assess Malnutrition in Patient with Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(1):16-22.
62. Kaplan M, Ateş, İ. , Akdoğan Kayhan, M. , Kaçar, S. , Akpınar, M. Y. , Gökbulut, V. , Coşkun, O. , Aksoy, A. , Kuzu, U. B. . C-Reaktif Protein/Albümin Oranının Sirotik Hastalarda Prognostik Amaçlı Kullanımı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2018;17:110 - 6.
63. Sevgi DY, Bayraktar B, Gündüz A, Özgüven BY, Togay A, Bulut E, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon- γ -induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2016;128(1-2):28-33.
64. Sjöwall C, Martinsson K, Cardell K, Ekstedt M, Kechagias S. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2015;165(6):658-66.
65. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2012;32(3):500-9.
66. Wang Y, Wu F, Chen C, Xu L, Lin W, Huang C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with short-term mortality and enhanced reactive oxygen species production in acute-on-chronic liver failure. *BMC gastroenterology.* 2021;21(1):429.
67. KÖYLÜ B, GÜNEGÜL Y, SÖKMENSÜER C, Taylan K, PARLAK E, SİVRİ B, et al. Biyopsi tanımlı nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozis evrelerine göre metabolik sendrom komponentlerinin sıklıklarının karşılaştırılması: Metabolik bozukluk sayısındaki artış fibrozis progresyonunda etkili mi? *akademik gastroenteroloji dergisi.* 2021;20(3):143-9.
68. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801.
69. Gariani K, Jornayvaz FR. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases. *Endocrine connections.* 2021;10(2):R52-r65.
70. Berres ML, Schlosser B, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with progressive liver fibrosis in hepatitis C infection. *Journal of clinical gastroenterology.* 2012;46(4):334-8.
71. Abdulwehab MM, et al. . Evaluation of Plasma Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor and Interleukin 34 in Patients with Chronic Hepatitis C as Serological Fibrosis Markers. *Open Journal of Immunology* 2021;11(2): 25 - 38
72. Şahin N. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN SAPTANMASI VE KLİNİĞİ. 1995.
73. KAYAASLAN B, YILMAZ GR. Hepatit B ve Hepatit C Koinfeksiyonu. *FLORA.* 2015;20(3):120-7.
74. Huang Z, Wang N, Huang S, Chen Y, Yang S, Gan Q, et al. Increased Serum Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Predicts Short-Term Outcome in Patients with Hepatitis B-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Gastroenterology research and practice.* 2019;2019:3467690.

75. Tuomi H, Kultti J, Danielsson J, Kangastupa P, Åkerman K, Niemelä O. Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor in alcoholics: Relation to liver disease severity, fibrogenesis, and alcohol use. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(12):1991-5.
76. Lamas-Paz A, Hao F, Nelson LJ, Vázquez MT, Canals S, Gómez Del Moral M, et al. Alcoholic liver disease: Utility of animal models. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(45):5063-75.
77. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *Journal of internal medicine*. 2010;268(3):296-308.
78. Persson M, Engström G, Björkbacka H, Hedblad B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):502-5.
79. Hayek SS, Divers J, Raad M, Xu J, Bowden DW, Tracy M, et al. Predicting Mortality in African Americans With Type 2 Diabetes Mellitus: Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor, Coronary Artery Calcium, and High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(9).