

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROZ HASTALIĞININ RETROSPEKTİF OLARAK
ETİYOLOJİK DAĞILIMININ İNCELENMESİ

DR. HÜRÜ KERSE YEŞİL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİROZ HASTALIĞININ RETROSPEKTİF OLARAK
ETİYOLOJİK DAĞILIMININ İNCELENMESİ

DR. HÜRÜ KERSE YEŞİL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. ALİ DEMİR

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimimde ve tez çalışmamda desteğini her zaman gösteren, bilgisini ve tecrübesini benimle her zaman paylaşan, bana yol gösterici olan tez hocam Prof. Dr. Ali DEMİR'e,

Kendimi geliőtirmemde her anlamda destek olan tüm hocalarıma,

Asistanlığım boyunca mesaimi paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren babam Musa Kerse'ye, annem Gülşen Kerse'ye,

Sabırla her zaman yanımda olan sevgili eşim Hacı Turhan Yeşil'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. HÜRÜ KERSE YEŞİL

KONYA 2024

ÖZET

SİROZ HASTALIĞININ RETROSPEKTİF OLARAK ETİYOLOJİK DAĞILIMININ İNCELENMESİ

DR. HÜRÜ KERSE YEŞİL
UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

Amaç: Siroz, portal hipertansiyona ve son dönem karaciğer hastalığına sebep olan kronik karaciğer hasarına cevap olarak fibröz bantlarla çevrelenmiş rejeneratif nodüllerin histolojik gelişimidir. Çoğu zaman ileri evrelerinde geri dönüşümsüz olarak kabul edilir. Çalışmamızda 2016-2021 yılları arasında Necmettin Erbakan üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran siroz tanısı almış olan hastaların etiyolojik dağılımının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 1 Ocak 2016-1 Ocak 2021 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran karaciğer sirozu tanılı, hastane elektronik sisteminde ICD tanı kodu mevcut olan 792 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların etiyolojik etkenleri, endoskopileri, en son poliklinik başvurusundaki biyokimya, ınr değerleri, batin ultrasonografileri, anamnez ve fizik muayeneleri hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Kliniğimize başvuran hastaların %8,5'i (n=67) etiyolojik değerlendirme sonrası çalışmadan çıkarıldı ve 725 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastaların yaş ortalaması 63,96±13,10 yıl olarak belirlendi. Hastaların %54,2'si (n=393) erkekti. Hastalarda karaciğer siroz etyolojisi değerlendirildiğinde; %36,8'inde (n=267) kriptojenik, %29,2'sinde (n=212) hepatit B virüsü (HBV), %10,9'unda (n=79) otoimmün, %8,1'inde (n=59) hepatit C virüsü (HCV), %4,1'inde (n=30) alkol olduğu kaydedildi. Siroz hastalarının %21,0'ında (n=152) özofagus varisi saptanmazken, %23,4'ünde (n=170) Evre 1 varis, %24,7'sinde (n=179) Evre 2 varis, %17,0'ında (n=123) Evre 3 varis saptandı. Araştırmaya dahil edilen karaciğer sirozlu hastaların %39,2'sinde (n=284) konjestif gastropati tespit edildi. CHILD PUGH skoru değerlendirildiğinde; hastaların %40,1'inde (n=291) CHILD A, %35,5'inde (n=257) CHILD B, %15,3'ünde (n=111) CHILD C olduğu kaydedildi. Splenomegalinin 437 hastada (%60,3) olduğu belirlendi.

Sonuç: Karaciğer sirozunun saptanabilen etkenler arasından en sık sebebi Hepatit B virüsü (HBV) olarak bulundu. Viral sebepler ülkemizde olduğu gibi bölgemizde de en yüksek orana sahip sebepti. Sıkı takip, tedavi ve aşılamanın yaygınlaşması ile Hepatit B virüsüne bağlı siroz oranında yıllar geçtikçe azalma olduğu görüldü. Yüksek oranda bulunan kriptojenik karaciğer sirozunun ise gelişmiş ülkelerde ve toplumumuzda giderek artan obezite ve diyabet ile ilişkili olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı karaciğer sirozunu ve diğer bulunamayan etkenleri barındırdığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Siroz, etiyoloji, child-pugh, özofagus varisi, konjestif gastropati.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EXAMINATION OF THE ETIOLOGICAL DISTRIBUTION OF CIRRHOSIS DISEASE

DR. HÜRÜ KERSE YEŞİL

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2024

Objective: Cirrhosis is the histological development of regenerative nodules surrounded by fibrous bands in response to chronic liver injury leading to portal hypertension and end-stage liver disease. It is often seen as irreversible in advanced stages. It is one of the most common causes of death, ranking 11th in the world, and is one of the diseases with a high mortality rate. Our study aimed to retrospectively investigate the etiological distribution of patients diagnosed with cirrhosis who applied to the gastroenterology polyclinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital between 2016 and 2021.

Methods: 792 patients diagnosed with liver cirrhosis who consult to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine hospital gastroenterology outpatient clinic between January 1, 2016 and January 1, 2021, and whose ICD diagnosis code was available in the hospital electronic system, were included in the study. Etiological factors, endoscopies, biochemistry at the last outpatient clinic admission, INR values, abdominal ultrasonography, anamnesis and physical examinations of the patients were retrospectively examined from the hospital electronic system.

Results: In our clinic, 8.5% (n=67) of the patients diagnosed with cirrhosis were excluded from the study after etiological evaluation and the study was completed with 725 patients. The average age of the patients was determined as 63.96 ± 13.10 years. 54.2% (n=393) of the patients were male. When the etiology of liver cirrhosis is evaluated in patients; it was recorded that cryptogenic in 36.8% (n=267), hepatitis B virus (HBV) in 29.2% (n=212), autoimmune in 10.9% (n=79), and autoimmune in 8.1% (n=59) hepatitis C virus (HCV). While esophageal varicose veins were not detected in %21.0 (n=152) of the cirrhosis patients, stage 1 varicose veins were detected in %23.4 (n=170), stage 2 varicose veins were detected in %24.7 (n=179), and stage 3 varicose veins were detected in %17,0 (n=123). When the CHILD PUGH score is evaluated; in 40.1% (n=291) of patients had CHILD A, 35.5% (n=257) had CHILD B, 15.3% (n=111) had CHILD C was recorded. Splenomegaly was detected in 437 (60.3%) of the patients.

Conclusion: The most common cause of liver cirrhosis among the detectable factors was found to be Hepatitis B virus (HBV). Viral causes were the cause with the highest rate in our region as well as in our country. It has been observed that the rate of cirrhosis due to Hepatitis B virus has decreased over the years with the widespread use of close follow-up, treatment and vaccination. It is thought that cryptogenic liver cirrhosis, which is found at a high rate, includes liver cirrhosis due to non-alcoholic fatty liver disease, which is associated with increasing obesity and diabetes in developed countries and our society, and other unfound factors.

Keywords: cirrhosis, etiology, child-pugh, esophageal varices, congestive gastropathy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Karaciğer Sirozu	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Etiyoloji ve Sınıflandırma	2
2.3.1 Siroz Etiyolojisi	2
2.3.1.1 Viral	2
2.3.1.2 Alkole bağlı karaciğer hastalığı.....	3
2.3.1.3 Metabolik ve Genetik	3
2.3.1.4 Otoimmün	3
2.3.1.5 Safra	3
2.3.1.6 Vasküler	3
2.3.1.7 İlaç ilişkili	3
2.3.1.8 Kriptojenik Siroz (Nedeni Belirlenemeyen)	3
2.4 Karaciğer Sirozunda Patoloji.....	4
2.5 Karaciğer Sirozunda Klinik	5
2.5.1 Karaciğer Sirozunda Semptomlar	6
2.5.2 Karaciğer Sirozunda Fizik Bulgular	8

2.6 Karaciğer Sirozun Tanısı	10
2.6.1 Laboratuvar Bulguları	10
2.6.2 Ultrasonografi	11
2.6.3 Bilgisayarlı Tomografi ve MR, Nükleer Çalışmalar	12
2.6.4 Özafagogastroskopi	12
2.6.5 Karaciğer Biyopsisi	12
2.7. Karaciğer Sirozunda Prognoz	12
2.8 Karaciğer Sirozunda Komplikasyonlar	14
2.8.1 Assit	15
2.8.2 Assit Tedavi Yaklaşımı	16
2.8.3 Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)	17
2.8.4 Hepatik Ensefalopati (HE)	17
2.8.5 Hepatik Ensefalopati Sınıflandırması	18
2.8.6 Hepatorenal Sendrom (HRS)	19
2.8.7 HRS Tanı Kriterleri	20
2.8.8 Özefagus Varis Kanaması	21
2.8.9 Özefagus Varis Kanaması Tedavisi	21
2.9 Karaciğer Sirozu Tedavisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Verilerin Analizi.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50

TABLolar

Tablo 2-1 Karaciğer Sirozu Morfolojik Sınıflandırması.....	3
Tablo 2-2 Karaciğer Sirozu Klinik Evre Sınıflandırması.....	4
Tablo 2-3 Karaciğer Sirozunda Semptomlar.....	6
Tablo 2-4 Child Pugh Skorlaması.....	13
Tablo 2-5 TNM Evrelemesi.....	24
Tablo 4-1 Hastaların Sosyodemografik ve Hastalık Özelliklerinin Dağılımı.....	29
Tablo 4-2 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Yaşın Dağılımı.....	33
Tablo 4-3 Cinsiyete Göre Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerin Dağılımı.....	35
Tablo 4-4 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Özefagus Varis Kanamasının Dağılımı.....	37
Tablo 4-5 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Konjestif Gastropatinin Dağılımı...	38
Tablo 4-6 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Splenomegali Dağılımı.....	39
Tablo 4-7 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Splenomegali Dağılımı.....	40
Tablo 5-1 Karaciğer Sirozunun Etiyolojisinde Alkolün Yeri.....	44

ŞEKİLLER

Şekil 2-1 Fibrozis Oluşumu.....	5
Şekil 2-2 Spider Anjiom.....	8
Şekil 4-1 Karaciğer Siroz Etyolojilerinin Dağılımı.....	31
Şekil 4-2 Özefagus Varis Evrelerinin Dağılımı.....	31
Şekil 4-3 CHILD-PUGH Skorunun Dağılımı.....	32
Şekil 4-4 Karaciğer Siroz Etyolojilerine Göre Yaşın Dağılımı.....	34
Şekil 4-5 Karaciğer Siroz Etyolojilerinin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	36
Şekil 4-6 Özefagus Varisinin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	36

SİMGELER ve KISALTMALAR

HE	Hepatik Ensefalopati
HRS	Hepatorenal Sendrom
HBV	Heaptit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
PBS	Primer Biliyer Siroz
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Transaminaz
GGT	Gama-Glutamil Transpeptidaz
ANA	Antinükler Antikor
AMA	Antimitokondriyal Antikor
ASMA	Anti Düz Kas Antikoru
LKM	Liver/Kidney Mikrozom Antikoru
SBP	Spontan Bakteriyel Peritonit
NASH	Non Alkolik Steatohepatit
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
AFP	Alfa-Fetoprotein
HCC	Hepatocellüler Karsinoma
MELD	Model For End-Stage Liver Disease
TDP	Taze Donmuş Plazma
TIPS	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz, portal hipertansiyona ve son dönem karaciğer hastalığına sebep olan kronik karaciğer hasarına cevap olarak fibröz bantlarla çevrelenmiş rejeneratif nodüllerin histolojik gelişimidir. Sirozun klinik seyri ve patofizyolojisinin anlaşılmasında ve komplikasyonlarının tedavisindeki son dönem gelişmeler tedavi başarısını, yaşam kalitesini arttırmıştır. Bu son dönem gelişmeler yaşam beklentisinde de artış sağlamıştır (1).

Sirozu morfolojik, klinik ve etiyolojik olarak sınıflandırılabiliriz. Siroz morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler, mikst nodüler siroz olarak sınıflandırılır. Klinik tabloya göre kompanse ve dekompanse olarak ayrılır. Kompense siroz asemptomatik iken dekompanse sirozda komplikasyonlar (asit oluşumu, varis kanaması, hepatik ensefalopati (HE), hepatorenal sendrom gibi siroz ve portal hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonlar) görülür (2,3). Etiyolojik olarak sınıflandıracak olursak, ülkelerin sosyo - ekonomik, kültürel yapılarına göre değişim olsada en sık olarak alkol tüketimi, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, HBV -HCV enfeksiyonu, kriptojenik olarak sınıflandırılabilir. (4-6)

Bu Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine 2016-2021 yılları arasında başvuran karaciğer sirozu tanı hastaların etiyolojik olarak dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Sirozu

Siroz, hepatik yapının bozulması ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile giden, ilerleyici hepatik fibrozun geç bir aşamasıdır. Çoğu zaman ileri evrelerinde geri dönüşümsüz olarak kabul edilir (7). Siroz klinik durumuna, morfolojik özelliklerine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir (7,8).

2.2 Epidemiyoloji

Siroz dünya genelinde 11. sırada yer alan, sık ölüm nedenlerinden biridir. Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişi siroz komplikasyonu sebebi ile yaşamını kaybetmektedir (9).

2.3 Etiyoloji ve Sınıflandırma

Siroz etiyolojisi ülkelerin sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklarına göre değişim göstermektedir. Avrupa ve ABD’de sirozun en sık nedenleri hepatit C virüsü enfeksiyonu, alkol kullanımı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı obezite artışı ile giderek artmaktadır. Asya ve Afrika’da ise hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu en yaygın nedendir. Erken evre sirozlu hastaların asemptomatik olması sebebi ile bütün bu verilere rağmen etyolojik olarak gerçek siroz dağılımını ortaya çıkarmak zordur (1,4,5).

2.3.1 Siroz Etiyolojisi

2.3.1.1 Viral: HBV, HCV, HDV (genellikle hepatit B enfeksiyonu üzerine superenfeksiyon şeklindedir).

2.3.1.2 Alkole bağlı karaciğer hastalığı

2.3.1.3 Metabolik ve Genetik

NASH (non alkolik steatohepatitis), hemokromatoz, Wilson hastalığı, α 1-antitripsin eksikliği, Kistik fibroz, Lizozomal asit lipaz eksikliği, Progresif ailesel intrahepatik kolestaz, Tirozinemi Tip 1, Tip IV glikojen depo hastalığı.

2.3.1.4 Otoimmün

Primer sklerozan kolanjit, Otoimmün hepatit, Primer biliyer siroz.

2.3.1.5 Safra

Biliyer atrezi, biliyer darlıklar.

2.3.1.6 Vasküler

Budd-Chiari sendromu, Veno-Okluziv hastalık, Fontan ile ilişkili karaciğer hastalığı, Kardiyak siroz.

2.3.1.7 İlaç İlişkili

Metotreksat, amiodaron, metildopa, A vitamini.

2.3.1.8 Kriptojenik Siroz (Neden Belirlenemeyen)

Etiyolojik bir neden bulunamaz ise kriptojenik siroz şeklinde adlandırılır (10,11).

Tablo 2-1 Karaciğer Sirozu Morfolojik Sınıflandırması.

Morfolojik Sınıflandırma
1. Mikronodüler Siroz
2. Makronodüler Siroz
3. Mikst nodüler Siroz

Tablo 2-2 Karaciğer Sirozu Klinik Evre Sınıflandırması (12).

Klinik Evre Sınıflandırma	
1. Kompanse Siroz	Evre 1
2. Dekompanse Siroz	Evre 2

2.4 Karaciğer Sirozunda Patoloji

Karaciğerin makroskopik görünümü açısından siroz 3 morfolojik tipe ayrılır.

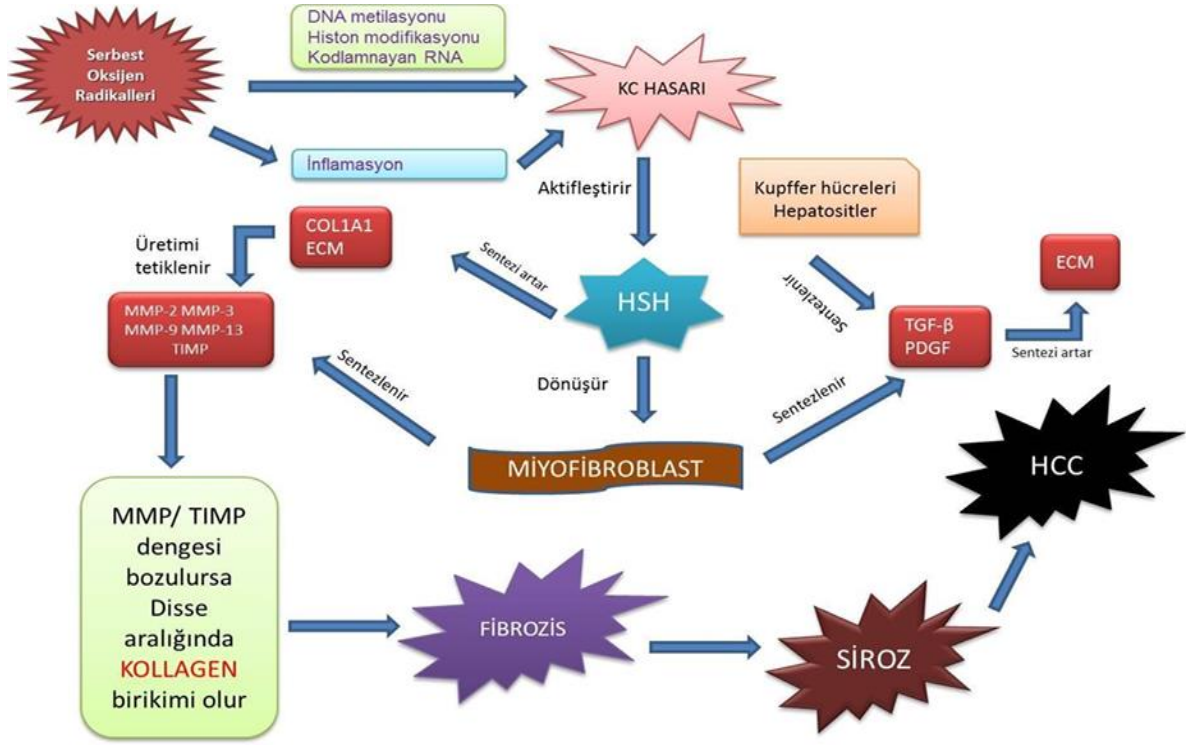
Nodül boyutuna göre sınıflandırma: Mikronodüler (3 mm'den küçük), makronodüler (3 mm'den büyük) ve mix (mikro-makro) nodüler siroz şeklinde sınıflandırılır.

Karaciğerin tamamı ya da büyük bir kısmının incelenmesi çoğu zaman mümkün değildir. Bu sebeple biyopsi materyalindeki nodül boyutu alınan biyopsi parçası değerlendirilerek yorumlanır. Alınan biyopsi materyaline göre genişliği küçük ise mikronodül, büyük ise makronodül ve her ikisi de var ise mix nodül olarak değerlendirilmektedir (13).

Etiyolojileri ne kadar farklı olursa olsun karaciğer sirozu için, hepatositlerin dejenerasyonu ve nekrozu, karaciğer parankiminin fibrotik dokular ve rejeneratif nodüllerle değişmesi ve karaciğer fonksiyon kaybı tüm karaciğer sirozu vakalarında ortak patolojik özelliklerdir (14–16).

Karaciğer fibrozisi, karaciğerde meydana gelen hasarı tamir etmeye yönelik bir iyileşme süreci olan, ESM komponentlerinin artması (fibrojenesis) ile tanımlanan dinamik bir süreçtir. Karaciğer fibrozisi şiddetine göre 4 evreye ayrılır. Evre 3 ve 4'de karaciğer kaynaklı mortalite ile güçlü bir ilişki mevcuttur (17). Hastalıkta ilerlemenin önlenilmesi veya progresyonun yavaşlatılması için bu evreler önemlidir. Fibrozisi belirlemede altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (18,19).

Hepatik fibroz, çok çeşitli sebeplerden kaynaklanır. Siroz, fibrozun en ileri evresidir. Özetle Karaciğer yapısının hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku yönünde bozularak değişmesi sonucu oluşan ilerleyici bir hastalık olan siroz meydana gelir (20).



Resim 2-1 Fibrozis oluşumu (21).

*HSH: Hepatik stellat hücreleri

*(MMP/TIMP: Matriks metalloproteinaz/Tissue inhibitor of Metalloproteinases).

Progresif fibroz ve siroz ilerleyen süreçte metabolik ve sentetik hepatik fonksiyonun azalmasına yol açarak pıhtılaşma faktörleri ve trombopoietin üretiminin azalmasına, bilirubin artışına ayrıca dalakta trombosit yıkımına, artmış portal basınca, asit ve özofagus varislerinin gelişmesine neden olur (22).

Siroz yaygın bir karaciğer hastalığıdır. Erken dönemde steatoz, iltihabi eksuda ve ödem sebebi ile karaciğer boyutu büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Daha İleri evrede ise karaciğerin boyutu küçülüp ağırlığı azalabilir. Bunun sebebi akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve giderek artan fibröz dokudur (8).

2.5 Karaciğer Sirozunda Klinik

Siroz genellikle sessiz bir hastalıktır ve çoğu hasta dekompanse siroz (özofagus varis kanaması, assit, sarılık ya da hepatik ensefalopati gibi bulguların olduğu) haline gelen kadar belirti vermez. Kompense sirozdan dekompanse siroza ilerleme birkaç yıl sürebilir (23).

Karaciğer sirozu portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetmezliğe bağlı bulgular gelişmesi ile karşımıza çıkar. Hastalığın prognozu ve tedavisi bu iki faktörün derecesi ile ilişkilidir (24). Karaciğer sirozu erken bulgu vermemesi sebebi ile karaciğer sirozuna sebep olabilecek etkenleri gözden kaçırmamaya özen gösterilmelidir (25). Daha detaylı açıklamak gerekirse peptik ülser başta olmak üzere jinekomasti, parotis bezi büyümesi ve Dupuytren kontraktürü bazı alkolik sirozlu hastalarda saptanabilir. Çomak parmak bilyer sirozlarda daha fazla görülmekle beraber tüm sirozlarda gözlenebilir (26). NASH, DM ve obezitesi olanlarda, Primer sklerozan kolanjit ve Primer biliyer siroz otoimmün hastalıkları olanlarda, Hepatit B ve C'ye bağlı siroz ise endemik ülkelerde doğmuş olanlarda, ailede hepatit öyküsü varlığı, seksüel geçmiş, intranazal veya intravenöz ilaç kullanımı, dövme yaptırma hikâyesi, transfüzyon öyküsü durumlarında daha çok akla gelmelidir (27).

2.5.1 Karaciğer Sirozunda Semptomlar

Kompanse ve dekompanse sirozda semptomlar değişmekle birlikte genel olarak semptomları aşağıdaki tablodaki gibi özetleyebiliriz.

Tablo 2-3 Karaciğer Sirozunda Semptomlar (7).

Semptomlar
Anoreksiya
Kilo Kaybı
Güçsüzlük
Halsizlik
Kas krampları
Kolay morarma
Amenore/oligomenore
İmpotans
İnfertilite
Libido azalması

Sarılık
Koyu renkli idrar
Kaşıntı
Hematemez/melena/hematokezya
Karın şişliği, assit
Alt extremitte ödemi
Konfüzyon

Kompanse sirozu olan hastalar herhangi bir semptom vermeyebilir ya da iştahsızlık (sarılığı olanlarda daha çok karşımıza çıkar), kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar ile karşımıza gelirler. Dekompanse sirozu olan hastalar ise kaşıntı, bilirubin değerinin artmasına bağlı sarılık, üst gastrointestinal kanama (hematemez, melena, hematokezya), asite bağlı olarak karında şişlik veya hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon şikâyetleri ile başvurabilir (7).

Ağrılı, istemsiz kas kasılmaları olabilir. Sıklıkla bacak ve ayaklarda dinlenme halinde iken ve genelde gece meydana gelir (28).

Kilo artışı: Sirozda kilo artışının en sık sebebi asit ve dokulardaki sıvı birikimidir.

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon)siroz vakalarında sık olarak görülür. Hafif yada şiddetli olabilir. Kaşıntı genel itibariyle ekstremitelerde belirgindir (28). Sıcak banyo sonrası ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha fazla olur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ateş: Alkole bağlı sirozda yaklaşık %40, kronik viral hepatite bağlı sirozda (postnekrotik siroz) ise %10 oranında sebebi bilinmeyen ateş görülür. Ateşin sebebi genellikle spontan bakteriyel peritonit ile ilişkilidir (29).

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, alkole bağlı olmayan sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Alkolik olgularda impotans, nonalkolik sirozlulara göre daha uzun sürelidir. Kadınlarda ise seksüel

davranışlar çok değişkindir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel isteksizlik, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (28).

2.5.2 Karaciğer sirozunda Fizik Bulgular

Genel olarak assit, skleralarda ikter, cilt renginde sararma, siyanoz, dilde atrofi, solukluk, kas atrofisi, spider anjioma, tenar ve hipotenar atrofi, caput medusa, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, tırnakta renk değişikliği (beyaz tırnak),pigmentasyon, testiküler atrofi,erkeklerde jinekomasti,pretibial ödem , splenomegali, temporal atrofi, Kayser-Fleischer halkası,flapping tremor, palmar eritem ve hipotansiyon olarak sayılabilir (2).

Spider anjiom: Çok sayıda küçük damarın merkezden çevreye doğru yayılması ile oluşur. Arteriolun ortasına basmakla soluklaşıp kaybolur ve büyük olanları pulsasyon verir. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak östrojen metabolizmasındaki değişikliklerden meydana gelir . Sıklıkla vena va süperiorun dağılım yerlerinde (el, parmak, yüz, kol, toraks gibi bölgelerde) görülür (29).



Şekil 2-2 Spider Anjiom (30).

Palmar eritem: Avuç içinde kırmızı beneklenmeler ya da tenar ve hipotenar bölgede üzerinde yaygın eritemli yama tarzı lezyonlar şeklinde olur (31).

Çomak parmak: El ve ayak parmaklarının uçlarındaki yumuşak dokuda hiperplazi olması, tırnakların enine ve boyuna bombeleşmesidir. Çomak parmak birçok hastalıkta görülebilir. Pulmoner hastalıklar, kardiyak bozukluklar, kronik karaciğer hastalıkları, gastrointestinal bozukluklar hipertiroidizm hemoglobinopatiler, aort ve damar anevrizmaları gibi (32).

Pigmentasyon ve vitiligo: Kolestatik kaynaklı vakalarda, hemokromatoz ve porfiria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. PBS'li olgularda vitiligo pigmentasyondan daha sık görülür (29).

Dupuytren kontraktürü: Parmaklarda ilerleyici fleksiyon deformitesine sebep olan, palmar fasyanın fibroproliferatif bir hastalığıdır (33).

Jinekomasti: Erkeklerde iyi huylu, meme dokusunun büyümesidir. Periferik aromatisasyon için substrat artışına bağlı oluşur (34).

Parotis büyümesi: Sıklıkla alkolik siroz olgularında görülür. Bazı olgularda dışarıdan bir gözle anlaşılabilir. Bazı olgularda spesifik bir yüz görünümü vardır. Bazı olgularda parotislerde ağrı ve hassasiyet olmaz (29).

Testiküler atrofi: Feminizasyon bulguları ile birlikte görülebilir. Vücut kıllarında azalma olur. Daha çok alkolik sirozlarda ve hemakromatoziste görülür (2).

Caput medusa: Portal hipertansiyon ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir belirtisidir. Umblikus çevresinde bir düğüm şeklindedir. Tedavisi altta yatan sebebe yöneliktir, ek tedavi gerektirmez (35,36).

Kollaterallerde belirginleşme: Portal hipertansiyona ikincil gelişir. Portal dolaşım engellendiğinde kollateraller oluşur, belirginleşir (37).

Cruveilhier-Baumgarten üfürümü: Epigastrik bölgede duyulan, venöz kollateral akım nedeniyle meydana gelen üfürümdür. Portal hipertansiyona sekonderdir. Valsalva manevrasıyla şiddetlenir (37).

Flapping tremor: Tremor üç şekilde (istirahat, aksiyon veya postüral tremor) olabilir ya da bunların kombinasyonu şeklindedir. Kollar öne doğru uzatılıp eller gerildiğinde ellerin bilekten birden aşağıya düşmesi ve tekrar aynı hale dönmesinden sonra sanki kanat çırpıyormuş gibi görülmesi flapping tremordur (38,39).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağının normal renginin yerini beyaz opasitenin almış olmasıdır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (40).

2.6 Karaciğer Sirozu Tanısı

2.6.1 Laboratuvar Bulguları

Sirozlu hastaların %75'inde anemi görülür. Aneminin birçok nedeni vardır: hemolize, B12, folik asit eksikliğine bağlı olarak görülebilir. Hemolizde mikrositer, B12, folik asit eksikliğinde makrositer olması ve bunların genellikle beraber görülmesi sebebi ile normositer anemi görülebilir. Normositer anemi görülen hastalarda eritropoetin seviyesinde azalma gözlemlenebilir. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artma olabilir. Portal hipertansiyona sekonder hipersplenizm sebebi ile lökosit sayısında ve trombosit sayısında azalma oluşabilir, mevcut anemi derinleşebilir. Alkole bağlı karaciğer sirozunda ise makrositer anemi görülür (41)(42).

Karaciğer fonksiyon testleri çok sık kullanılsa da tanı koydurucu özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Aminotransferazlar: Sirozlu hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) genellikle orta derecede yükselir. Alkolik sirozlarda AST ALT'ye göre daha çok yükselir. Diğer hepatitlerde tam tersi olur.

Alkalen fosfataz: Kolestatik orjinli vakalarda daha çok artar (Primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer siroz gibi), diğerlerinde 2-3 kat yüksekliği geçmesi beklenmez.

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT): GGT yüksekliği alp yüksekliği ile genellikle doğru orantılıdır. Özellikle alkolik karaciğer sirozunda daha fazla yükselir. Sebebi ise 2 durumdan kaynaklanabilir. Alkole neden olan hepatik mikrozomal GGT'nin artması veya GGT'nin hepatositlerden sızmasına neden olan alkolün sonucu olabilir (43,44).

Bilirubin: Bilirubin seviyesi primer ve sekonder biliyer sirozda fazlaca yüksek beklenir. Bu sebepler dışında yükseklik varsa dekompanse olduğunu gösterir. Kompense karaciğer sirozunda bilirubin seviyesinde değişiklik beklenmez (45).

Albumin: Karaciğerin sentez fonksiyonunu gösterir. İlerlemiş siroz hastalarında albumin seviyesi azalır. Ekstrahepatik olarak retiküloendotelial sistemde yapılan gama globulinler artmıştır, albümin globulin oranı eşit iken sonrasında albümin globulin oranı tersine döner. Child skorunun hesaplanmasında albümin önemli bir kriteridir. Karaciğer

sirozu olan hastalarının izleminde önemlidir. Karaciğerin sentez fonksiyonunu gösterir (46)(47).

Protrombin zamanı: Koagülasyon mekanizmasında yer alan proteinlerin çoğu karaciğerde üretilir. Karaciğerin sentez yeteneğinin bozulması ile koagülasyon faktörleri sentezlenemez, bunun sonucunda protrombin zamanı artış gösterir. Bu nedenle, kötüleşen koagülopati hepatik fonksiyonun bozulma derecesi ile ilişkilidir (7,45).

Dekompanse siroz hastalarında elektrolit takibi yapılmalıdır. Na, K ve Cl düzeyleri ölçülmelidir. Hiponatremi, hipokalemi ve renal yetmezlik sirozda gözlenir. NA-su dengesi ve renal hemodinamik değişiklikler özellikle hepatik koma ve diüretik kullanan hastalarda önemlidir. Su ve NA dengesi ADH (anti diüretik hormon) artışı sebebi ile bozulur. Hiponatremi asiti olan karaciğer sirozlu hastalarda sık görülür (48).

Etiyolojiye yönelik olarak viral hepatit markerları bakılmalıdır: Hepatit B, C ve delta virüsüne ait serolojik göstergeler. Hastanın bakılan ilk tetkiklerinden sonra ihtiyaç duyulması durumunda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Sirozda alfa- fetoprotein (AFP) değerinin fazla yükselmesi beklenmez. AFP seyrinde artış olması hepatosellüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır.

Sirozun ender görülen etyolojik sebeplerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKM I (anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikorları) ve Alfa-1 antitripsin bakılmalıdır (49).

2.6.2 Ultrasonografi

Tek başına kesin siroz tanısı koydurmaz. Ucuz, noninvaziv, yaygın olarak bulunması ve değerli bilgiler sağlaması sebebi ile kullanılır. Sirozun değerlendirilmesi esnasında rutin olarak kullanılır. Karaciğerin hipertrofisi ya da atrofisi tespit edilir. İlerlemiş sirozda karaciğer boyutu hem küçük hem nodüler görünebilir. Düzensiz görünen alanlar ile yüzey nodülaritesi ve artmış ekojenite siroz ile uyumludur ancak hepatik steatoz ile de görülebilir.

Vena portanın genişlemesi, umbilikal veninin görülmesi, Splenik venin genişlemesi ve splenomegali, siroz için önemli bir bulgu olan assitin gösterilmesi ultrasonografi ile ulaşılabilecek bilgilerdendir (50,51).

2.6.3 Bilgisayarlı Tomografi ve MR, Nükleer Çalışmalar

BT, ultrasonografi ile değerlendirilemeyen, karakterize edilemeyen ya da şüphe durumunda saptanamayan lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Rutin olarak sirozun tanı ve değerlendirmesinde kullanılmaz. Erken dönem bulguların gösterilmesinde faydalı olamayabilir. Ancak, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri tespit eder ve varisleri belirler. Dinamik bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri, karaciğerde nodül varlığında, rejeneratif nodüllerin hepatoselüler karsinomdan ayrılmasına fayda sağlar.

MR görüntüleme ve anjiyografi portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromunun hepatic ven trombozu, portal ven trombozunu içeren primer vasküler nedenlerin dışlanmasına yardımcı olabilir fakat tomografiye göre daha az kullanılmaktadır (45).

Nükleer çalışmalar– Radyonüklid testi, siroz tanısını önermede yararlı olabilir. Bu test klinik pratikte çok fazla kullanılmamaktadır (52).

2.6.4 Özafagogastroskopi

Özellikle varislerin gösterilmesi açısından önemlidir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır (53). Gastrointestinal kanamalı hastalarda kanama etiyolojisinin bulunmasında faydalıdır (54).

2.6.5 Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer sirozu tanısında altın standarttır (55). Perkutan ya da transjuguler yapılabilir (56). Biyopsinin karaciğer fibrozisinin hangi evresinde olduğunu tahmin etme rolü vardır. Biyopsinin duyarlılığı %80'in altındadır (57). Genel olarak komplikasyonları minör komplikasyonlardır. Ancak majör komplikasyonlarda görülebilir. Biyopsi öncesi kanama komplikasyonunu engellemek amacı ile kanama zamanı, protrombin time, platelet sayısı bakılmalıdır.

2.7 Karaciğer Sirozunda Prognoz

Siroz, seyri birçok kanserden kötü olan ciddi bir hastalıktır. Tanı koyulduktan sonraki ilk yılda, genellikle karaciğerle ilgili problemlerden dolayı mortalite yüksektir (58). 10 yıllık

mortalite oranı %34-66 arasında değişmekle, alkolik sirozlularda hastalığın seyri çok daha kötü olmaktadır (58).

Dekompanse olmamış olan hastaların ortalama sağ kalımı >12 yıldır (59). Kompanse sirozun dekompanse hale gelmesinde ilk belirti asittir ve yıllık olarak %10 civarında beklenir. Son 20 yıl değerlendirildiğinde özofagus varis kanamasına bağlı ölüm oranı tedavi etkinliğinin artması ve yeni tedavilerle %40'tan %15-20 düşmüştür. Oran olarak mortalite yönünden en fazla orana sahip olan durum spontan bakteriyel peritonit gelişmesidir. Ancak özofagus varisi daha sık görülmesi sebebi ile ölüm oranı en yüksek olan ve morbiditesi en fazla olan özofagus varis kanamalarıdır (60,61).

Prognozu belirlemede genel olarak child pugh kullanılmakta olup, son yıllarda meld (model of end stage liver disease) skorlaması da kullanılmaktadır (62). Bu skorlamaların bazı dezavantajları vardır. İlk olarak, Child-Pugh skorunda yer alan asit ve hepatik ensefalopati subjektiftir ve hastayı değerlendiren doktorun kararına ve diüretik, laktuloz kullanımına göre değişebilir. Child-Pugh ve MELD skorlarının parametrelerinden biri olan INR, karaciğer sirozunda koagülopatiyi ve dolayısıyla karaciğer fonksiyonunu yeterince yansıtmaz. Ve INR değerinde laboratuvarlar arası bir çeşitlilik vardır (63).

Tablo 2-4 Child Pugh Skorlaması.

Parametre	SINIFLAMA		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	İlman
Bilirubin	<2 mg/dL	2 ila 3 mg/dL	>3 mg/dL
Albümin	>3,5 g/dL	2,8 - 3,5 g/dL	<2,8 g/dL
Protrombin time ya da INR	<4 <1.7	4-6 1,7 ila 2,3	>6 >2.3
Ensefalopati	yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Child-Pugh, assit derecesine, bilirubin ve albüminin serum konsantrasyonlarına, PT-INR ve ensefalopati derecesine göre hesaplanır. Toplam Child- Pugh skoru 5 ila 6, Child-Pugh sınıf A (iyi kompanse edilmiş hastalık), 7 ila 9, sınıf B (önemli fonksiyonel bozulma) ve 10 ila 15, sınıf C (dekompanse hastalık) olarak kabul edilir. Bu sınıflar 1-2 yıllık hasta sağ kalımı ile ilişkilidir:

Child A : %100 ve %85; CHILD B: %80 ve %60; ve C sınıfı: %45 ve %35.

Child Pugh evresi arttıkça komplikasyon gelişme riski de doğru orantılı olarak artmaktadır (64).

MELD skorundaki artış, hepatik disfonksiyonun derecesi ve üç aylık mortalite riskinin artması ile ilişkilidir. Serum bilirubini, serum kreatini, INR'yi içerir. MELD (Model for End-Stage Liver Disease), subjektif parametre kullanmaması sebebi ile ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda mortalitenin doğru bir göstergesi olarak doğrulandı. MELD skorunun karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda, enfeksiyonlu sirozu olan hastalarda, varis kanamasında, fulminan karaciğer yetmezliği ve alkolik hepatitli hastalarda sağkalımı öngördüğü de bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, karaciğer nakli listesindeki hastalar arasında MELD skorunun kullanılması, karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalar arasında mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir. MELD skorunun birçok avantajına olmasına rağmen, yanılma payı %15-20 dir (65)(66).

Meld Score Aşağıdaki Formüle Göre Hesaplanır:

$MELD = 3,8 * \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11,2 * \log_e(\text{INR}) + 9,6 * \log_e(\text{serum kreatinin [mg/dL]}) + 6,4$ (67).

2.8 Karaciğer Sirozunda Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonları sıralayacak olursak, Özofagus varis kanaması, Assit, Spontan bakteriyel peritonit, Hepatik ensefalopati (HE) Hepatoselüler karsinoma (HCC), Hepatorenal sendrom (HRS) Hepatopulmoner sendrom (HPS), hepatik hidrotoraks, portopulmoner HT, Hipersplenizm, Enfeksiyonlar, diyabet, hipoglisemi, portal ven trombozu, kas krampları, güçsüzlük ve sarkopeni şeklindedir (68).

2.8.1 Assit

Assit, periton boşluğunda patolojik miktarda lenf sıvısının bulunmasıdır. Lenfatik sistem periton boşluğuna biriken sıvıyı geri alır, ancak periton boşluğuna biriken sıvı belirli miktarı (>900 ml/gün) aşınca lenfatik sistemin boşaltacağı düzeyi aşmış olur. Assit olarak birikir. Sirozlu hastaların hastaneye yatmasındaki en önemli sebeplerden biridir. Asit birçok farklı sebebe bağlı olarak ortaya çıkar, ama en sık sebebi %85 oranında karaciğer sirozudur. Assit, portal hipertansiyona ve dekompanseasyonun artmasına bağlı olarak hidrostatik basıncın artıp onkotik basıncın azalmasına bağlı olarak peritona sıvı sızması ile oluşur (69–71).

Assitli hastaların hastaneye başvuru şikayeti karında şişlik, nefes darlığı, kilo artışı, erken doymadır(72). Sıvı miktarı arttıkça hastanın kliniği ve muayene bulguları değişir. 1.5 litre üzerinde olan sıvılarda açıklığı yukarı bakan matite, 1,5 litreye kadar olan assitlerde el ile yer değiştiren matite, 500 ml seviyesinde olan sıvı ise dizdirsek pozisyonundaki muayene ile ortaya çıkarılabilir. Daha az miktarlardaki sıvıları fizik muayene ile ortaya çıkarmak zordur. Ultrasonografi ile 100 ml miktarındaki asit görülebilir.

Assit 3 evrede derecelendirilmiştir.

Grade 1	Ultrasonografi ile gösterilen assit
Grade 2	Karında simetrik şişkinlik olarak görülen assit
Grade 3	Karında fazlaca belirgin şişlik ve gerginlik (73) (74)

Hastalardan alınan anamnez, yapılan fizik muayene sonrası ilk istenilmesi gereken maliyeti ucuz komplikasyonu az olan bir görüntüleme yöntemi olan batın ultrasonografidir. Portal venöz doppler usg ile ek olarak portal ven ve hepatik ven trombozu değerlendirilebilir (72,75).

Asit ortaya çıkarıldıktan sonra yapılması gereken duruma göre örnekleyici ya da boşaltıcı parasetez yapılmasıdır. Parasetez öncesi hastanın INR platelet değerine, antikoagülan, anti agregan kullanımına bakılmalıdır. Asit sıvısı incelenerek, asitin pulmoner hipertansiyon yada diğer nedenler kaynaklı olup olmadığı ortaya çıkarılır (76). Assit sıvıları eksuda ve transuda olarak ayrılır. Eksuda demek için; bulanık, Protein>2.5g/L, Dansite >1016 ve transuda demek için berrak, protein<2.5 g/l dansite < 1016 olmalıdır.

Pulmoner hipertansiyona bağlı assit transuda olarak gelir.

Assit sıvısından serum assit albümin gradienti (saag) hesaplanır (69). Portal hipertansiyona bağlı assiti göstermede duyarlılığı yüksektir (77,78). SAAG 1.1 g/dL ve üzerindeyse hastada %97 olasılıkla portal hipertansiyona bağlı asit mevcuttur. SAAG 1.1 g/dL altında ise hastada portal hipertansif asit ekarte edilir (77). Siroz dışı saag >1.1 olan hastalarda asit içindeki toplam protein tespit edilmelidir. >2.5 g/l protein olanlarda kalp yetmezliği veya Budd-Chiari sendromunun sebep olduğu hepatik ven çıkış obstrüksiyonunu gösterir.

Asit sıvısında enfeksiyon olup olmadığı değerlendirilmelidir (79). Ve her parasentezde hücre sayımı gönderilmelidir. Peritondaki enfektif durum erken saptanırsa önemli komplikasyonlar önlenmiş olur (80,81).

Refrakter asit, geniş hacimli parasentez veya yüksek doz diüretiğe rağmen cevapsız veya erken tekrarlayan asittir. Sirotik asitlerin %10'u refrakter asittir. Medikal tedaviye refrakter asit olgularında geniş hacimli parasentez, karaciğer transplantasyonu, TİPS veya peritonovenöz şant, kalıcı peritoneal kateter tedavi seçenekleri olarak mevcut. En etkili tedavi yöntemi karaciğer naklidir (82).

2.8.2 Assit Tedavi Yaklaşımı

Yatak istirahati ile diüretiğe verilen yanıt artmaktadır.

Sodyum kısıtlaması: Günlük 4.6 - 6.9 gr olacak şekilde kısıtlanmalıdır.

Diüretik: Diüretik kullanımının pretibial ödemi olmayan hastalarda günlük kilo kaybı 0,5 kg'dan daha az, en fazla 0.5 kg olacak şekilde, pretibial ödemi olan hastalarda ise 1 kg şeklinde planlanması önerilmektedir.

Yüksek volümlü parasentez yapılması fazla miktardaki asitlerin yönetiminde ilk tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Diüretik kullanımı ve ya yüksek volümlü parasentez uygulamasının semptomatik tedavi sağladığı kesin çözüm olmadığı belirtilmektedir.

Transjuguler Intrahepatik Portosistemik şant: Portal venöz basıncı azaltarak refraktör asidin tedavisinde kullanılmaktadır. 4 veya daha fazla parasentez yapılmasına rağmen iyileşme sağlanamayan, ,tolere edilemeyen ya da kontrendikasyon durumlarında başvurulur.

Otomatik düşük akımlı asit pompasıyla periton boşluğundaki assit sıvısı mesane yoluyla dışarı atılmaktadır.

2.8.3 Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP): Assit sıvısının kendiliğinden meydana gelen enfeksiyonudur. Cerrahi gerektirmez. Patojenler bağırsağı kullanarak dolaşıma girer, assit içerisinde kolonize olur. Genellikler monobakteriyeldir. Tanı için parasentez şarttır. Periton sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının $>0,25$ G/L olması ile tanı koyulur (83,84).

Siroz hastalarında meydana gelen enfeksiyonun $\frac{1}{4}$ ü spontan bakteriyel peritonittir (85).

Erken tedavi edilmediğinde mortalitesi yüksektir.

Ateş karın ağrısı şikâyetleri olabileceği gibi semptomsuz da olabilir. Tedavide Sefotaksim/seftriakson/amoksisilin+klavulonat başlanabilir (84).

Birkez SBP gelişmiş hastalarda 1 yıllık yaşam süresi %30-50, 2 yıllık yaşam süresi %25-30 ve ortalama yaşam süresi 9 aydır. Mortalitesi yüksek olması sebebi ile transplant programına dahil edilmelidir(86).

2.8.4 Hepatik Ensefalopati (HE)

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda reversibl olarak ortaya çıkan nörolojik fonksiyonlarda oluşan gerilemedir. HE mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (87,88). Hepatik ensefalopatide ortaya çıkan değişiklikler komplekstir ve patogenetik mekanizma tek bir sebep ile açıklanamaz. Patogenezinde amonyak mekanizmasının bozukluğu en çok öne çıkan durumdur. Sağlam karaciğer, portal ven amonyağının yaklaşık olarak tamamını temizler, onu glutamine dönüştürür ve sistemik dolaşıma girmesini gelişiminde engeller. Karaciğer yetmezliği gelişince amonyak temizlenemez. Hiperamonyeminin bir sonucu olarak astrositlerin şişmesi, sirozlu hastalarda HE temel bir olay olabilir. Beyin ödemi için bir ihtimal daha astrositlerdeki amonyağın glutamin oluşturmak üzere metabolizmasından kaynaklanan hücre içi ozmolaritedeki artıştır (88).

Hepatik ensefalopati tanısı bir dışlama tanısıdır. Kitleler, intrakranial kanama, nöbet, nöbet sonrası ensefalopati, kafa içi enfeksiyonlar olmadığından emin olunmalıdır. Bunlar için EEG bakılmalı, MR ve BT çekilmelidir.

Hepatik ensefalopatili hastalarda kanda amonyak seviyesi yüksek görülür. Hastaların takibinde amonyak seviyesi ölçülmesi yerine hastalar klinik olarak takip edilmelidir.

2.8.5 Hepatik Ensefalopati Sınıflandırması

Tip A: Akut karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopati: Son 2 ay içinde meydana gelen bir karaciğer hastalığı ve karaciğerde akut hepatoselüler yetmezliğe bağlı oluşan akut bir klinik tablodur. Mortalite oranı çok yüksektir.

Tip B: Hepatoselüler hastalık olmaksızın portosistemik şantlara bağlı ensefalopatidir.

Tip C: Siroz ve portal hipertansiyonlu hastalarda gözlenen ensefalopati: En fazla görülen tiptir. Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Beyin ödemi gelişimi nadirdir. Mortalite oranı azdır. Akut yetmezlikten kaşeksi, spider anjioma ve palmar eritem gibi bulgularla ayrılır (88,89).

Klinik olarak sınıflamak gerekirse:

Evre I. Uyku paterninde değişme, psikomotor yavaşlama, dikkatte bozukluk, iritabilite, düzensizlik, kişilik ve mood değişiklikleri, yazma ve ince işleri yapma bozulur.

Evre II. Zihin bulanıklığı, letarji, geçici oryantasyon kaybı, uygunsuz davranışlar.

Evre III. Somnolans, süregelen dezoryantasyon, derin konfüzyon, inatçı-tutarsız konuşma.

Evre IV Ağrılı uyaranlara yanıtı (IVa) veya yanıtı (IVb) koma.

Sirozlu bir hastada hepatik ensefalopatiyi kolaylaştıran pek çok durum vardır: enfeksiyonlar, akut böbrek yetmezliği, gastrointestinal kanama, dehidratasyon, metabolik alkaloz, hipokalemi, kabızlık, diyetle aşırı protein alımı, enfeksiyon (özellikle peritonit), ilaçlar, anemi, hipoglisemi, diyare, hipotiroidi şeklinde (90,91).

Hastalar hafif mental değişiklikten komaya kadar değişen kliniğe sahip olabilirler. İlk değişiklik uyku düzeninin değişmesi olabilir. Tablo ilerledikçe hastalarda semptomlar ağırlaşır. Ruh hali değişiklikleri, oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, somnolans, konfüzyon ve bilinç kaybı gelişebilir. Aşık hepatic ensefalopatili hastalardaki semptomlar hareketlerde yavaşlama, asterixis (postür veya pozisyonun aktif olarak devam ettirilememesidir, bilekte istemsiz, dorsifleksiyona gelen ellerin hızlı, ekstansiyon-fleksiyon hareketleri gelişmesidir), konuşmada bozulma, ataksi, hiperaktif derin tendon refleksi ve nistagmus içerir (92,93).

Tedavi presipite eden nedeni ortadan kaldırmaya ve amonyak yükünü azaltmaya yönelik olmalıdır. Diyette protein kısıtlanması önerilmektedir. Amonyakı azaltmak için bağırsaktan emilimi azaltılmalı, atılımı artırılmalı; ya da amonyak üreten intestinal bakterilere karşı antibiyotik tedavisi verilmelidir. Laktuloz ve benzeri disakkaridler bağırsaktan atılımı arttırmak için kullanılır. En sık görülen yan etkisi diyare ve meteorizmdir. Laktuloz dozajına günde en az iki yumuşak veya gevşek bağırsak hareketi oluşana kadar her 1-2 saatte bir 25 mililitre laktuloz şurubu ile başlanmalıdır. Daha sonra doz, günde iki ila üç bağırsak hareketini sürdüreceğ şekilde titre edilir. İleri derece hepatic ensefalopati durumunda olan hastalara tedaviye enema şeklinde başlanabilir veya devam edilebilir. Antibiyoterapi olarak Rifaksimim kullanılır. Metronidazol kısa süreli tedavi olarak kullanılabilir. Ornitin-aspartat infüzyonu uygulanması ve dallı zincirli aminoasitlerin IV veya oral yolla verilmesi önerilmektedir (92,93).

2.8.6 Hepatorenal Sendrom (HRS)

Hepatorenal sendrom, son dönem siroz hastalarında meydana gelen artmış splanknik kan hacmi, artmış kalp debisi, sistemik damar genişlemesi, renal vazokonstrüksiyon ve sistemik inflamatuvar yanıt ile karakterize morfolojik olarak sağlam fakat böbreklerde fonksiyonel bozukluğun olduğu durumdur. HRS tanısı bir ekartasyon tanısıdır. Oligüri, üremi, hiponatremi, düşük idrar sodyumuyla GFR de azalma mevcuttur (94–96).

Hastalarda asit olması ve süresinin uzun olması ile birlikte hepatorenal sendrom riski artar.

Enfeksiyonlar, kanama, geniş volümlü parasentez yapılması presipite edici faktörlerdendir (97).

Tip 1 hepatorenal sendrom: Daha agresif seyreden tiptir. Aniden yani İki haftadan daha kısa bir süre içinde serum kreatinin düzeyinde en az iki kat artış, kreatin değerinin 2,5 mg/dL'den daha yüksek bir düzeye çıkmasıdır. Tanı sırasında, Tip 1 hepatorenal sendromlu bazı hastaların idrar çıkışı günde 400 ila 500 mL'den azdır (98,99).

Spontan olabilir. Presipite eden faktörlerle de ortaya çıkabilir; kronik hepatit üzerine akut hepatit, sepsis, majör cerrahi öyküsü, kanama gibi (94). Tedavisiz Tip 1 HRS'de ortalama yaşam süresi 2 haftadır.

Tip 2 hepatorenal sendrom: Diüretiğe dirençli assit olarak da isimlendirilebilir. Tip 1 HRS'ye göre daha hafif seyirlidir. Karaciğer fonksiyonları Tip 2'ye göre daha stabildir, serum kreatinin değeri hafifçe artar ya da artmaz, genellikle 1,3 mg/dL geçmez. Tipik özellikleri diüretiğe cevapsızdır (94).

2.8.7 HRS Tanı Kriterleri

A-Major kriterler;

1. Düşük glomerüler filtrasyon hızı: serum kreatinin >1.5 mg/dL veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40 mL/dak/1.73 m²
2. Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı veya nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması
3. Diüretik tedavisini kestikten sonra ve 1.5 L plazma genişletici verilmesini takiben böbrek fonksiyonlarında herhangi bir düzelme olmaması (serum kreatinin 1.5 mg/dL'nin altına inmemesi veya kreatinin klirensinin 40 mL/dak/1.73 m²'nin üzerine çıkmaması)
4. Proteinüri <500 mg/gün ve USG ile obstrüktif üropati veya renal parankimal hastalık olmaması

B- Yardımcı ek kriterler;

1. İdrar volümü <500 mL/gün
2. İdrar sodyum düzeyi <10 mEq/L
3. İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi
4. İdrar sedimentinde, her yüksek büyütme alanında <50 Eritrosit
5. Serum sodyum düzeyi <130(100)

Tedaviden önce HRS gelişmesini önlemek önemlidir. Tedavide temel amaç, efektif volüm değerini arttırmaktır. Albümin ve sıvı replasmanı yapılır (%0.9 NaCl, kolloid veya taze donmuş plazma). Hasta idrar çıkarmaya başlayınca sıvı desteği kesilir. Splanknik alanda vazokonstriksiyon yapacak ilaç olarak, α -adrenerjik reseptör agonistleri (midodrin, norepinefrin) ve vazopressin reseptör agonistleri (terlipressin, ornipressin) kullanılır. En etkin karaciğer naklidir (100).

2.8.8 Özofagus Varis Kanaması

Varisler portal hipertansiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar.

Normal portal basınç farkı 3-6 mmHg'dır .Portal ile hepatik venler arasındaki basınç gradienti 12 mmHg dan daha fazla ise varis kanması gelişir.

Varis gelişen hastalarda yıllık ortalama %5-15 oranında kanama meydana gelir. Özofagus varis kanamalı hastalarda melena ve/veya hematemez (kahve telvesi şeklinde) görülür.

Varis kanamaları üst gis kanamalarının en yaygın sebeplerinden biridir.

Varis kanamasını presipite eden risk faktörleri; ilerlemiş karaciğer hastalığı, yüksek child pugh derecesi, varis büyüklüğü ve varisler üzerinde kırmızı renkli kanama işaretlerinin varlığı, alkol kullanımını içerir (101–103).

Akut varis kanaması, mortalite yüksek bir siroz komplikasyonudur, 6 haftalık ölüm oranı %16 - %26 arasındadır. (104,105).

Varislerin sınıflaması:

Grade 1	Düz, küçük kalibreli varisler
Grade 2	Lümenin 1/3 ünden azını kaplayan kıvrıntılı varis
Grade 3	Lümenin 1/3 ünden fazlasını kaplayan büyük nodüler şekilde varis (106)

2.8.9 Özofagus Varis Kanamasında Tedavi

Varis kanamasında ilk hedef kanamanın önlenmesi, ani atakta kanamalarda kanama kontrolünün sağlanması ve kanamanın tekrarlanmasının önlenmesidir.

Masif kanamalı hastalar daha yakın takip edilmek amacı ile yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. İntravasküler volüm kaybını yeniden yerine koyabilmek için santral venöz kateter takılmalıdır. Hastaya sıvı replasmanı yapılırken portal basıncı arttırmamaya dikkat edilmelidir. Portal basınç artışına dikkat edilmezse kontrol altına alınan kanama yeniden başlayabilir. Eritrosit süspansiyonu verilerek hematokrit %27-28 arasında takip edilmeli, trombosit replasmanı yapılarak trombosit sayısı > 50 bin olarak takip edilmelidir. Koagülasyon bozukluğu olan hastalarda taze donmuş plazma ile replasman gerekir (107).

Farmakolojik tedavi: Çalışmalara göre sirotik hastalarda varis kanaması gelişmiş ise antibiyotik tedavisinin uygulanması gerekir. Antibiyotik tedavisi ile mortalite ve bakteriyel enfeksiyon riskinin azaldığı vurgulanmıştır. Varis kanaması durumunda florokinolonlar en çok kullanılan antibiyotik grubudur (108).

Non selektif betablokerler: Splanknik kan akımını, portal basıncı ve gastroözefagiyal kollaterallerden kan akımını azaltırlar (62).

Vazopressin: Etkisini vasküler düz kastaki V1 reseptörlerine bağlanarak arteriollerde vazokonstriksiyon yaparak gösterirler (109).

Somatostatin ve analogları: Etkisini sadece splanknik sahada gösterir, splanknik sahaya selektiftir. Sistemik vazokonstriksiyon yapmaması sebebi ile güvenli bir ilaçtır (110). Skleroterapi, Endoskopik band ligasyonu, TIPS (Transjuguler intrahepatik portosistemik şant), Balon Tamponadı ise endoskopik ve girişimsel tedavi yöntemleridir.

Hepatopulmoner Sendrom (HPS): Hastalarda pulmoner vasküler bozukluklara bağlı olarak yeterli difüzyon olmaması, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve arteriyovenöz şantların olduğu intrapulmoner vasküler genişlemeler olup anormal arteriyel oksijenasyon meydana gelir.

Hastalar genellikle asemptomatik olması sebebi ile geç tanı alırlar. Hastalarda telenjektazi, siyanoz, çomak parmak, iştahsızlık, asit, halsizlik görülebilir (111). Hastalarda görülen semptomların hiç biri hepatopulmoner sendroma spesifik değildir. Tanı solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları, ekokardiografi, sintigrafili ile koyulur. Bilinen tek etkili tedavi karaciğer naklidir (62).

Hepatoselüler Karsinoma (Hepatoma): Sirozlu hastalarda fazlaca karşımıza çıkan, dünyada en yaygın beşinci kanserdir. Kanser nedeni ile ölümler içerisinde 4. sıradadır. Etiyolojisinde alkol ilişkili siroz, NASH, kronik hepatit B veya C virüsü enfeksiyonları sayılabilir. Sıklıkla kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir.(112,113) Hepatit B taşıyıcılarının yaşam boyu HCC geliştirme riski %10-25'tir (114).

Amerikan Karaciğer Hastalığı Çalışmaları Derneği (AASLD), tüm sirozlu ve yüksek riskli kronik HBV (siroz, 40 yaşından büyük Asyalı erkekler, 50 yaşından büyük Asyalı kadınlar, Afrikalılar/Kuzey Amerikalı siyahlar ve ailede HCC öyküsü) hastalarının yılda 2 kez batın usg ile taranması önerilmektedir (115).

HCC tanısında asıl amaç erken tanı koyabilmek, çünkü erken tanı ile (tümör < 2 cm) %70 sağ kalım sağlanmaktadır.(116) Erken evrede tanı alan hastalarda semptom görülmez. İleri evrelerde saptanan hastalarda kilo kaybı, erken doyma, sağ üst kadranda ele gelen kitle şeklinde başvurular olabilir.(117) Bazı hastalarda paraneoplastik sendromlar gelişebilir. Genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. Karaciğer dışı yayılım da olabilir. Sırasıyla akciğer, karın içi lenf nodları, kemik, adrenal bezdir, beyin metastazları olarak sıralanabilir (118,119).

Tanı için USG, kontrastlı BT, MR görüntülemeleri kullanılır. Kesin tanı biyopsi ile koyulur.

Tanı koyulduktan sonra karaciğer rezervini, performans durumunu, komorbiditeleri, tümörün yayılma derecesini ve karaciğer nakli için uygunluğu değerlendirmek için öykü ve fizik muayene ile AFP, (CA) 19-9, karsinoembriyonik antijen dahil tümör belirteçleri ve görüntüleme testleri yapılır.

Tablo 2-5 TNM Evrelemesi (120).

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Solitary tumor ≤ 2 cm, or >2 cm without vascular invasion
T1a	Solitary tumor ≤ 2 cm
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion, or multiple tumors, none >5 cm
T3	Multiple tumors, at least one of which is >5 cm
T4	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Evrelemeye göre tedavi algoritması değişmesi sebebi ile evreleme önemlidir. ≤ 5 cm altında soliter kitle, ≤ 3 cm altında en fazla 3 kitle olduğunda tedavi karaciğer naklidir. Bunun sağlanmadığı durumlarda lokal ablasyon yöntemleri (perkütan etanol injeksiyonu, mikrodalga koagülasyon tedavisi ve radyofrekans ablasyonu) kullanılabilir. Daha ileri vakalarda arteriyel embolizasyon ve kemoembolizasyon uygulanabilir. Son evrede destek tedavisi verilebilir (121,122).

Aslında HCC de tedaviden çok primer ve sekonder koruma, HCC oluşmasını önlemek daha önemlidir.

2.9 Karaciğer Sirozu Tedavisi

Siroz hastalarında tanı kesinleştikten sonra sebebin belirlenip tedavi edilmesi, hastalığın dekompanse hale gelmesinin ve komplikasyonların gelişmelerinin önlenmesi tedavinin başlıca hedeflerindedir. Hastaların transplantasyon uygunluğu için değerlendirilmesi gerekir. Alkolik karaciğer sirozu başta olmak üzere tüm sirozlularda alkol kullanımını bırakılmalıdır (123). Alkol kullanımının bırakılması malnütrisyonunda düzelme sağlayacağı için ekstra önemlidir.

Hemokromatozda, Wilson ve otoimmün hepatitte spesifik tedaviler mevcut. Beslenme desteği özellikle dekompanse sirozlu hastalarda sarkopeniyi önlemek için önemlidir.

NASH a bağlı sirozun temel tedavisi olan kilo vermedir. Obez olan tüm sirozlularda pozitif sonuçları olması nedeniyle kilo verme önerilmektedir (124). Dekompanse karaciğer sirozunda tedavi asite yöneliktir.

Sodyum kısıtlaması asit tedavisi için temel yaklaşımdır. Günlük 2 gr kadar tuz alımı yeterlidir.

Dilüsyonel hiponatremi olmadıkça (serum Na < 120 mmol/ L) su kısıtlamasının gereği yoktur.

Diüretik tedavi: Diüretik tedavi ile ödemi olmayan hastada günlük 0.5 kg a kadar, ödemi olan hastada 0.5-1 kg kadar kilo kabı hedeflenir.

Spirolactone: Tedaviye 100-200 mg/gün dozuyla başlanır. Tedavi yanıtına göre 400 mg'a kadar doz çıkılabilir. Hiperkalemi, metabolik asidoz ve jinekomastiye neden olabilir.

Furosemide: Tedaviye başlama dozu 20-40 mg/gün dür. Tedavi yanıtına göre 160 mg'a kadar doz arttırılabilir. hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkaloz ve renal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

Parasentez: Tense asitli hastalarda tercih edilmelidir (62,125).

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığının en etkin tedavisidir. Hastaların sadece siroz tanısı alması nakil endikasyonu oluşturmaz. Hastada portal hipertansiyona sekonder komplikasyon geçirmesi veya bozulmuş hepatik fonksiyona bağlı bir belirtiyi sahip olması durumunda nakil endikasyonu olur.

(MELD) skoru ≥ 15 ise sirozu olan hastalar karaciğer nakline adaydır. Child B olan portal hipertansiyon bulguları olan MELD'i yüksek puana sahip olmayan hastalarda nakil adayı olabilir. Hastalarda standart MELD istisna noktalarına uyan bir komplikasyon var ise (hepatoselüler karsinom (HCC), hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyon gibi) karaciğer nakli için hak kazanabilirler.

Transplantasyon değerlendirmesi MELD skoru >10 olduğunda başlatılır (126).

Son olarak, sirozlu hastalar, standart MELD istisna puanları almasalar da, dirençli asit, dirençli hepatik ensefalopati, dirençli varis kanaması, kronik kan kaybına neden olan portal hipertansif gastropati, primer biliyer sirozlu bir hastada inatçı kaşıntı gibi sirozla ilgili komplikasyonları varsa, transplant adayı olabilir (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 1 Ocak 2016-1 Ocak 2021 yılları arasında Necmettin Erbakan üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran karaciğer sirozu tanılı, hastane sisteminde ICD tanı kodu mevcut olan 792 hasta dahil edildi. Hastaların etiyolojik etkenleri, yaşı, cinsiyeti, endoskopileri, en son poliklinik başvurusundaki biyokimya, INR değerleri, batın ultrasonografileri, anamnez ve fizik muayeneleri hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak incelendi.

Etiyolojik faktörlerin değerlendirmesinde viral nedenlerin tespiti amacı ile HBV için HbsAg pozitifliği, HCV için de Anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği incelendi. Alkol ilişkili karaciğer sirozu için anamnezler, Otoimmün sebeplerin belirlenmesinde otoantikolar (ANA, AMA, LKM-1, ASMA antikoları), görüntüleme raporları ve karaciğer biyopsileri tarandı. Kardiyak siroz için EKO raporları, pro BNP, anamnezler incelendi. Wilson hastalığı için seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri, Hemokromatozis için demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri ve yapılmışsa karaciğer biyopsi raporları, Alfa-1 Antitripsin eksikliği için enzim düzeyleri değerlendirildi. NASH ilişkili siroz için ise DM ve obezite yönünden laboratuvar, anamnez ve epikriz kayıtları, mevcutsa karaciğer biyopsisi raporları incelendi. Portal ven trombozunu belirlemek amacı ile portal venöz renkli doppler USG'ler incelendi.

Hastaların Child-Pugh skoru hesaplandı ve bu skor hesaplanırken hastaların son poliklinik başvurusunda bakılan albumin, bilirubin, INR düzeyleri ile beraber anamnez, fizik muayene, görüntüleme raporlarından asit ve ensefalopati değerlendirildi.

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (01.04.2022 tarih ve 3726 sayılı karar).

3.1 Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

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

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

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi. Bağımsız ikiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal veriler Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis testi anlamlı olan verilerde farkın kaynaklandığı grupları belirlemek için Mann Whitney U testi ile post hoc analizi yapıldı ve Dunn bonferoni düzeltmesi uygulandı.

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

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya karaciğer sirozu tanısı olan 792 hasta dahil edildi. Bu hastaların %8,5'i (n=67) etiyolojik değerlendirme sonrası çalışmadan çıkarıldı ve 725 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, etyoloji ve prognostik özelliklerinin dağılımı Tablo 4-1'de verildi. Hastaların yaş ortalaması 63,96±13,10 yıl olarak belirlendi. Hastaların %54,2'si (n=393) erkek, %45,8'i (n=332) kadındı. Hastalarda karaciğer siroz etyolojisi değerlendirildiğinde; %36,8'inde (n=267) kriptojenik, %29,2'sinde (n=212) hepatit B virüsü (HBV), %10,9'unda (n=79) otoimmün, %8,1'inde (n=59) hepatit C virüsü (HCV), %4,1'inde (n=30) alkol olduğu kaydedildi (Şekil 4-1).

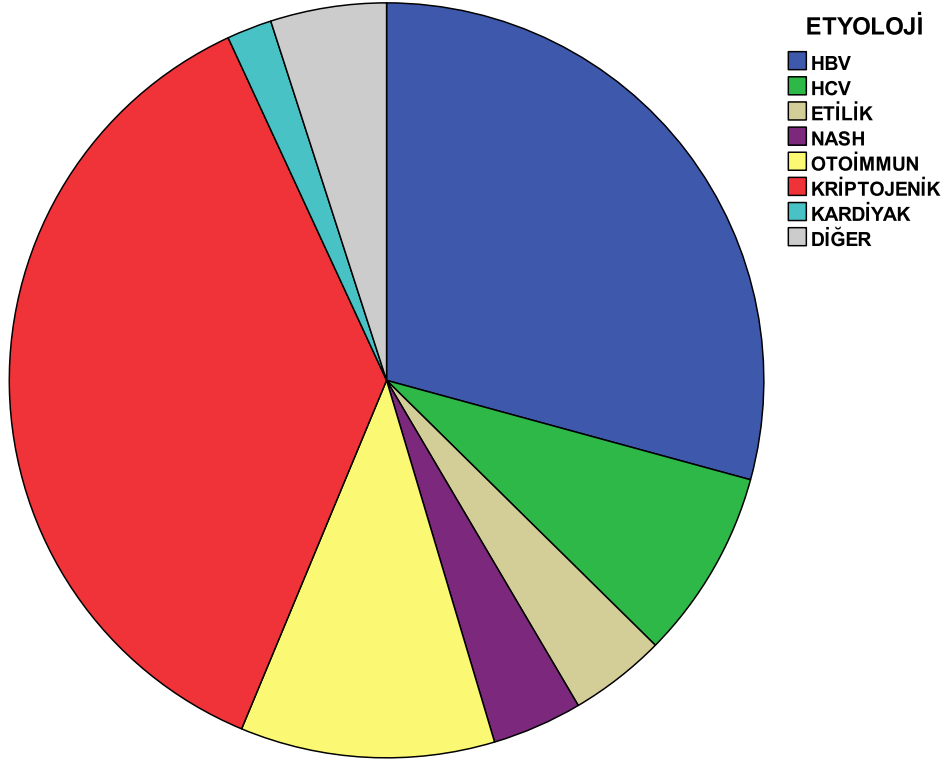
Siroz hastalarının %21,0'ında (n=152) özofagus varisi saptanmazken, %23,4'ünde (n=170) Evre 1 varis, %24,7'sinde (n=179) Evre 2 varis, %17,0'ında (n=123) Evre 3 varis saptandı (Şekil 4-2).

Araştırmaya dahil edilen karaciğer sirozlu hastaların %39,2'sinde (n=284) konjestif gastropati tespit edildi. CHILD PUGH skoru değerlendirildiğinde; hastaların %40,1'inde (n=291) CHILD A, %35,5'inde (n=257) CHILD B, %15,3'ünde (n=111) CHILD C olduğu kaydedildi (Şekil 4-3). Splenomegalinin 437 hastada (%60,3) olduğu belirlendi.

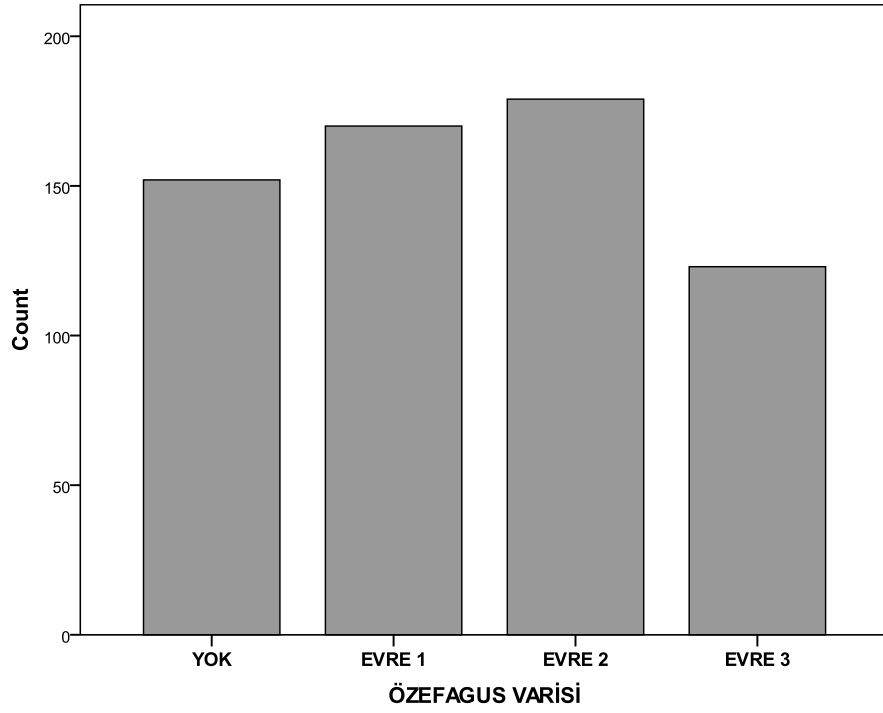
Tablo 4-1 Hastaların Sosyodemografik ve Hastalık Özelliklerinin Dağılımı.

	Ortalama ± SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
Yaş (yıl)	63,96±13,10	66,0 (56,5-73,0)
	n	%
Yaş Grubu		
18-25	4	0,6
26-35	25	3,4
36-45	37	5,1
46-55	109	15,0
56-65	184	25,4
66-75	238	32,8
≥76	128	17,7
Cinsiyet		
Kadın	332	45,8

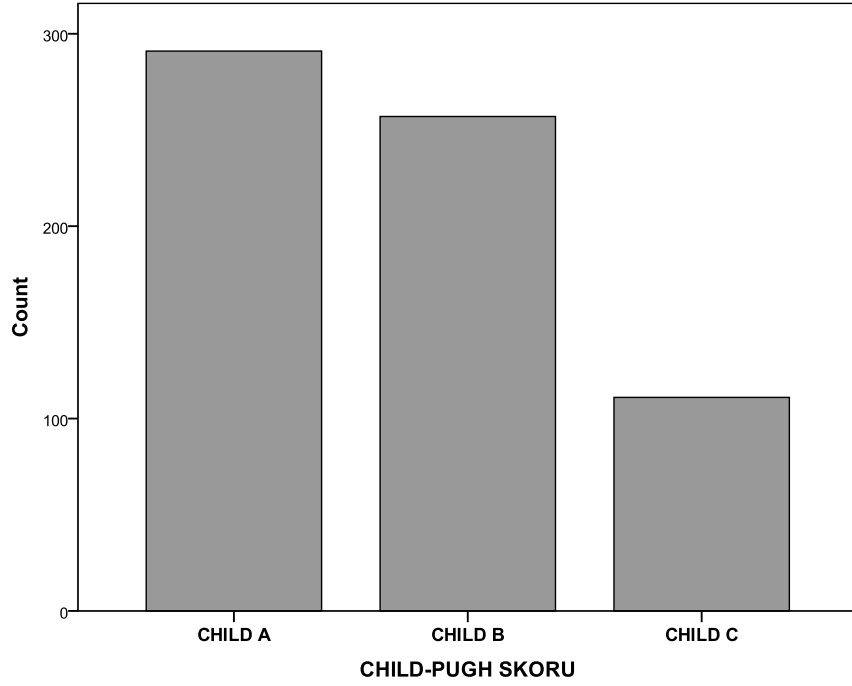
Erkek	393	54,2
Etiyoloji		
Kriptojenik	267	36,8
HBV	212	29,2
Otoimmün	79	10,9
HCV	59	8,1
Alkolik	30	4,1
NASH	28	3,9
Kardiyak	14	1,9
Diğer	36	5,0
Özafagus Varisi		
Değerlendirme Yok	101	13,9
Yok	152	21,0
Evre 1	170	23,4
Evre 2	179	24,7
Evre 3	123	17,0
Konjestif Gastropati		
Değerlendirme Yok	103	14,2
Yok	338	46,6
Var	284	39,2
CHILD-PUGH Skoru		
Değerlendirme Yok	66	9,1
CHILD A	291	40,1
CHILD B	257	35,5
CHILD C	111	15,3
Splenomegali		
Değerlendirme Yok	67	9,2
Yok	221	30,5
Var	437	60,3
Toplam	725	100,00



Şekil 4-1 Karaciğer Siroz Etyolojilerinin Dağılımı.



Şekil 4-2 Özefagus Varis Evrelerinin Dağılımı.



Şekil 4-3 CHILD-PUGH Skorunun Dağılımı.

Karaciğer siroz tanısı ile çalışmaya dahil edilen hastaların etyolojik ve prognostik özelliklerine göre yaşın dağılımı Tablo 4-2’de özetlendi. Karaciğer sirozu etyolojisine göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi ($p < 0,001$). Kriptojenik karaciğer sirozu olan hastaların yaşının otoimmün, alkolik ve diğer etyolojilere bağlı karaciğer sirozu olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0,001$). HBV’ye bağlı karaciğer sirozu olan hastaların yaşının alkolik ve diğer etyolojilere bağlı karaciğer sirozu olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0,001$). HCV’ye bağlı karaciğer sirozu olan hastaların yaşının HBV, otoimmün, alkolik ve diğer etyolojilere bağlı karaciğer sirozu olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0,001$). NASH’e bağlı karaciğer sirozu olan hastaların yaşının diğer etyolojilere bağlı karaciğer sirozu olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi ($p = 0,001$) (Şekil 4-4).

Splenomegali tespit edilen hastalarda yaş ortalamasının, splenomegali olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu belirlendi ($p = 0,002$).⁴

Özefagus varis, konjestif gastropati ve CHILD-PUGH skoruna göre yaş dağılımı istatistiksel olarak benzer kaydedildi ($p > 0,05$).

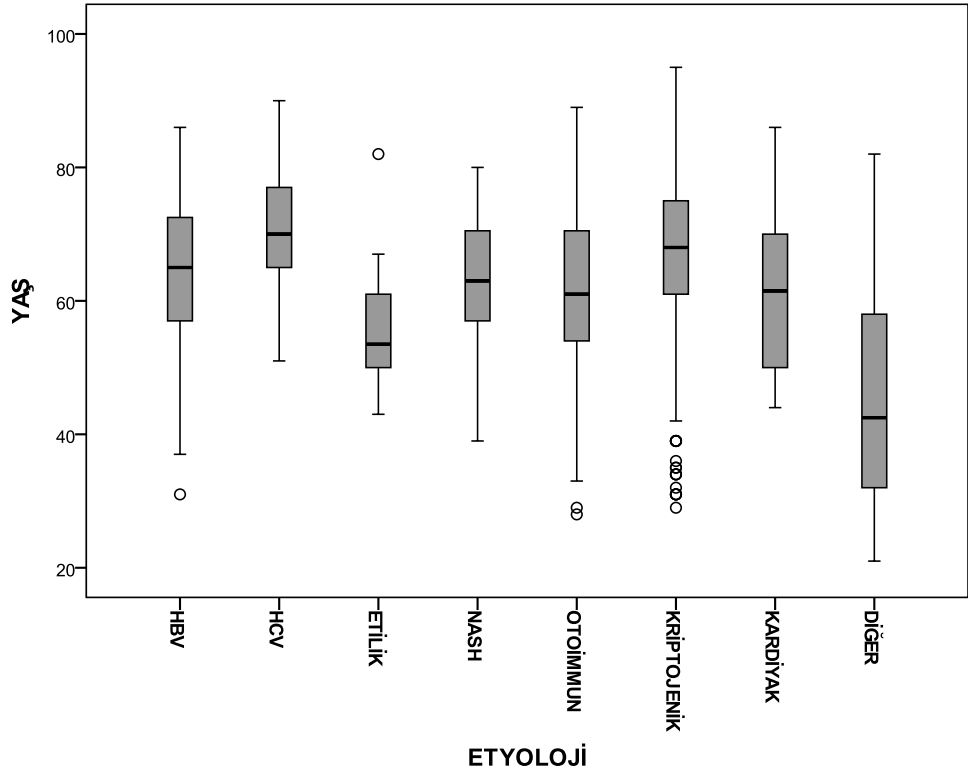
Tablo 4-2 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Yaşın Dağılımı.

	Yaş Ortalama±SS (1-3. çeyrek)	Mean Rank	Test Değeri**	p	post hoc
Etiyoloji					a-c:0,001
Kriptojenik ^a	66,58±13,13 (61,0-75,0)	410,78			a-e:0,001
HBV ^b	64,33±10,50 (57,0-72,7)	358,69			a-h:0,001
Otoimmün ^c	61,13±13,50 (54,0-71,0)	313,75			b-d:0,001
HCV ^d	70,61±9,28 (65,0-77,0)	469,02	90,438**	<0,001	b-e:0,001
Alkolik ^e	55,97±8,13 (49,7-61,2)	197,85			b-h:0,001
NASH ^f	62,89±9,90 (56,5-70,7)	331,38			c-d:0,001
Kardiyak ^g	61,93±14,07 (49,5-73,0)	309,00			c-h:0,001
Diğer ^h	46,00±16,87 (32,0-58,0)	151,61			d-e:0,001 d-h:0,001 f-h:0,001
Özafagus Varisi*					
Yok	64,02±13,53 (56,2-75,0)	318,25			
Evre 1	63,39±12,84 (55,7-72,0)	310,58	2,445**	0,485	
Evre 2	62,99±12,95 (55,0-72,0)	297,82			
Evre 3	64,60±13,15 (57,0-73,0)	329,41			
Konjestif Gastropati*					
Yok	63,75±13,50 (57,0-73,0)	315,61	0,622***	0,534	
Var	63,66±12,49 (55,0-72,0)	306,61			
CHILD-PUGH*					
CHILD A	63,77±13,31 (57,0-72,0)	322,07			
CHILD B	65,33±13,08 (57,0-74,0)	348,28	4,300**	0,116	
CHILD C	63,05±12,09 (55,0-73,0)	308,45			
Splenomegali*					
Yok	66,46±12,41 (59,0-75,0)	361,51	3,073***	0,002	
Var	62,99±13,15 (55,0-72,0)	313,31			

*: Bazı hastalar değerlendirilememiştir.

** : Kruskal Wallis Testi

*** : Mann Whitney U Testi



Şekil 4-4 Karaciğer Siroz Etiyolojilerine Göre Yaşın Dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre etyolojik ve prognostik özellikleri Tablo 4-3'te karşılaştırıldı. Cinsiyete göre karaciğer sirozu etyolojisinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p < 0,001$). Kadın hastalarda otoimmün ve HCV oranı, erkek hastalarda HBV ve alkolik karaciğer siroz oranı daha yüksek tespit edildi (Şekil 4-5).

Cinsiyete göre özefagus varis evrelerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p < 0,001$). Kadın hastalarda evre 1 varis oranı daha yüksek iken, erkek hastalarda Evre 2 ve Evre 3 varis oranı daha yüksek tespit edildi (Şekil 4-6).

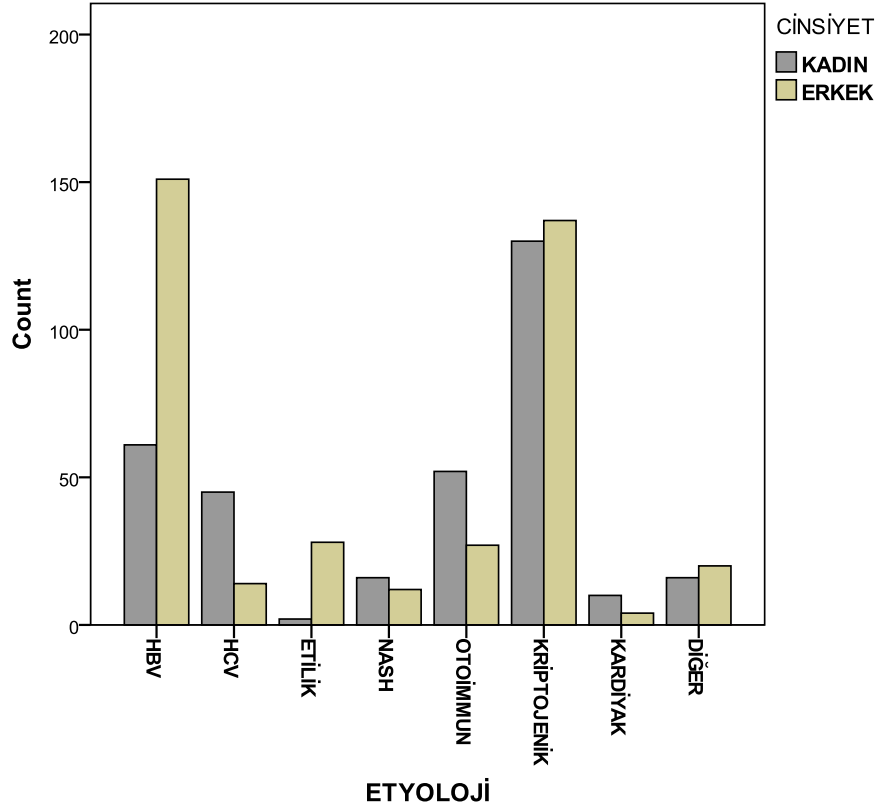
Cinsiyete göre konjestif gastropati, CHILD-PUGH skoru ve splenomegali varlığı dağılımında istatistiki bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4-3: Cinsiyete Göre Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerin Dağılımı.

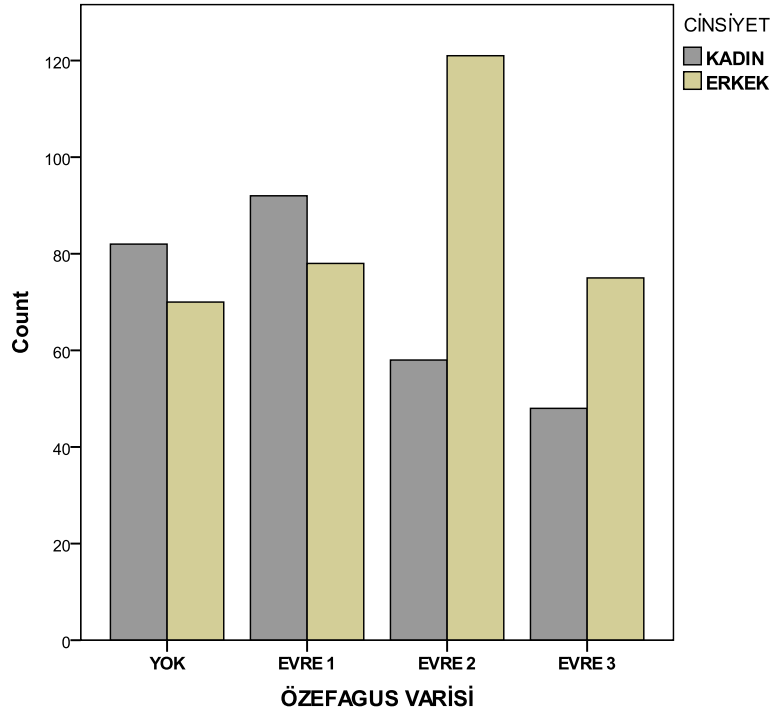
	Kadın (n=332) n (%)	Erkek (n=393) n(%)	Test Değeri**	p
Etiyoloji				
Kriptojenik	130 (39,2)	137 (34,9)		
HBV	61 (18,4)	151 (38,4)		
Otoimmün	52 (15,7)	27 (6,9)		
HCV	45 (13,6)	14 (3,6)	84,175	<0,001
Alkolik	2 (0,6)	28 (7,1)		
NASH	16 (4,8)	12 (3,1)		
Kardiyak	10 (3,0)	4 (1,0)		
Diğer	16 (4,8)	20 (5,1)		
Özafagus Varisi*				
Yok	82 (29,3)	70 (20,3)		
Evre 1	92 (32,9)	78 (22,7)	23,888	<0,001
Evre 2	58 (20,7)	121 (35,2)		
Evre 3	48 (17,1)	75 (21,8)		
Konjestif Gastropati*				
Yok	162 (57,9)	176 (51,5)	2,538	0,111
Var	118 (42,1)	166 (48,5)		
CHILD-PUGH Skoru*				
CHILD A	134 (45,0)	157 (43,5)		
CHILD B	118 (39,6)	139 (38,5)	0,770	0,680
CHILD C	46 (15,4)	65 (18,0)		
Splenomegali*				
Yok	109 (37,1)	112 (30,8)	2,899	0,089
Var	185 (62,9)	252 (69,2)		

*: Bazı hastalar değerlendirilememiştir.

** : Pearson Ki-kare Testi.



Şekil 4-5 Karaciğer Siroz Etiyolojilerinin Cinsiyete Göre Dağılımı.



Şekil 4-6 Özefagus Varisinin Cinsiyete Göre Dağılımı.

Etyolojik ve prognostik özelliklere göre özefagus varis kanamasının dağılımı Tablo 4-4'te sunuldu. Karaciğer sirozu etyolojisine göre özefagus varisi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). HCV sirozunda Evre 1 varis oranı, alkolik sirozda evre 2 varis oranı, NASH sirozunda özefagus varisi görülme oranı yüksek tespit edildi.

Konjestif gastropatiye göre özefagus varis evrelerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p<0,001$). Konjestif gastropati olan hastalarda Evre 2 varis oranı yüksek belirlendi.

Splenomegali varlığına göre özefagus varis evrelerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p<0,001$). Splenomegali olan hastalarda Evre 2 varis oranı yüksek belirlendi.

Tablo 4-4 Etyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Özefagus Varis Kanamasının Dağılımı.

Özefagus Varis Kanaması*						
	Yok (n=152) n (%)	Evre 1 (n=170) n(%)	Evre 2 (n=179) n(%)	Evre 3 (n=123) n(%)	Test Değeri**	p
Etyoloji						
Kriptojenik	52 (21,6)	59 (24,5)	77 (32,0)	53 (22,0)		
HBV	35 (19,8)	55 (31,1)	52 (29,4)	35 (19,8)		
Otoimmün	24 (33,8)	16 (22,5)	19 (26,8)	12 (16,9)		
HCV	9 (17,3)	23 (44,2)	10 (19,2)	10 (19,2)	46,263**	0,001
Alkolik	10 (45,5)	1 (4,5)	10 (45,5)	1 (4,5)		
NASH	7 (30,4)	8 (34,8)	5 (21,7)	3 (13,0)		
Kardiyak	6 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)		
Diğer	9 (30,0)	8 (26,7)	6 (20,0)	7 (23,3)		
Konjestif Gastropati*						
Yok	130 (38,6)	87 (25,8)	75 (22,3)	45 (13,4)	85,960**	<0,001
Var	22 (7,7)	82 (28,9)	102 (35,9)	78 (27,5)		
CHILD-PUGH *						
CHILD A	77 (29,8)	75 (29,2)	61 (23,6)	45 (17,4)		
CHILD B	50 (22,0)	55 (24,2)	71 (31,3)	51 (22,5)	11,931*	0,064
CHILD C	16 (17,0)	28 (29,8)	31 (33,0)	19 (20,2)		
Splenomegali*						

Yok	71 (38,2)	44 (23,7)	44 (23,7)	27 (14,5)	27,627**	<0,001
Var	72 (18,3)	114 (28,9)	119 (30,2)	89 (22,6)		

*: Bazı hastalar değerlendirilememiştir.

** : Pearson Ki-kare Testi.

Etyolojik ve prognostik özelliklere göre konjestif gastropati dağılımı Tablo 4-5'te incelendi. CHILD-PUGH skoruna göre konjestif gastropati dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). CHILD B olan hastalarda konjestif gastropati daha yüksek oranda belirlendi.

Splenomegali bulunan hastalarda splenomegali bulunmayanlara göre konjestif gastropati görülme oranı istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,012$).

Tablo 4-5 Etyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Konjestif Gastropatinin Dağılımı.

	Konjestif Gastropati*		Test Değeri**	p
	Yok (n=338) n (%)	Var (n=284) n(%)		
Etyoloji				
Kriptojenik	122 (50,8)	118 (49,2)		
HBV	93 (53,1)	82 (46,9)		
Otoimmün	38 (53,5)	33 (46,5)		
HCV	32 (60,4)	21 (39,6)	5,437**	0,607
Alkolik	13 (59,1)	9 (40,9)		
NASH	15 (65,2)	8 (34,8)		
Kardiyak	5 (62,5)	3 (37,5)		
Diğer	20 (66,7)	10 (33,3)		
CHILD-PUGH Skoru*				
CHILD A	158 (61,7)	98 (38,3)		
CHILD B	105 (46,1)	123 (53,9)	12,145**	0,002
CHILD C	48 (51,6)	45 (48,4)		
Splenomegali*				
Yok	113 (61,1)	72 (38,9)	6,351**	0,012
Var	196 (49,9)	197 (50,1)		

*: Bazı hastalar değerlendirilememiştir.

** : Pearson Ki-kare Testi.

Etyoloji ve CHIL-PUGH skoruna göre splenomegali varlığı Tablo 4-6’da karşılaştırıldı. Karaciğer etyolojisine göre splenomegali dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$). CHIL-PUGH skoruna göre splenomegali dağılımında istatistiksel düzeyde fark tespit edildi ($p=0,001$). CHIL B olan hastalarda splenomegali görülme oranı daha yüksek, CHIL A olan hastalarda daha düşük kaydedildi.

Tablo 4-6 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Splenomegali Dağılımı.

Splenomegali*				
	Yok (n=221)	Var (n=437)	Test	p
	n (%)	n(%)	Değeri**	
Etyoloji				
Kriptojenik	75 (30,9)	168 (69,1)		
HBV	65 (33,5)	129 (66,5)		
Otoimmün	26 (38,2)	42 (61,8)		
HCV	24 (42,9)	32 (57,1)	12,582**	0,083
Alkolik	11 (39,3)	17 (60,7)		
NASH	4 (17,4)	19 (82,6)		
Kardiyak	8 (61,5)	5 (38,5)		
Diğer	8 (24,2)	25 (75,8)		
CHILD-PUGH Skoru*				
CHILD A	117 (40,3)	173 (59,7)		
CHILD B	65 (25,7)	188 (74,3)	13,045**	0,001
CHILD C	36 (33,0)	73 (67,0)		

*: Bazı hastalar değerlendirilememiştir.

** : Pearson Ki-kare Testi.

Hastalardaki karaciğer siroz etyolojilerine göre CHIL-PUGH skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kriptojenik, HBV, otoimmün, NASH karaciğer sirozu olan hastalarda en sık CHILD A görüldüğü, HCV, kardiyak karaciğer sirozu olan hastalarda en sık CHILD B görüldüğü tespit edildi (Tablo 4-7).

Tablo 4-7 Etiyolojik ve Prognostik Özelliklere Göre Child-pugh Dağılımı.

CHILD-PUGH Skoru*					
	CHILD A (n=291)	CHILD B (n=257)	CHILD C (n=111)	Test Değeri**	p
	n (%)	n (%)	n(%)		
Etyoloji					
Kriptojenik	108 (44,1)	99 (40,4)	38 (15,5)		
HBV	84 (43,3)	76 (39,2)	34 (17,5)		
Otoimmün	33 (48,5)	21 (30,9)	14 (20,6)		
HCV	23 (41,1)	24 (42,9)	9 (16,1)	16,570**	0,280
Alkolik	10 (35,7)	10 (35,7)	8 (28,6)		
NASH	13 (56,5)	8 (34,8)	2 (8,7)		
Kardiyak	1 (8,3)	8 (66,7)	3 (25,0)		
Diğer	19 (57,6)	11 (33,3)	3 (9,1)		

*: Bazı hastalar değerlendirilememiştir.

** : Pearson Ki-kare Testi.

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 11. sırada olup, çeşitli komplikasyonları olan, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır (128).

Çalışmamızda Ocak 2016-Ocak 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran karaciğer sirozu tanılı 792 hastada, hastalığın etiyojisi araştırıldı.

Hastaların yaş ortalaması $63,96 \pm 13,10$ yıl idi. 2022 yılında Çin'de JH Xu ve arkadaşlarının 500 karaciğer sirozlu hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların ortalama yaşlarını $59,5 \pm 12,9$ (129), ABD'de Sajja KC ve arkadaşlarının 2048 hasta ile 2001-2011 yılları arasında yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 52 ± 11 olarak bulunmuştur (130).

Türkiye'de 2011-2013 yılları arasında Çelik ve arkadaşlarının 225 hasta ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptığı çalışmada 63 (131), Kenan ve arkadaşlarının Haziran 2010 ve Aralık 2015 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 123 hasta ile yaptığı çalışmada ortalama yaşı $62,1 \pm 14,3$ olarak saptanmıştır (132). Hastaların yaşadıkları coğrafi bölgenin sosyoekonomik, kültürel özellikleri ve etiyojistik farklılıklar hastalığın yaş ortalamasında değişkenlik göstermesine neden olabilmektedir (133)(134).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 725 hastanın 393 ü (% 54.2 si)erkek, 332'si (%45.8'i) kadındı. Karaciğer sirozunun cinsiyete göre dağılımı, Amerika'da 1 Ocak 2015- 31 Aralık 2019 arası 15.274 sirozlu hastada yapılan çalışmada % 59' u erkek, % 41 i kadın (135), Almanya'da Temmuz 2012 -Şubat 2014 arası 236 sirozlu hastanın etiyojisi ve komplikasyonların incelendiği bir çalışmada ise %35.2 kadın, %64.8 erkek hasta olarak tespit edilmiştir (136). Amerika'da yapılan 1155 sirozlu hasta ile yapılan çalışmada %34.9 kadın, %65.1 erkek olarak bulunmuş (137). Bizim çalışmamız da literatürdeki çalışmalara benzerdi, erkek hasta oranı daha fazla idi.

Hastalarda karaciğer siroz etiyojisi değerlendirildiğinde; 212'sinde (%29,2'si) HBV, 79'unda (%10,9'u) otoimmün, 59' unda (%8,1'i) HCV, 30'unda(%4.1'inde) alkol, 28'inde (%3.9'u) NASH, 14'ünde (% 1.9'u) kardiyak sebepli olduğu kaydedildi. 267 kişi de (%36,8'i) tetkik ve/veya veri yetersizliği, alkol kullanımını gizlenmesi, obezite ve DM'nin artması, karaciğer biyopisisinin yetersizliği ile sebep bulunmadığından kriptojenik olarak kaydedildi. Kriptojenik karaciğer sirozu ile ilgili yapılan araştırmalarda bazılarının NASH,

otoimmün hepatit ve gizli alkol kullanımı sonucu ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (138). Etiyolojide İlk üç sıralama kriptojenik, HBV, otoimmün sebeplere bağlı karaciğer sirozu olarak bulundu.

Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 60'ı (Asya ve Afrika ülkelerinin çoğu) HBV enfeksiyonunun yüksek oranda endemik olduğu bölgelerde yaşamaktadır. Ülkemizin de içerisinde bulunduğu Güney Avrupa, Orta Doğu ve Güney Asya orta düzeyde HBV endemisitesine sahiptir. Bu bölgelerde de en sık siroz etkeni kronik HBV enfeksiyonu olarak saptanmıştır (139–141). Asya ülkelerinde kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada Tayvan'da, Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların %75-80'i, Çin'de %78'i HBsAg pozitif bulunmuştur (142). Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere birçok gelişmiş ülke, düşük endemik bölgeler arasındadır (143). Başyigit ve arkadaşlarının 1 Ocak 2011 ve 31 Eylül 2014 tarihleri arasında 135 hasta ile Diyarbakır'da yaptığı çalışmada HBV %38,5 ve kriptojenik %24,4 ;cinsiyete göre ise erkeklerde HBV %49,5 ve kadınlarda en sık sebep %40,9 ile kriptojenik karaciğer sirozu olarak bulunmuştur (144).

2012 yılında Okçu ve arkadaşlarının Erzurumda 100 hastada siroz etiyojisi ve komplikasyonlarının sıklığını araştırdığı çalışmada Hastaların %47'sinde HBV, %26'sında kriptojenik ,%11'inde HCV etken olarak bulunmuştur.(145).

Yaptığımız çalışmada HBV enfeksiyonu yüksek oranda bulundu, literatürle benzerdi.

2008-2017 yılları arasında 16888 sirozlu hasta Kore'de taranmış, en sık sebep HBV, 2. sık sebep alkol olarak bulunmuştur. 1990 ile 2000'li yıllar karşılaştırıldığında HBV sıklığında tedavi ile beraber azalma, alkole bağlı karaciğer sirozunda ise alkol kullanımının artması ile belirgin artış olduğu görülmüştür (146).

Shiyu ve arkadaşlarının, 2010 ve 2019 yılları arasında karaciğer sirozunun küresel ve bölgesel (204 ülke verisi kullanılarak yapılan çalışma) olarak etiyojik değişimini araştırdığında NASH e bağlı sirozun en çok artış gösteren etken olduğu bulundu. Tedavi etkinliğinin artması ile viral hepatitin küresel yükünün azaldığı görüldü. 2019'daki verilerde karaciğer sirozunun en büyük oranını HCV (%26,9) oluştururken, bunu alkol (%21,3), HBV (%19,8) ve NAYKH (%6,6) takip ettiği görüldü. Yapılan çalışmada alkol tüketiminin artması ile alkole bağlı sirozun arttığı ve artmaya devam edeceği belgelendi (147).

İsveç'te 2020'de yayımlanan bir çalışmada en yaygın etiyojisi alkol (%50,5) olup, bunu kriptojenik siroz (%14,5), hepatit C (%13,4) ve NASH (%5,7) izlemiştir (148). Almanya'da 2015 yılında yapılan, siroz hastalarının etiyojik ve komplikasyonlar

yönünden incelendiği bir çalışmada %52 ile alkol en sık sebep olarak bulunmuştur (136). Yapılan araştırmalara göre Avrupa ülkelerinde alkol kullanımı siroz için en önemli etkidir.

Alkol dünyada tüm ölümlerin '%5,9'una ve 20-39 yaş grubundaki ölümlerin %25'inden fazlasına neden olur. Alkol tüketimi için güvenli bir eşik yoktur, doz ilişkisi sıfırdan başlayarak doğrusaldır. Viral enfeksiyonlar (özellikle HCV) ve obezitenin siroza ilerlemesini kolaylaştırır, sinerjistik etki yapar. Avrupa bölgesi alkolün en sık tüketildiği bölgedir. Alkol tüketimi genç insanlar ve kadınlar arasında artıyor, alkole başlama yaşı ise düşüyor. Daha yüksek oranda alkol içeriğine sahip içecekler ile siroz oranının arttığı gösterilmiştir (149).

2008-2016 yılları arasında Japonya'da 79 merkezin katıldığı, 48.621 hastanın dahil edildiği çalışmada ise etiyolojik ilk 3 neden viral hepatitler %49,7, alkol %24,9, NASH %9,1 olarak bulunmuştur. 2008'den 2016'ya kadar yeni tanı alan hastaların gerçek sayılarına bakıldığında, viral hepatitle ilişkili karaciğer sirozlu hastaların sayısı azalırken viral olmayan karaciğer sirozlu hastaların sayısı arttı. Alkole ve NASH e bağlı sirozda belirgin artış görüldü (150).

1999-2010 yılları arasında Amerika'da Scaglione ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise siroz etyolojisinde alkol, HCV ve NASH en sık 3 sebep olarak bulunmuştur (151).

İstanbul'da 1052 siroz hastasının özelliklerinin incelendiği çalışmada alkol hastaların %12,1'inde etken olarak saptanmıştır (152). İzmir'de 225 hasta ile yapılan, 2011-2013 yılları arasını kapsayan, siroz etyolojisinin incelendiği bir çalışmada alkol %18.2 oranında sebep olarak saptanmıştır (131).Güneydoğu Anadolu' da 505 siroz hastası ile yapılan çalışmada etyolojide %2.4 oranında alkol bulunmuştur (153). 2010-2016 yılları arasında Malatya'da 510 hasta ile yapılan çalışmada karaciğer siroz etkeni olarak alkol %3.3 olarak bulunmuştur (154). Erzurum'da Topdağı ve arkadaşlarının 100 siroz hastası ile yaptığı çalışmada %2 oranında etken olarak alkol tespit edilmiştir.(145) Çanakkale'de 199 siroz hastası ile yapılan çalışmada %27.1 oranında alkol sebep olarak bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda ise hastaların %4,1'inde alkole bağlı siroz bulundu.

Tablo 5-1:Karaciğer Sirozunun Etiyolojisinde Alkolün Yeri

KARACİĞER SİROZUNUN ETİYOLOJİSİNDE ALKOLÜN YERİ		
Çalışma Yeri	Hasta Sayısı	Etiyolojik Olarak Alkol Yüzdəsi
İstanbul (Ökten ve arkadaşları)	1052	12%
İzmir (Çelik ve arkadaşları)	225	18,20%
Çanakkale (Beyazıt ve arkadaşları)	199	27,10%
Malatya (Seçkin ve arkadaşları)	510	3,30%
Güneydoğu Anadolu (Bayan ve arkadaşları)	505	2,40%
Erzurum (Topdağı ve arkadaşları)	100	2%
Konya	725	4,10%

İsveç'te 22 bin alkole bağlı siroz hastası incelendiğinde %75 erkek , %25 kadın hasta olarak oranı bulunmuş.(156) Çalışmamızda ise erkeklerde alkole bağlı siroz oranı kadınlara göre daha yüksek bulundu. Alkol ilişkili siroz Erkeklerde %92,4, kadınlarda %7,6 bulundu.

Obezitenin tüm dünyada gittikçe artan prevalansı, özellikle Batı ülkelerinde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının önemli bir siroz nedeni haline gelmesine sebep olmuştur (157). 2018'de Dilek ve arkadaşlarının Türkiye'de 54.194 kadın ve 38.884 erkeğin obezite ile ilgili verilerini incelediği çalışmada kadınlarda %30, erkeklerde %17 obezite bulunmuştur. DSÖ ise web sitesinde ülkemiz için sırasıyla %34 ve %21,7 olarak hesaplamıştır, ülkemizde obezite özellikle kadınlar için büyük sorun teşkil etmektedir (158).

Amerika'da yapılan çalışmalara göre kronik karaciğer hastalığına bağlı karaciğer nakli bekleme listesinde en çok oransal artış gösteren NASH olmuştur. NASH ABD'de hepatit C ve alkolik siroz ile birlikte en sık siroz nedenidir (159,160) Türkiye'de 2020 de İdilman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kriptojenik siroz olarak alınan 129 hastanın 60'ında metabolik anormallikler saptanmıştır. Bunlar da NASH'e bağlı siroz olarak kabul edildiğinde, NASH oranı 1,8'den 8'e yükselmiştir. Sonuç olarak viral etkenler siroz etyolojisinin önde gelen nedenleri olmaya devam etmekte birlikte NASH'e bağlı siroz büyüyen bir yüküdür (161). Ülkemizde Beyazıt ve arkadaşlarının yaptığı 01.01.2013 ve

01.01.2022 yılları arasında karaciğer sirozu tanılı hastalarla ilgili çalışmada kriptojenik karaciğer sirozu %27,6, en sık sebep olarak bulunmuştur (155). NASH görülme sıklığı Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda %1,2- %4,8 aralığında saptanmıştır. Bu oran obezite ve diyabet görülme sıklığı yüksek toplumlarda %74'e kadar yükseldiği ortaya konmaktadır (162). Bizim yaptığımız çalışmada da kriptojenik karaciğer sirozu 267 kişide (%36,8'i) oranda bulundu. Bizde kriptojenik olarak bulunan hastaların çoğunluğunun küresel problem olan obezite ve diyabet ilişkili olduğunu düşünüyoruz. NASH oranı ise %3,8 saptandı, literatürle benzer bulundu.

İsveçte Nilsson ve arkadaşlarının yaptığı 1317 siroz hastasının incelendiği çalışmada %13 ile alkolden sonra en sık siroz nedeni olarak HCV enfeksiyonu gösterilmiştir (163).

İspanyada HCV ile ilgili yapılan mortalite çalışmasında, HCV, 2000 yılında HCC ölümlerinin yaklaşık %70'ine ve siroz ölümlerinin %50'sine neden olmuş olabileceği bulundu (164). Afrika ülkelerinde HCV oranı yüksek olmakla birlikte Mısır'da insidans %20'ye kadar çıkmaktadır. Ülkemizde Anti HCV pozitiflik oranı ortalama %1 civarında bulunmuştur. Dünya HCV haritasında ülkemiz, prevalansı %1-1,9 olan ülkeler arasında bildirilmektedir (165). HCV tedavi edilmezse, önümüzdeki 20 yıl içinde hastalık yükünün ve mortalitenin kademeli olarak artması beklenmektedir. Kronik hepatit C'ye bağlı siroz, HCC ve karaciğere bağlı ölümlerin 2030 yılında %60-70 oranında artacağı tahmin edilmektedir (166). Yaptığımız çalışmada HCV'ye bağlı siroz %8,1 oranında bulundu. Tedavi edilme oranı arttıkça HCV oranı düşmeye devam edecektir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada HCV'lilerin büyük çoğunluğu 50 yaş üzerindeki hastalardır (167).

Otoimmün karaciğer hastalıklarının epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada otoimmün hepatitin küresel olarak sıklığı 1,3 ila 9,53/100.000 arasında değişmektedir (168). Türkiye'de siroz etyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda %7,4 ila 9,8 oranında otoimmün hepatobilyer hastalıklar etken olarak tespit edilmiştir (144,161). Yaptığımız çalışmada otoimmün hepatobilyer hastalıklara bağlı siroz oranı %10,9 olarak bulundu.

Batı ülkelerinde alkole bağlı siroz oranı yüksek iken, doğu yarımkürede ise karaciğer sirozunun ana nedeni hepatit virüsü enfeksiyonudur. Asya'da daha çok HBV'ye sekonder siroz olmasına karşın Japonya'da HCV'ye sekonder siroz daha fazla görülmektedir (169). Ülkemizde de HBV ye sekonder siroz oranı daha yüksektir. HBV için toplumun taranması, aşılamanın yaygınlaşması ile kronik karaciğer hastalığı gelişmesinde azalma artarak devam edecektir.

Child pugh skoru, siroz hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için tasarlanmıştır. Albumin, bilirubin, protrombin zamanı ve subjektif değerlendirmeyi içeren asit ve ensefalopatinin kullanıldığı bir skorlamadır. Child A hastalar genellikle kompanse sirozlu olup düşük mortalite Riskine sahiptir. Child B hastalarda orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu, Child C hastalar dekompanse siroz olarak değerlendirilir(170) Çalışmamızda CHILD PUGH skoru değerlendirildiğinde; hastaların 291inde (%40,1'inde) CHILD A, 257 sinde(%35,5'inde) CHILD B, 111 inde(%15,3'ünde) CHILD C olduğu kaydedildi. Türkiye'de Ökten ve arkadaşlarının yaptığı 1052 siroz hastasını içeren çalışmada %31 hasta Child A, %45 hasta Child B, %24 hasta Child C olarak sınıflandırılmıştır (152). Çanakkale'de Beyazıt ve arkadaşlarının karaciğer sirozlu hastaların etiyolojik, demografik özelliklerini incelediği çalışmada Child A %57, Child B %33 ve Child C %9 olarak bulunmuş olup çalışmamızla benzerdir (155).

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Klinik Araştırmalar Kayıt Platformu ve araştırma kayıtlarının Aralık 2019 a kadar incelendiği , 6653 katılımcı ile yapılan bir çalışmada sirozlu kişilerin yaklaşık %40 ila %95'inde özofagus varisleri saptanmıştır (171). Kore Karaciğer Araştırmaları Derneği (KASL) nin yaptığı çalışmaya göre, varis taraması için endoskopi yapılan hastaların %52,2'sinde varis saptanmış ,varis insidansı Child-Pugh sınıf B/C olan hastalarda Child-Pugh sınıf A olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (172). Ülkemizde Erzurum'da siroz hastalarında hastalığın etiyolojisi ve komplikasyonlarının sıklığının araştırıldığı çalışmada %92 oranında özefagus varisi tespit edilmiştir (145). Konduk ve arkadaşlarının 324 karaciğer sirozu hasta ile yaptığı çalışmada özofagus varisleri evre 1 %29.9, evre 2 %39.8, evre 3 %9.0 olarak bulunmuştur (173). Prihatini ve arkadaşlarının 47 sirotik hastada yapmış oldukları bir çalışmada, hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve hastaların %76,6'sında özofagus varisi olduğu gösterilmiştir (174). Bizim çalışmamızda Siroz hastalarının %21,0'ında özefagus varisi saptanmazken, %23,4'ünde Evre 1 varis, %24,7'sinde Evre 2 varis, %17,0'ında Evre 3 varis saptandı. Çalışmamızda özofagus varis görülme oranı ve evreleri literatür ile benzerdi.

Ege üniversitesinde yapılan bir çalışmada 169 karaciğer sirozu araştırıldığında %44,07 oranında konjestif gastropati saptanmıştır (175). Nishino ve arkadaşlarının Karaciğer Sirozunda Portal Hipertansif Gastropati Prevalansını araştırdıkları çalışmada 262 karaciğer sirozlu hastada %39,6 oranında konjestif gastropati saptanmıştır (176). Yapılan

Çalışmalarda literatürde konjestif gastropati oranı %30 ila %70 arasında bulunmuş (177). Bizim alışmamızda %39,2 oranında konjestif gastropati saptandı. Literatür ile benzerdi.

As ve arkadaşlarının 2017-2019 yılları arasında 187 hasta ile 3. Basamak bir hastanede kronik karaciğer hastalığı üzerinde yaptıkları çalışmada %57 oranında splenomegali saptanmıştır (178).

ABD' de Orlando ve arkadaşlarının 2011 yılında 910 hasta ile yaptığı çalışmada bu oran %50,1 bulunmuştur (179). Yaptığımız çalışmada splenomegali oranı %60,3 tü.

6. SONUÇ

Karaciğer sirozu çeşitli komplikasyonları olan önemli mortalite sebeplerinden biridir. Karaciğer sirozunun etiyojisinin bulunması, kompanse sirozdan dekompanse hale gelmesinin geciktirilmesi, gelişen komplikasyonların tedavisi önemlidir.

1. Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 2016-2021 yılları arasında başvuran karaciğer sirozu tanısı olan 792 hasta dahil edildi. Bu hastaların %8,5'i etyolojik değerlendirme sonrası çalışmadan çıkarıldı ve 725 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalarda karaciğer siroz etyolojisi değerlendirildiğinde; %36,8'inde kriptojenik, %29,2'sinde HBV, %10,9'unda otoimmün, %8,1'inde HCV, % 4,1'inde alkol olduğu kaydedildi.
2. Ülkemizde hala karaciğer sirozu etyolojisinde viral hepatitler en sık etken olarak görülmektedir. Viral hepatitler çalışmamızda en sık etken olarak bulunmuştur. Siroz insidansının azaltılmasında aşılamanın yaygınlaşması, erken antiviral tedavi, sıkı kontrol hala fazlası ile önem gerektirmektedir.
3. Çalışmamızda kriptojenik siroz oranı yüksek bulundu. Kriptojenik karaciğer sirozunun yüksek olması obezite ve DM'nin toplumdaki artışı, alkol kullanımının gizlenmesi, biyopsi yetersizliği ile ilişkilendirildi.
4. Hastaların % 54,2'si erkek, % 45,8'i kadın olarak bulundu. Literatür ile benzerdi.
5. Erkek hastalarda HBV ve alkol oranı fazla iken, kadınlarda HCV ve otoimmün oranı fazla idi.
6. Alkole bağlı siroz oranı batı ülkelerinde birinci sırada iken bizim yaptığımız bu çalışmada oran çok düşüktü (%4.1). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre değerlendirdiğimizde ülkemizin batısında alkole bağlı siroz oranı doğusuna göre daha fazla idi. Bizim çalışmamızda da alkole bağlı siroz oranı ülkemizin batısında yapılan çalışmalara göre daha az oranda bulundu.
7. Hastaların yaş ortalaması $63,96 \pm 13,10$ 'du. İleri yaş oranı genç yaşa göre fazlaydı.
8. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk başvuru anında %21,0'ında özofagus varisi saptanmazken, en fazla %24,7 ile evre 2 varis görüldü. Varis kanamalarının azaltılması ve önlenilmesi amacı ile primer profilaksinin uygulanması, endoskopi kontrollerinin yapılmasının önemli olduğu ve varis kanamasının mortal seyrettiği unutulmamalıdır.

9. Hastaların mortalitesinin tahmin edilmesi amacı ile yapılan CHİLD-PUGH skoru hastaların %40,1'inde CHİLD A, %35,5'inde CHİLD B, %15,3'ünde CHİLD C olduğu kaydedildi. Literatürle karşılaştırıldığında Child-Pugh skorlarına göre benzer sonuçlar bulundu.
10. Çalışmamızda Splenomegalinin hastaların %60,3 ünde olduğu belirlendi. Literatür ile benzerdi.

7. KAYNAKLAR

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar;371(9615):838–51.
2. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. Vol. 74, *American Family Physician*. 2006. p. 756–62.
3. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan 1;44(1):217–31.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380 (9859): 2095- 128.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593–608.
6. Hoyert DL XJ. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012; 61: 1-52.
7. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507–39.
8. Çavdar S: Karaciğer ve safra kesesi anatomisi,içinde: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ(eds) *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*,Ankara, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2007 ,s:295-301.
9. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151–71.
10. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749–61.
11. UYANIKOĞLU A. Siroz etiyolojisinde steatohepatitin yeri nedir? *Akad Gastroenteroloji Derg*. 2019 Apr 29;19(1):17–20.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan

- 1;67(1):328–57.
13. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):111–7.
 14. Anthony PP, Ishak KG NN. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendation on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology*. 1977;31:395.
 15. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of Human Cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Nov 1;124(11):1599–607.
 16. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis*. 2005 Oct;10(5):927–39.
 17. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611-1625.e12.
 18. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet (London, England)*. 2019 Oct 19;394(10207):1451–66.
 19. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):832–42.
 20. Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 May;25(3):223–9.
 21. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol*. 2013 Oct;3(4):1473–92.
 22. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15;100(12):759–70.
 23. Dirchwolf M. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol*. 2015 Aug 8;7(16):1974–81.
 24. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. *StatPearls*. 2023 Jan.

25. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol*. 2003 May 1;98(5):1167–74.
26. Sherlock S, Dooley J (James S. Diseases of the Liver and Biliary System: S Sherlock, J Dooley. London: Blackwell, 2002, £85.00, colour, pp 706. ISBN 0-6320-5582- 0. *Gut*. 2003;52(4):615.
27. Zhou C, Hou C, Cheng D, Tang W, Lv W. Predictive accuracy comparison of meld and child-turcotte-pugh scores for survival in patients underwent TIPS placement: A systematic meta-analytic review. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug 30;8(8):13464–72.
28. Dolar E. Karaciğer Sirozu, içinde:Memik F. Dolar E.(eds) Klinik Gastroenteroloji ,Ankara,Nobel-Güneş Tıp Kitapevleri ,2005; s:626-655.
29. Dolar M.E. Karaciğer sirozu. *Klin Karaciğer Hast*. 2002;343–61.
30. Spider Angioma Condition, Treatments and Pictures for Adults - Skinsight [Internet]. [cited 2023 Aug 3]. Available from: <https://skinsight.com/skin-conditions/spider-angioma/>
31. Kufi S, Ergun T, Deri AH, Kliniçi H, Üniversitesi M, Fakültesi T, et al. Derleme Review Palmar Eritem Palmar Erythema.
32. Şahan SSK Samsun Bölge Hastanesi C, Hastalıkları Kliniği İ. Yazarın cevabı. 2005;4(1):68–9.
33. Çapkın S, Kaleli T. Dupuytren Kontraktürü: Parsiyel Fasiektomi Uygulanan 32 Hastanın Retrospektif Analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2019 Aug 1;45(2):119–23.
34. Barutca SA, Kutlu N, Üşçetin İ, Egemen O, Aksan T. Jinekomastiye Yaklaşım ve Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi. *J Pediatr*. 2011;27(1):36–43.
35. Knoop KJ, Stack LB, Storrow AB, Thurman R. eds. *Acil Tıp Atlası, 5e* . McGraw Hill; 2021.
36. Garbar V, Newton BW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Falciform Ligament. *StatPearls*. 2023 Jan.
37. Masoodi I, Farooq O, Singh R, Ahmad N, Bhat M, Wani A. Courveilhier baumgarten

- syndrome: a rare syndrome revisited. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2009 Jan;3(1):97–9.
38. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:43–55.
 39. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184(1):173–87.
 40. Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. *Am J Surg*. 1982;144(6):700–3.
 41. Lingas EC. Hematological Abnormalities in Cirrhosis: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 May;15(5):e39239.
 42. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV, et al. Updating Prognosis and Therapeutic Effect Evaluation in Cirrhosis with Cox's Multiple Regression Model for Time-Dependent Variables. *Scand J Gastroenterol*. 1986 Jan 8;21(2):163–74.
 43. Barouki R, Chobert M-N, Finidori J, Aggerbeck M, Nalpas B, Hanoune J. Ethanol Effects in a Rat Hepatoma Cell Line: Induction of γ -Glutamyltransferase. *Hepatology*. 2007 Sep 21;3(3):323–9.
 44. Goldberg DM. Structural, Functional, and Clinical Aspects of γ -Glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 1980 Jan 27;12(1):1–58.
 45. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of The Model for End-Stage Liver Disease (Meld) Scale To Hepatic Encephalopathy, As Defined by Electroencephalography and Neuropsychometric Testing, and Ascites. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1395–9.
 46. WANTZ GE, PAYNE MA. Experience with portacaval shunt for portal hypertension. *N Engl J Med*. 1961 Oct 12;265:721–8.
 47. Turcotte JG, Lambert MJ. Variceal hemorrhage, hepatic cirrhosis, and portacaval shunts. *Surgery*. 1973 Jun 1;73(6):810–7.
 48. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med*. 1990 Jul;76(279):675–88.
 49. Williams R. Sherlock's disease of the liver and biliary systems. *Clin Med (Northfield*

- II). 2011 Oct;11(5):506.
50. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989;172(2):389–92.
 51. Sandford NL, Walsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology*. 1985;89(1):186–91.
 52. McLaren MI, Fleming JS, Walmsley BH, Ackery DM, Taylor I, Karran SJ. Dynamic liver scanning in cirrhosis. *Br J Surg*. 1985;72(5):394–6.
 53. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D’Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*. 1997 Dec;27(6):979–85.
 54. Nolte W RG. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company*, 1999: 549-58.
 55. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, De Ledinghen V, De Muret A, et al. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;21(1):28–38.
 56. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, Marelli L, Quaglia A, Patch D, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2006 May;125(5):710–21.
 57. Castera L. Assessing liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;2(4):541–52.
 58. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellekjær L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol*. 2003 Jan;56(1):88–93.
 59. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.
 60. Chen Y-I, Ghali P. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices in Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2012;2012:1–6.

61. García-Pagán JC, Reverter E, Abraldes J, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):46–54.
62. Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer Sirozu. İçinde: Ökten A, (editör). *Gastroenterohepatoloji.* 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 449-50.
63. 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 (Baltimore).* 2016 Mar 4;95(8).
64. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–9.
65. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797–805.
66. Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. *Clin Liver Dis.* 2011 Nov;15(4):685–98.
67. Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int.* 2006 Sep;26(7):834–9.
68. Flamm SL. Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. Vol. 356, *American Journal of the Medical Sciences.* Elsevier B.V.; 2018. p. 296–303.
69. Sundaram V, Manne V, Abdullah AMS. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: Recommendations from two United States centers. Vol. 20, *Saudi Journal of Gastroenterology.* Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2014. p. 279–87.
70. Korthuis RJ, Kinden DA, Brimer GE, Slattery KA, Stogsdill P, Granger DN. Intestinal capillary filtration in acute and chronic portal hypertension. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1988;254(3).
71. Henriksen JH, Lassen NA, Parving HH, Winkler K. Filtration as the main transport mechanism of protein exchange between plasma and the peritoneal cavity in hepatic cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980;40(6):503–13.
72. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update.

- Hepatology. 2009 Jun;49(6):2087–107.
73. Agustí AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;10(2):251–7.
 74. Dündar İ İS. Geçmişten günümüze Viral Hepatitler,içinde : Tabak F, Balık İ, Tekeli E.(eds). *Viral Hepatit .İstanbul ,Viral hepatitle savaşım derneği 2005. Geçmişten günümüze Viral Hepatitler,içinde. 2005;:10-20.*
 75. Keil-Ríos D, Terrazas-Solís H, González-Garay A, Sánchez-Ávila JF, García-Juárez I. Pocket ultrasound device as a complement to physical examination for ascites evaluation and guided paracentesis. *Intern Emerg Med.* 2016 Apr 1;11(3):461–6.
 76. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33(1):41–8.
 77. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 1;117(3):215–20.
 78. Mauer K, Manzione NC. Usefulness of serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites - Another look. *Dig Dis Sci.* 1988 Oct;33(10):1208–12.
 79. Runyon BA. Cardiac Ascites. *J Clin Gastroenterol.* 1988 Aug;10(4):410–2.
 80. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Oct;94(10):2972–6.
 81. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology.* 2003 Apr 1;37(4):897–901.
 82. Will V, Rodrigues SG, Berzigotti A. Current treatment options of refractory ascites in liver cirrhosis – A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2022 Aug;54(8):1007–14.
 83. Velkey B, Vitális E, Vitális Z. Spontán bakteriális peritonitis. *Orv Hetil.* 2017

- Jan;158(2):50–7.
84. Schiano TD BHF, SL, McQuaid KR GJ. In: (eds) 2nd edition, New York: McGraw Hill company. Complicat chronic liver Dis Curr diagnosis Treat Gastroenterol. 2003;639–63.
 85. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1551–61.
 86. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007 Jan;21(1):77–93.
 87. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: Encephalopathy Part II. Vol. 28, *Journal of Clinical Neurophysiology*. *J Clin Neurophysiol*; 2011. p. 233–51.
 88. Tallis S. Hepatic encephalopathy. In: *Chronic Liver Disease: From Molecular Biology to Therapy*. *Gastroenterol Rep (Oxf)*; 2016. p. 257–74.
 89. Erbay MF. Hepatik Ensefalopati. *Türk Radyoloji Semin*. 2023;11(1):1–6.
 90. Sherlock S DJ. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. in: *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Scientific Publications, London. 1993;357–69.
 91. Eroglu Y, Byrne WJ. Hepatic Encephalopathy. Vol. 27, *Emergency Medicine Clinics of North America*. *Emerg Med Clin North Am*; 2009. p. 401–14.
 92. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep*. 2017 May;5(2):138–47.
 93. Dişibeyaz S. Hepatik ensefalopati. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6 (1): 9-19.
 94. Yılmaz E, Dinçel N, Kaplan Bulut İ, Mir S. Review / Derleme Hepatorenal Sendrom (HRS) Hepatorenal Syndrome. *Çağdaş Tıp Derg*. 2014;4(2):106–13.
 95. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 5;14(5):774–81.
 96. Mancini E. [Hepatorenal syndrome]. *G Ital Nefrol*. 2012;29(5):563–78.
 97. Cárdenas A. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001 Oct;34(4):671–6.

98. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci.* 2007 Mar;52(3):742–8.
99. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology.* 1996 Jan;23(1):164–76.
100. Özyardımcı Ersoy C. Diabetes mellitus tedavisinde amaçlar. *Uludağ iç hastalıkları kitabı.* 2022. 778–784 p.
101. Prediction of the First Variceal Hemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Esophageal Varices. *N Engl J Med.* 1988 Oct 13;319(15):983–9.
102. Ghanem L, Sahn BA, Mamula P. Colonic bleeding. In: *Pediatric Gastroenterology: A Color Handbook.* StatPearls Publishing; 2014. p. 465–82.
103. D’Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1611–24.
104. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014;146(2).
105. Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, Deng Y, Fallon MB, Sigal S, et al. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(5):446–53.
106. Fateen W, Rangunath K, White J, Khanna A, Coletta M, Samuel S, et al. Validation of the AASLD recommendations for classification of oesophageal varices in clinical practice. *Liver Int.* 2020 Apr;40(4):905–12.
107. Chuansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, Teeraratkul S, Hongeng S, Hathirat P. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. In: *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* Blood Coagul Fibrinolysis; 2000.
108. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Feb 1;38(2):193–200.

109. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, Rigau J, Rodés J. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and haemodynamic correlations in 100 patients. *J Hepatol.* 1985;1(2):125–39.
110. Burroughs AK. Octreotide in variceal bleeding. *Gut.* 1994;35(3 SUPPL.):S23.
111. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Reports.* 2022 Sep;4(9):100527.
112. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019 Feb;70(2):284–93.
113. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2021 Jan;73(1):204–18.
114. Balogh J, Iii DV, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016 Oct;Volume 3:41–53.
115. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Mar 1;34(2):153–9.
116. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology.* 2021 Feb;73(2):713–25.
117. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2005;7(1):26–34.
118. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, Owen DH, Ly M, Lowery MA, et al. Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jan;16(1):50–8.
119. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, Lai C-R, Li C-P, Chang F-Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(47):1315–9.
120. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018 Apr 27;25(4):845–7.

121. Yao F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394–403.
122. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–700.
123. LUCA A. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites*1. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1):30–3.
124. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Augustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017 Apr 6;65(4):1293–305.
125. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 May 13;6(3):124–37.
126. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014 Mar;59(3):1144–65.
127. Taşkıran E. Liver transplantation: indications, contraindications, rejection and long-term follow-up. *Istanbul Bilim Univ Florence Nightingale Transplant J*. 2016;1(2):59–66.
128. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar;5(3):245–66.
129. Xu JH, Fan YN, Ji TT, Liang RY, Yu YY. [Clinical characteristics of 500 hospitalized patients with liver cirrhosis: a retrospective analysis from a tertiary hospital in Beijing]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2022 May 20;30(5):541–5.
130. Sajja KC, Mohan DP, Rockey DC. Age and ethnicity in cirrhosis. *J Investig Med*. 2014 Oct;62(7):920–6.
131. Çelik F, Tekin F, Ünal NG, Özütemiz Ö. Karaciğer sirozlu 225 hastanın retrospektif irdelenmesi: Tek merkez deneyimi. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 2017 Sep 29;1–7.

132. Koşar K, Duran C, Fişekçi Oktar S. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Safra Kesesi Taşı Sıklığı. *Ege Tıp Bilim Derg.* 2019;2(3):97–100.
133. Jang WY, Chung WJ, Jang BK, Hwang JS, Lee HJ, Hwang MJ, et al. Changes in Characteristics of Patients with Liver Cirrhosis Visiting a Tertiary Hospital over 15 Years: a Retrospective Multi-Center Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020 Jul 27;35(29):e233.
134. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):593–608.
135. Goldberg D, Zarnegarnia Y. Prediction of long-term survival among patients with cirrhosis using time-varying models. *Hepatol Commun.* 2023 Jun;7(6).
136. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, et al. [Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 Sep;139(36):1758–62.
137. Giard J-M, Terrault NA. Women with Cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):345–58.
138. Nayak NC, Vasdev N, Saigal S, Soin AS. End-stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program. *Hum Pathol.* 2010 Mar;41(3):425–30.
139. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England).* 2016 Sep 10;388(10049):1081–8.
140. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245–66.
141. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014 Sep 18;12:145.
142. Merican I, Guan R, Amarapuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, et al.

- Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Dec;15(12):1356–61.
143. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112–25.
 144. Başıyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, Kefeli A, Yeniova AÖ, Uzman M, et al. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Med J / Dicle Tip Derg*. 2015 Dec 1;42(4).
 145. Topdağı Ö. Karaciğer sirozu hastalarında hastalığın etiyolojisi ve komplikasyonlarının sıklığı , Erzurum, 2022.
 146. Yoon JH, Jun CH, Kim JH, Yoon EL, Kim BS, Song JE, et al. Changing Trends in Liver Cirrhosis Etiology and Severity in Korea: the Increasing Impact of Alcohol. *J Korean Med Sci*. 2021;36(21).
 147. Xiao S, Xie W, Zhang Y, Lei L, Pan Y. Changing epidemiology of cirrhosis from 2010 to 2019: results from the Global Burden Disease study 2019. *Ann Med*. 2023 Dec 12;55(2).
 148. Vaz J, Eriksson B, Strömberg U, Buchebner D, Midlöv P. Incidence, aetiology and related comorbidities of cirrhosis: a Swedish population-based cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2020 Dec 3;20(1):84.
 149. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):718–35.
 150. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, Nishikawa H, Hige S, Takikawa Y, et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2020 Mar;55(3):353–62.
 151. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Sep;49(8):690–6.
 152. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, Kaymakoglu S, Ulaşoğlu C, Boztaş G, et al. Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi (1052 Vakanın Analizi). *Türkiye Klin J Gastroenterohepatol*. 1995;6(1):45–8.

153. Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y. Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2198–202.
154. Seçkin Y. 2010-2016 Yılları Arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine Başvuran Karaciğer Sirozlu Hastaların Epidemiyolojik, Laboratuvar ve Klinik Verilerinin Araştırılması, İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları anabilim dalı, Malatya, 2017.
155. Beyazıt Y. Karaciğer Sirozlu Hastaların Etiyolojik, Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çanakkale, 2022.
156. Wester A, Shang Y, Stål P, Hagström H. Time trends in mortality and life expectancy in 22,658 patients hospitalized with alcohol-associated cirrhosis: A nationwide cohort study. *Hepatol Commun*. 2023 Oct;7(10).
157. Obesity and overweight. No Title. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
158. Ural D. Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: Obesity Data. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol*. 2018
159. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1090-1099.e1.
160. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547–55.
161. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z, et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. *Dig Dis*. 2021;39(4):358–65.
162. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging

- identity and importance. *J Hepatol.* 1998 Sep;29(3):495–501.
163. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Patients with liver cirrhosis show worse survival if decompensation occurs later during course of disease than at diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Apr 3;53(4):475–81.
 164. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Aug;21(8):895–901.
 165. Ural O. Geçmişten günümüze pandemiler. *Türk Klimik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hast Derneği.* 2022;13–6.
 166. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat [Internet].* 2014 May;21 Suppl 1:34–59.
 167. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klimik Derg.* 2009;22(2):38–43.
 168. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut.* 2021 Oct;70(10):1989–2003.
 169. Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: An Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;25(5):858–63.
 170. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls.* 2023.
 171. Roccarina D, Best LM, Freeman SC, Roberts D, Cooper NJ, Sutton AJ, et al. Primary prevention of variceal bleeding in people with oesophageal varices due to liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2021 Apr 6;4(4):CD013121.
 172. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Apr;26(2):83–127.
 173. Konduk B, Şirin F, Gülşen M. Sirozlu Hastalarda Özofagus Varisini Predikte Eden Non-İnvazif, Basit ve Yeni Bir Belirteç; Trombosit Sayısı/Dalak Volümü Oranı.

Bozok Tıp Derg. 2019 Sep 1.

174. Prihatini J, Lesmana LA, Manan C, Gani RA. Detection of esophageal varices in liver cirrhosis using non-invasive parameters. *Acta Med Indones.* 2005;37(3):126–31.
175. Bor S. 169 Karaciğer Sirozu Olgusunda Konjestif Gastropatinin Değerlendirilmesi (Retrospektif çalışma). 2015;(January).
176. Nishino K, Kawanaka M, Manabe N, Suehiro M, Kawamoto H, Haruma K. Portal Hypertensive Gastropathy in Liver Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Risk Factors. *Intern Med.* 2022;61(5):605–13.
177. Siciliano M, Rossi L. [Congestive gastropathy in liver cirrhosis]. *Minerva Med.* 1993;84(7–8):403–8.
178. As N, Lakshmanan S, Senthil N, R V. Correlation of Liver Elastography as a Predictor of Esophageal Varices and Its Comparison With Ultrasound Abdomen and Liver Function Tests in Patients With Chronic Liver Disease. *Cureus.* 2023 Jul;15(7):e41652.
179. Orlando R, Lirussi F, Basso SMM, Lumachi F. Splenomegaly as risk factor of liver cirrhosis. A retrospective cohort study of 2,525 patients who underwent laparoscopy. *In Vivo.* 2011;25(6):1009–12.