

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ALKOLLE İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIĞINDA BAZAL ÖZELLİKLER
VE YAŞAM SÜRESİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SİNAN SAHİLLİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ULUS SALİH AKARCA

İZMİR

2024

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ALKOLLE İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIĞINDA BAZAL ÖZELLİKLER
VE YAŞAM SÜRESİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SİNAN SAHİLLİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ULUS SALİH AKARCA

İZMİR

2024

ÖN SÖZ

Öncelikle bugün bu mesleği özgürce yapabilmemizi sağlayan, ilkeleriyle ve bilime olan aşkıyla yolumuza ışık tutan Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü sevgi, saygı, özlem ve minnetle anıyorum.

Asistanlık döneminin başından itibaren bizlere her türlü desteği sağlamaya çalışan, hoşgörüsüyle huzurlu bir çalışma ortamı yaratan eski anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Selahattin Fehmi Akçiçek'e ve anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Erdem Göker'e;

Tecrübesi, bilgisi ve öğretmenliğiyle gerek asistanlık eğitiminde gerekse tez sürecinde sabırla ve özveriyle desteklerini esirgemeyen hem kişiliği hem hekimliğiyle her zaman örnek almak isteyeceğim, çok saygı duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ulus Salih Akarca'ya;

İç hastalıkları kliniğimizdeki çok değerli öğretim üyelerine;

Bugünkü başarımda ve olduğum insan haline gelmemde en büyük paya sahip olan, desteklerini her zaman dağ gibi arkamda hissettiğim, şefkatleriyle tüm stresimi yumuşatan, hekimlik mesleğinin kutsallığının ve öneminin bilincinde olan canım babam Halil Sahillioğlu, annem Mediha Sahillioğlu ve kardeşim Onur Sahillioğlu'na;

Hem asistanlık eğitimi hem tez sürecinde her zaman desteğini hissettiğim Cansu Tol ve Elo'ya;

Tezimin yazım aşamasında teknik destek sağlayan arkadaşım Dr. Beyzanur Benlioğlu'na;

Her birine ailemi emanet edecek kadar hekimliklerine güvendiğim, zorlu asistanlık sürecini huzurla geçirmemi sağlayan, her zaman karşılıklı saygı ve uyum içinde çalışabildiğim, Dr. Fatma Gezek İncelik, Dr. Ece Eylül Eron Sünbül, Dr. Özge Ucuz, Dr. Merve Aydın, Dr. Binnaz Akıncı, Dr. Sabay Emek Akbaş, Dr. Tacettin Ege Akgün, Dr. Derya Özarslan ve Dr. Aykut Şaşmaz'a sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak şiddet nedenli hayatını kaybeden tüm meslektaşlarımı saygı ve sevgiyle anıyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Alkol Kullanımı ve Alkol Kullanım Bozukluğu	3
2.2 Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalıklarının Tanımı	5
2.3 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	7
2.4 Alkole Bağlı Karaciğer Hasarının Patofizyolojisi	9
2.5 Klinik Özellikler ve Belirtiler.....	11
2.6 Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığının Tanısı.....	12
2.7 Prognostik Belirteçler ve Prognoz.....	15
2.8 Önleme ve Halk Sağlığı Stratejileri.....	16
3. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Çalışmanın amaçları	18
3.2 Hastaların seçimi	18
3.3 Çalışmaya dahil edilme kriterleri	18
3.4 Çalışmadan dışlama kriterleri.....	19
3.5 Çalışmanın işleyişi.....	19
3.6 Çalışmanın istatistiği	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	47

ÖZET

AMAÇ: Alkol kullanımı dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir. Hastalığın prognozu alkol kullanım miktarı ve süresiyle yakın ilişki gösterir. Bunun dışında cinsiyet, genetik, beslenme durumu, obezite, karaciğer enzimlerinin yüksekliği, eşlik eden enfeksiyon varlığı ve sistemik diğer hastalıklar alkolle ilişkili karaciğer hastalığının prognozunu belirler. Bu çalışmada alkolle ilişkili karaciğer hastalığı olan bireylerde, hastaların demografik özellikleri, hastalık komplikasyonları, biyokimyasal parametreleri ve yaşam süreleri ile ilişki gösteren faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Polikliniği hasta veri tabanında kayıtlı, 1996 ve 2024 yılları arasında takip edilen, alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (AİKH) tanılı 716 hasta değerlendirilmiş ve elektronik hasta dosyası kullanılarak hastaların demografik verileri, karakteristik özellikleri, hastalık komplikasyonları ve hastaların ilk gelişindeki kan değerleri, takiplerinin üçüncü yıl ve beşinci yılındaki kan değerleri kaydedilmiştir. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 312 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ölüm bilgileri ve tarihleri kaydedilerek Kaplan Meier analizi ile hastaların yaşam süreleri, Cox regresyon analizi ile de yaşam süreleri ile ilişkili faktörler hesaplanmıştır.

BULGULAR: AİKH tanılı 312 hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 54 ± 10 yıl olarak izlenmiştir. Hastaların 14'ü (%4.5) kadın, 298'i (%95.5) erkekti. AİKH tanısı ile izlenen hastaların 15'i (%4.8) alkolik hepatit (AH), 265'i (%84.9) alkole bağlı siroz (AS), 32'si (%10.3) alkole bağlı karaciğer yağlanması (AY) tanısı ile izlenmekteydi. Tüm hastaların tanıdan sonra 250'sinde (%80.1) hastane yatış ihtiyacı, 217'sinde (%69) psikiyatri başvuru ihtiyacı gelişti. Hastaların 98'inde (%31.4) diyabetes melitus, 42'sinde koroner arter hastalığı (KAH) (%13.5), 74'ünde (%23.7) hipertansiyon (HT), 16'sında (%5.1) kronik böbrek hastalığı (KBH), 18'inde (%5.1) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı vardı. Tüm hasta grubunun 218'inde (%69) asit, 159'unda (%51) hepatik ensefalopati (HES), 51'inde (%16.3) sekonder bakteriyel peritonit (SBP), 89'unda (%28.5) özofagus varis kanaması (ÖVK) gelişti. Tanı anında 30 hastanın Child-Pugh skoru C (%9.6) idi. Takipte 40 (%12.8) hastada hepatoselüler karsinom (HCC) gelişti. Tanıdan sonra 27 (%8.7) hastaya karaciğer nakli yapıldı. Takipte 197 (%63.1) hastanın dekompanseasyon nedeniyle nakil ihtiyacı geliştiği veya öldüğü görüldü. AH için ortalama sağkalım süresi 1.3 yıl, ortanca sağkalım 1.2 yıl olarak bulunmuştur. AS için ortalama sağkalım süresi 6.5 yıl, ortanca sağkalım süresi ise 5.5 yıldır. AY için ortalama sağkalım süresi 18.7 yıldır. Tüm AİKH grubu için ortalama sağkalım süresi 7.8 yıl, ortanca sağkalım süresi ise

6.3 yıl olarak hesaplanmıştır. AS hastalarının 2 yıllık sağkalım oranı %82.6, 5 yıllık sağkalım oranı %53.7, 10 yıllık sağkalım oranı ise %22.5'dir. Yaş, assit varlığı, ÖVK öyküsü, alkalen fosfataz düzeyi, kreatinin düzeyi, Child-Pugh skoru çok değişkenli analizlerde yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetes mellitus varlığının HCC gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

SONUÇ: Bu ve önceki birçok çalışmaya göre AİKH mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Çalışmamızda AİKH'da yaş, alkalen fosfataz düzeyi, kreatinin düzeyi, assit varlığı, ÖVK öyküsü ve Child-Pugh skoru kötü prognozun bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda bu parametrelere bakılarak sağkalımı öngören bir formül geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı, alkole bağlı karaciğer yağlanması, alkolik hepatit, alkole bağlı siroz



ABSTRACT

OBJECTIVE: Alcohol consumption is one of the most common causes of chronic liver disease worldwide. The prognosis of the disease closely correlates with the amount and duration of alcohol use. Additionally, factors such as gender, genetics, nutritional status, obesity, elevated liver enzymes, presence of concurrent infections, and other systemic diseases influence the prognosis of alcohol-related liver disease. This study aims to identify factors associated with demographic characteristics, disease complications, biochemical parameters, and survival in individuals with alcohol-related liver disease.

METHODS: A total of 716 patients diagnosed with alcohol-related liver disease (ARLD) and followed between 1996 and 2024 at the Department of Internal Medicine, Hepatology Clinic, Ege University Faculty of Medicine, were evaluated. Using electronic medical records, demographic data, disease characteristics, complications, and biochemical values at the initial presentation, as well as laboratory results at the third and fifth years of follow-up, were recorded. After applying exclusion criteria, 312 patients were included in the study. Patients' survival times were analyzed using Kaplan-Meier analysis, and factors associated with survival were assessed using Cox regression analysis.

RESULTS: The mean age of the 312 patients included in the study at the time of diagnosis was 54 ± 10 years. Of these patients, 14 (4.5%) were female and 298 (95.5%) were male. Among the patients with ARLD, 15 (4.8%) were diagnosed with alcoholic hepatitis (AH), 265 (84.9%) with alcoholic cirrhosis (AC), and 32 (10.3%) with alcoholic liver steatosis (AS). During the follow-up period, 250 patients (80.1%) required hospitalization, and 217 (69%) required psychiatric consultations. At the time of diagnosis, 98 patients (31.4%) had diabetes mellitus, 42 (13.5%) had coronary artery disease (CAD), 74 (23.7%) had hypertension (HT), 16 (5.1%) had chronic kidney disease (CKD), and 18 (5.1%) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Among all patients, 218 (69%) developed ascites, 159 (51%) developed hepatic encephalopathy (HE), 51 (16.3%) developed secondary bacterial peritonitis (SBP), and 89 (28.5%) experienced esophageal variceal bleeding (EVB). At the time of diagnosis, 30 patients had a Child-Pugh score of C (9.6%). During follow-up, 40 patients (12.8%) developed hepatocellular carcinoma (HCC), and 27 (8.7%) underwent liver transplantation. A total of 197 patients (63.1%) either developed the need for transplantation or died due to decompensation. The mean survival time for AH was 1.3 years, for AC it was 6.5 years, and for AS it was 18.7 years. The overall mean survival time for all ARLD patients was 7.8 years.

CONCLUSION: ARLD is associated with high mortality and morbidity rates. In our study, age, alkaline phosphatase level, creatinine level, presence of ascites, history of esophageal variceal bleeding, and Child-Pugh score were identified as independent predictors of poor prognosis. Additionally, a formula predicting survival was developed based on these parameters.

Keywords: Alcohol-related liver disease, alcoholic liver steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Alkollü içeceklerin alkol oranları ve cinsiyete göre riskli tüketim değerleri.....	4
Tablo 2. Alkol kullanım bozukluğu DSM-V kriterleri.....	5
Tablo 3. AİKH'nin klinik yelpazesi ve tanımları	7
Tablo 4. Alkolle ilişkili Karaciğer Hastalığı Riskini Etkileyen Faktörler.....	9
Tablo 5. AİKH'nin çeşitli aşamalarında bağışıklık hücrelerindeki değişiklikler	12
Tablo 6. Hastaların bazal karakteristikleri – sürekli değişkenler	21
Tablo 7. Hastaların bazal karakteristikleri – kategorik değişkenler.....	23
Tablo 8. Siroz hastalarında cinsiyete göre değişkenlerdeki farklılıklar	24
Tablo 9. Siroz hastalarında laboratuvar parametrelerinin yıllar içindeki değişimi	26
Tablo 10. HCC gelişimiyle ilişkili parametreler	27
Tablo 11. Farklı tanıların ortalama ve ortanca yaşam süreleri	29
Tablo 12. Siroz hastalarında yaşam süresiyle ilişki gösteren bazal değerler	31
Tablo 13. Değişkenlere göre oluşturulan formülün katsayı ve sabitleri	31
Tablo 14. Yaşam süresi ile ilişkili parametrelerin ROC analizi ile hesaplanan sınır değerlerine göre ortalama ve ortanca yaşam süreleri	32
Tablo 15. Child- Pugh A, B ve C olan hastaların ortalama yaşam süresi	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Alkolle ilişkili karaciğer hastalığının seyri	6
Şekil 2. Etanol metabolizması	10
Şekil 3. AİKH'nin Seyri Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalıklarının Tanısı ve Tedavisi .	15
Şekil 4. Siroz hastalarında FIB-4 skoru, kreatin düzeyi, albümin düzeyi ve MELD skorunun yıllar içindeki değişimi	27
Şekil 5. Tüm AİKH Hastalarının ortanca yaşam süresi.....	28
Şekil 6. AİKH tanılı hastalarda hasta gruplarına göre sağkalım oranları	29
Şekil 7. Siroz hastalarının kümülatif sağkalımı.....	30
Şekil 8. Geliştirilen formüle göre hesaplanan prognostik indeksin 5 yıllık yaşam süresini ön görme değeri	32
Şekil 9. Hastaların bazal özelliklerine göre bağımsız olarak yaşam süresiyle ilişki gösteren parametreler	33
Şekil 10. Child- Pugh A, B ve C olan hastaların sağkalım oranları	34

KISALTMALAR LİSTESİ

EÜTF: Ege Üniversite Tıp Fakültesi
AİKH: Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı
AH: Alkolik Hepatit
AS: Alkole bağlı karaciğer sirozu
AY: Alkole bağlı karaciğer yağlanması
KAH: Koroner arter hastalığı
HT: Hipertansiyon
KBH: Kronik böbrek hastalığı
KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
HES: Hepatik ensefalopati
SBP: Sekonder bakteriyel peritonit
ÖVK: Özofagus varis kanaması
HCC: Hepatoselüler karsinom
ARLD: Alcohol related liver disease
AC: Alcoholic cirrhosis
AS: Alcoholic liver steatosis
CAD: coronary artery disease
HT: hypertension
CKD: Chronic kidney disease
COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
HE: Hepatic encephalopathy
EVB: Esophageal variceal bleeding
AKB: Alkol kullanım bozukluğu
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
INR: International Normalized Ratio
HIV: Human Immunodeficiency Virus
ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama glutamil transferaz

MELD: Model for end stage liver disease

MELD-Na: Model for end stage liver disease-sodium

FIB-4: Fibrosis index based-4

ADH: Alkol dehidrojenaz

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

ALDH: Asetaldehit dehidrojenaz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı

CYP: Sitokrom

OR: Oksijen radikalleri

PHÖ: Proglanmış hücre ölümü

LPS: Lipopolisakkarit

TLR: Toll benzeri reseptör

PAMP: Patojen ilişkili moleküler patern

DAMP: Hasarla ilişkili moleküler patern

TNF-A: Tümör nekrozis faktör

IL 1-B: İnterlökin 1-B

IL1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

IL-17A: İnterlökin 17A

COX-2: Siklooksijenaz 2

SREB: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein

MCP-1: Kemoatraktan protein 1

HYH: Hepatik yıldız hücresi

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

KYT: Karbonhidrattan yoksun transferrin

FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

BK: Beyaz küre

HB: Hemoglobin

AKŞ: Açlık kan şekeri

NÜS: Normalin üst sınırı

Na: Sodyum

CI: Confidence interval

OR: Odds ratio

SE: Standard error

T.bilirubin: Total bilirubin



1. GİRİŞ

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) dünya genelinde en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır (1). Alkol, yaralanma ve 200'den fazla hastalığa neden olabilmektedir. AKB olan bireylerde başlıca alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (AİKH), pankreatit, periferik nöropati, kardiyomiyopati ve malinite riski artmıştır. Alkol tüketimine bağlı olarak meydana gelen ölümler en çok kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmakta olup bunu yaralanmalar, gastrointestinal hastalıklar (genellikle karaciğer sirozu) ve kanserler izlemektedir (2,3).

AİKH dünya çapında kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden biridir. AİKH karaciğer yağlanması, steatohepatit, siroz ve komplikasyonlarını içeren geniş bir klinik yelpazeye sahiptir (3). Alkolle ilişkili karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Alkol siroz için en önemli risk faktörü olmasına rağmen, aşırı alkol tüketenlerin hepsinde hastalık ortaya çıkmaz. Ağır alkol kullanımı olan hastaların %90-95'inde alkole bağlı karaciğer yağlanması, %20-40'ında steatohepatit ve %8- 20'sinde siroz gelişir (4).

AİKH'nin klinik belirtileri hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı gelişen kişilerde semptom ve bulgular çoğunlukla hastalık ilerledikten sonra ortaya çıkar. Alkole bağlı karaciğer yağlanması olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Siroz gelişen hastalar hastalığın erken evresinde asemptomatik olabilirler. Hastalığın ilerleyen evrelerinde genellikle halsizlik, sarılık, periferik ödem, asit birikimi, HES, hematemez, melena gibi gastrointestinal kanama semptomları ile başvururlar (5,6).

AİKH'de hastalığın prognozuna etki eden birçok faktör bulunmaktadır (7). Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri eşik değerin üzerinde alkol tüketimidir (8). Alkol tüketimi dışında demografik, klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular AİKH tanısı alan hastalar için prognostik bilgi verebilir. Alkol kullanım miktarı, yaş, tütün kullanımı, aspartat aminotransferaz (AST) ile alanin aminotransferaz (ALT) oranı, (AST/ALT oranı), Child-Pugh skoru, bilirubin, albumin, INR, kreatinin düzeyi, hepatik ensefalopati, asit varlığı, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit (SBP), malnütrisyon gibi faktörler AİKH hastalarında prognozu öngörmek için kullanılabilir (9,10). Çok sayıda çalışmada asit, peritonit, hepatik ensefalopati, varis kanaması ve hepatorenal sendromun, AİKH'nin morbiditesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (11).

Daha iyi bir risk sınıflandırması yapmak klinik yaklaşımı yönetmek ve yaşam beklentisini artırmak için gereklidir. Bu bağlamda AİKH'de demografik özelliklerin, biyobelirteçlerin ve skorlamaların beklenen yaşam süresi üzerindeki belirleyici rolünü inceleyerek değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alkol Kullanımı ve Alkol Kullanım Bozukluğu

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) dünya genelinde en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasında olup aşırı alkol kullanımı ve alkol alımı üzerindeki kontrolün kaybıyla karakterize bir tablodur. Alkol sıklıkla diğer psikoaktif maddeler ve tütün ürünleriyle birlikte tüketilir. Alkol ile tütün bağımlılığı arasında güçlü bir ilişki vardır. 2010 yılından bu yana alkole bağlı ölüm ve hastalık oranlarında bir miktar azalma görülmesine rağmen, dünya genelinde kişi başına düşen toplam alkol tüketiminde azalma kaydedilmemiştir ve alkolün neden olduğu küresel hastalık yükü kabul edilemez derecede yüksektir. Önlem alınmaz ise önümüzdeki 10 yıl içinde dünya genelinde kişi başına düşen toplam alkol tüketim miktarının artacağı öngörülmektedir. AKB özellikle üst-orta ve yüksek gelirli ülkeleri daha fazla etkilemektedir. Esas olarak karaciğer sirozu veya yaralanma gibi nedenlere bağlı olarak yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olur. AKB dünya genelinde erkeklerin %8.6'sını, kadınların %1.7'sini etkilemektedir (1,2).

Alkol, yaralanma ve 200'den fazla hastalığa neden olabilmektedir. AKB olan bireylerde başlıca alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (AİKH), pankreatit, periferik nöropati, kardiyomiyopati ve malinite riski artmıştır. Alkol tüketimine bağlı olarak meydana gelen ölümler en çok kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmakta, bunu yaralanmalar, gastrointestinal hastalıklar (genellikle karaciğer sirozu) ve kanserler izlemektedir (2).

Alkolü kötüye kullanan bazı hastalarda karaciğerin alınan alkolün çoğunu metabolize etmesi sonucu oluşan toksik metabolik ürünlere ve bu metabolik ürünlerin karaciğerin oksidasyon-redüksiyon kapasitesini değiştirmesine bağlı olarak karaciğer hastalığı gelişir. Alkol ilk olarak karaciğerde metabolize edilir. Alkol dehidrojenaz (ADH) enzimi tarafından asetaldehit ve nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) oluşur. ADH molekülünün, her biri farklı genler tarafından kodlanan ve farklı alt ünite kombinasyonlarından oluşan birden fazla formu vardır. ADH polimorfizmleri, alkolle ilişkili karaciğer hastalığına duyarlılığı öngörememektedir ancak aynı miktarda etanol alan kişiler arasında kandaki alkol düzeyleri arasındaki farklılıkları açıklayabilmektedir. Asetaldehit daha sonra hepatosit mitokondrisinde bulunan asetaldehit dehidrojenaz (ALDH) tarafından katalize edilerek asetata metabolize edilir. ADH gibi bu enzimin de farklı aktivitelere sahip birden fazla izoformu vardır. ALDH'deki

genetik polimorfizmler, bazı bireylerde alkol kullanımına bağlı flashing gelişimini açıklayabilmektedir (12,13).

Alkol tüketim miktarının güvenli aralığı net değildir. Farklı alkol çeşitlerinin farklı miktarda alkol içermesi nedeniyle alkol tüketimini günlük veya haftalık olarak gram cinsinden hesaplamak zaman alıcı ve zordur. Amerikan kılavuzlarında standart bir içkinin saf alkol miktarı 14 gram olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bir standart içki birimini 10 gram saf alkole standardize etmeyi önermektedir (14).

Standart bir alkollü içeceğin 14 gram saf alkol içerdiği kabul edilirse günde 4 birimden fazla alkol (veya haftada 14 birimden fazla) tüketen erkekler ve günde 3 birimden fazla (veya haftada 7 birimden fazla) alkol tüketen kadınlar, alkolle ilgili hastalıklar açısından yüksek risk altındadır (9).

Tablo 1. Alkollü içeceklerin alkol oranları ve cinsiyete göre riskli tüketim değerleri

Alkollü İçecekler	Alkol oranı	Standart miktar	Alkol miktarı	Erkekler için riskli düzey	Kadınlar için riskli düzey
Sert İçkiler (Viski, Rakı, Vodka)	%40-45	40-45 ml	14 gram	3 küçük kadeh	2 küçük kadeh
Şarap	%12	1 kadeh şarap-150 ml	14 gram	3 kadeh	2 kadeh
Bira	%5	330-360 ml	14 gram	2 kutu	1.5 kutu

(9)

Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V) alkol kullanım bozukluğu (AKB) kavramını oluşturarak alkolün kötüye ve keyfi kullanımının farkını vurgulamaktadır. AKB’de tanısal amaçlı 11 kriter geliştirilmiştir ve bu kriterlerden son bir yıl içinde en az ikisini karşılayan bireylere AKB tanısı konulmaktadır. Karşılanan tanı kriterlerinin sayısına göre şiddet düzeyi belirlenmektedir. İki-üç kriteri karşılıyorsa hafif AKB, 4-5 kriteri karşılıyorsa orta AKB, 6 veya daha fazla kriteri karşılıyorsa ağır AKB olarak sınıflandırılmaktadır (15).

Tablo 2. Alkol kullanım bozukluğu DSM-V kriterleri

Alkol kullanımına bağlı son 12 ayda aşağıdakiler gerçekleşti mi?
1) Alkol kullanım sıklığı ve miktarının zaman içinde artması
2) Alkol kullanımını azaltma veya kontrol etme konusunda istek veya girişimler
3) Alkol temin etmek, kullanmak veya etkisinden kurtulmak için fazla zaman harcamak
4) Alkol almaya karşı yoğun istek
5) İş, okul veya evdeki sorumlulukları yerine getirememek
6) Kalıcı veya tekrarlayan sosyal sorunlara rağmen alkol alımına devam etmek
7) Alkol kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya kişisel faaliyetlerden vazgeçmek veya azaltmak
8) Uygunsuz yer ve zamanda alkol kullanımı
9) Alkol kullanımına, alkolün neden olduğu bir fiziksel veya psikolojik sorunun bilincinde olunmasına rağmen devam edilmesi
10) Hoşlanılan etkiye veya sarhoşluğa ulaşmak için belirgin şekilde artan miktarlarda alkole ihtiyaç duyulması ya da aynı miktarda alkol kullanımının devam etmesine rağmen etkinin azalması.
11) Alkol için karakteristik çekilme sendromu veya çekilme belirtilerini hafifletmek ve önlemek için alkol (veya benzodiazepin gibi yakından ilişkili bir madde kullanımı
En az 2 kriterin varlığı alkol kullanım bozukluğunu (AKB) gösterir. AKB şiddeti şu şekilde tanımlanır: Hafif: 2 ila 3 kriterin varlığı Orta: 4 ila 5 kriterin varlığı Ağır: 6 veya daha fazla kriterin varlığı

(15)

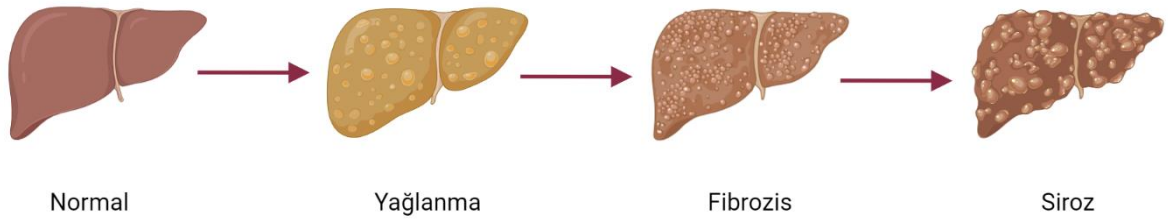
2.2 Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalıklarının Tanımı

Alkol dünya çapında karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığı, karaciğer yağlanmasıdan siroza kadar değişen bir klinik spektruma sahiptir. AİKH gelişimini alkol kullanımıyla birlikte birçok faktör etkilemektedir. AİKH, önemli miktarda alkol kullanımı öyküsü olup karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularının eşlik ettiği hastalarda düşünülmelidir. Ne yazık ki bu hastalarda alkol kötüye kullanımının inkâr edilmesi ve alkol alımının eksik bildirilmesi yaygındır bu nedenle klinisyenler tarafından hastalığın tanısı atlanabilmektedir (16).

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı alkole bağlı karaciğer yağlanması, alkolik hepatit, alkole bağlı siroz ve HCC'yi içermektedir (17,18). Alkol hem kendi başına karaciğer hasarına neden olur hem de kronik viral hepatit, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), demir

birikimi ve diğer karaciğer hastalıklarının varlığında karaciğer hasarını hızlandırarak kliniği kötüleştirebilir. AİKH tipik olarak hepatik steatozla başlar. Hepatik steatoz yoğun alkol tüketenlerin yaklaşık yüzde 90'ında görülür ve tipik olarak makrovezikülerdir. Bazı bireylerde alkol kullanımının devamı, cinsiyet, genetik yatkınlık, diyet ve eşlik eden karaciğer hastalığı gibi faktörlere bağlı olarak hepatik steatoz steatohepatit veya siroza ilerler (17,19).

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığının seyri



Şekil 1. Alkolle ilişkili karaciğer hastalığının seyri (20)

AİKH tanısı için spesifik bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Karaciğer biyopsisi rutin olarak önerilmez, ağır alkol kullanımı olan hastalarda AİKH tanısı diğer karaciğer hastalıkları dışlanarak koyulabilir (16).

Tablo 3. AİKH'nin klinik yelpazesi ve tanımları

AİKH'nin klinik yelpazesi ve tanımları	Tanım
Alkol kullanım bozukluğu	Aşırı alkol kullanımı ve alkol alımı üzerindeki kontrolün kaybına bağlı zihinsel bozukluk
Alkole bağlı karaciğer yağlanması	Eşik değer üzerinde alkol kullanımıyla birlikte hepatosteatoz gelişimi
Alkolik hepatit	Alkole bağlı karaciğer yağlanmasına belirgin inflamasyonun eşlik ettiği hastalık
Alkole bağlı karaciğer sirozu	Alkol kullanımı sebebiyle oluşan, ilerleyici karaciğer fibrozisi ve nihayetinde karaciğer parankiminin ve fonksiyonlarının bozulmasına bağlı oluşan hastalık
Hepatoselüler karsinom	Karaciğerin primer kanseri

Alkolün siroz için bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte, riskin ortaya çıktığı bir tüketim eşiği olup olmadığı hala belirsizdir. İki ila beş yıldan uzun süre 30-42 gram/günden fazla alkol tüketen erkekler ve 20-28 gram/günden fazla alkol tüketen kadınların AİKH gelişimi açısından risk altında olduğu düşünülmektedir (21,22). Tüketilen ortalama alkol miktarı ile karaciğer sirozu riski arasındaki ilişki 2010 yılındaki bir meta-analizde doğrulanmıştır. Günlük 12-24 gram alkol tüketen erkekler ve kadınlar arasında artmış karaciğer sirozu gelişim riski ve karaciğer sirozuna bağlı artmış mortalite riski bulundu (23). Ağır alkol kullanımı olan hastaların %90 ila %95'inde alkole bağlı karaciğer yağlanması, %20 ila %40'ında AH ve %8 ila %20'sinde siroz gelişir (4).

2.3 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2016 yılında yapılan çalışmalara göre dünya genelinde 2.4 milyar insan alkol kullanmaktadır. Dünya'da ortalama alkol tüketimi kişi başına yılda 6.2 litre saf alkol iken, Avrupa'da bu miktar 10.9 litredir. Erkeklerin %30'u ve kadınların %12'si ayda en az bir kez aşırı alkol tüketmektedir. 2010'dan bu yana dünya genelinde kişi başına düşen alkol tüketim miktarında herhangi bir azalma kaydedilmemiştir. Son yıllarda alkol kullanımı 15-19 yaş grubunda da artmaktadır ve bu grubun %23.5'i alkol kullanmaktadır (2,24).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2014 raporuna göre, alkolün kötüye kullanımı her yıl yaklaşık 3.3 milyon insanın ölümüne neden olmakta ve tüm ölümlerin %5.9'unu oluşturmaktadır. Toplam hastalık ve yaralanmaların %5.1'i alkol tüketimine bağlanmaktadır. Türkiye'de ise alkol ile ilişkili ölümler tüm ölümlerin %1.4'ünü oluşturmaktadır (2,3).

2017 yılında alkole bağlı kompanse ve dekompanse sirozun küresel prevalansı sırasıyla 23.6 milyon ve 2.5 milyondur. Alkole bağlı siroz ve HCC dünya çapındaki tüm ölümlerin %1'inden sorumludur ve bu yükün artması beklenmektedir. Alkol kompanse siroz vakalarının yaklaşık %21'inden sorumludur. Alkole bağlı kompanse sirozun küresel prevalansı 1990 yılında 13.5 milyon (290/100.000), 2017'de 23.6 milyon (288/100.000) olarak kaydedilmiştir. Dekompense siroz ise 1990 yılında 1.1 milyondan (25/100.000) 2017'de 2.5 milyona (30/100.000) yükselmiştir. HCC vakalarının yaklaşık %30'undan alkol sorumlu tutulmuştur (25).

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı gelişimi için birincil risk faktörü eşiğin üzerinde alkol tüketimidir. Alkol tüketimi eşiği hastanın yaşına, cinsiyetine ve genetiğine göre değişir. Eşik değerin üzerinde alkol tüketimi olan birçok kişide karaciğer hastalığı gelişmez. Alkolle

ilişkili karaciğer hastalığı gelişme riski, kronik viral hepatit, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak artar (26,27).

Tablo 4'te alkolle ilişkili karaciğer hasarı riskini etkileyen faktörler listelenmektedir. Kadınlar erkeklere kıyasla daha az alkol kullanımı gösterdiklerinde bile daha yüksek karaciğer hastalığı geliştirme riski taşırlar. Birçok meta analiz çalışmasında kadın cinsiyetin AİKH gelişimi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Eşik değerin üzerinde alkol kullanımı gibi sigara içmenin de siroz riskini bağımsız olarak arttırdığı bulunmuştur. Şarap tüketimi, diğer alkollü içeceklere kıyasla kronik karaciğer hastalığı gelişmesi riskini daha az artırır. Kahve tüketimi, alkole bağlı siroz riskine yanı sıra birçok nedenden kaynaklanan siroz riskine karşı koruyucudur (28).

Tablo 4. Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı Riskini Etkileyen Faktörler

Alkol ile ilişkilendirilen karaciğer hasarı riskini arttıran faktörler
Eşiğin üzerinde alkol kullanımı (kadınlar için 1 standart içki/gün, erkekler için 2 standart içki/gün)
Tüketim şekli (her gün alkol kullanımı, açken alkol kullanımı gibi)
Sigara içmek
Kadın cinsiyet
Genetik: PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, HSD17B13
Artmış vücut kitle endeksi
Eşlik eden kronik karaciğer hastalığı (kronik viral hepatit, hemokromatoz, NASH gibi)
Alkol ile ilişkilendirilen karaciğer hasarı riskini azaltan faktörler:
Kahve tüketimi

(28)

Alkol kullanım bozukluğu dünya genelinde cinsiyetler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Dünya çapında tahminen 237 milyon erkek ve 46 milyon kadın alkol kullanım bozukluğundan etkilenmektedir. Avrupa'da erkeklerin %14.8'inin kadınların %3.5'inin, Amerika ise erkeklerin %11.5'inin kadınların %5.1'inin etkilendiği düşünülmektedir. Alkol kullanım bozukluğu gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. Alkole bağlı olarak küresel ölümlerin oranı da cinsiyete göre farklılık göstermektedir; erkekler arasında ölümlerin %7.6'sı ve kadınlar arasında ölümlerin %4'ü alkole bağlıdır (3).

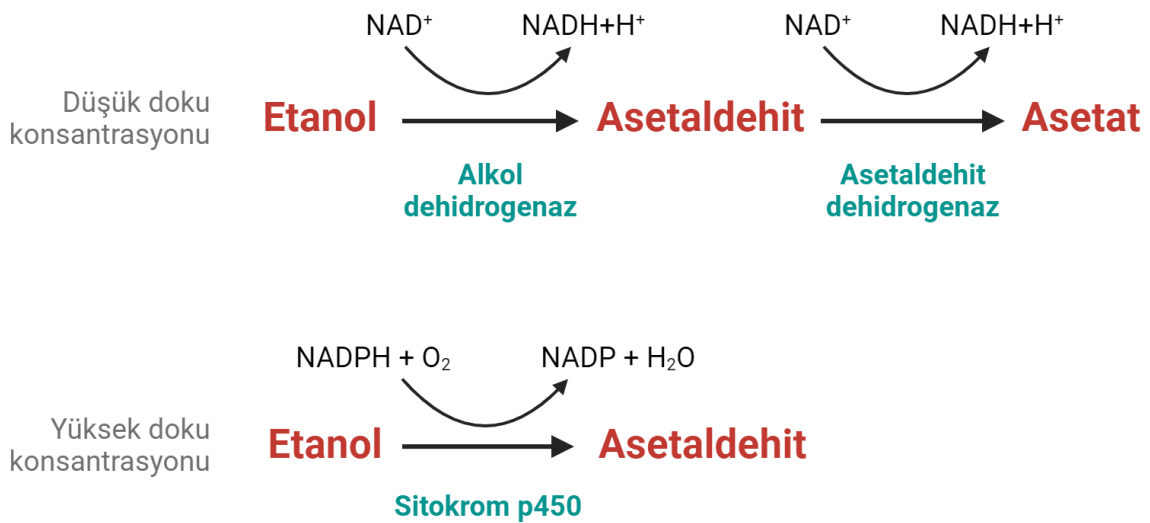
Dünya Sağlık Örgütü ölüm veri tabanına dayanarak Avrupa Birliği'nde karaciğer hastalığı kaynaklı ölümlerin %41'i alkolle ilişkilendirilirken, %46'sının etyolojisi bilinmemektedir. Bilinmeyen olarak sınıflandırılanların önemli bir yüzdesinin aslında alkol kaynaklı olduğu muhtemeldir (29).

2016 yılında yapılan çalışmalarda alkole bağlı karaciğer sirozunun 607.000 ölüme ve 22.2 milyon morbiditeye neden olduğu, alkolle ilişkilendirilebilen pankreatitin 30.000 ölüme ve 1.1 milyon morbiditeye yol açtığı tahmin edilmektedir (3).

2.4 Alkole Bağlı Karaciğer Hasarının Patofizyolojisi

AİKH'nin karmaşık bir patofizyolojisi vardır. Aşırı alkol kullanımı yağ sentezi ve karaciğerin oksidasyon kapasitesiyle ilgili yolları düzenleyen bir dizi transkripsiyon faktörünü etkileyerek yağ birikimine neden olur. Alkol hem oksidatif hem de oksidatif olmayan yollarla metabolize olmaktadır. Oksidatif yollar alkol dehidrojenazlar (ADH), sitokrom P450 enzimleri (CYP) veya peroksizomal katalaz enzimleri aracılığıyla gerçekleşir (30). Alkolün nonoksidatif metabolizma yolunda ise etanol endojen metabolitlerle enzimatik olarak konjuge edilir ve etil glukuronid, etil sülfat, fosfatidiletanol ve yağ asidi etil ester gibi nonoksidatif etanol ürünleri oluşur (31). Katalaz ve CYP2E1 alkol oksidasyonunda ADH ile karşılaştırıldığında daha az rol oynar, ancak beyin gibi ADH aktivitesinin düşük olduğu yerlerde etanolün asetaldehide oksidasyon hızını önemli ölçüde etkilerler (32).

Etanol ilk olarak hepatositin sitozolünde alkol dehidrojenaz (ADH) enzimi tarafından asetaldehide, üretilen asetaldehit de mitokondride bulunan asetaldehit dehidrojenaz (ALDH) tarafından asetata metabolize edilir. Asetaldehit oldukça reaktif bir bileşiktir. Oluşan reaktif asetaldehit ve oksijen radikalleri (OR) hepatositlerde hücre hasarına neden olur. Hasarlı proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin birikimi hücresel fonksiyonları bozar. Hepatositlerin stres yanıtı yetersiz olduğunda hücre ölümü başlar (12,13).



Şekil 2. Etanol metabolizması (33).

Kronik alkol tüketimi, özellikle CYP2E1 gibi bazı sitokrom P450 enzimlerinin ekspresyonunu ve aktivitesini artırır (34). Alkol kullanan bazı bireylerde bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikler portal vene bakteriyel endotoksinlerin geçişini arttırır ve immünitenin aktive olmasıyla karaciğerde hücre hasarına neden olur. Apoptoz ve nekroz sitokin salınımını tetikler ve oksidatif stresin artmasıyla fibrozis gelişir. Bu kaskadlar makrofajlar (Kupffer hücreleri), miyofibroblastlar, endotel hücreleri ve hepatositler arasındaki etkileşimlerle gerçekleşir (35).

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesi sırasında karaciğer hasarı ve inflamasyonunu düzenlemek için parankimal ve non-parankimal hücrelerin arasındaki denge kritiktir (36). Programlanmış hücre ölümü (PHÖ) çok hücreli organizmalarda doku homeostazını sürdürmede görevlidir. PHÖ'nün dört ana tipi vardır: apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve ferroptoz. Etanol metabolizması hücrel oksidatif stresi indükler bu da farklı hücre ölüm kaskadlarının aktive olmasına neden olur (13).

İmmün sistem, karaciğerin alkole verdiği yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. İmmün sistemin aktivasyonunda nötrofiller, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, T lenfositleri, dentritik hücreleri dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücre tipleri yer almakta ve bu hücreler proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmaktadır (37–39).

Yoğun alkol kullanımı başlangıçta bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve portal dolaşıma giden lipopolisakkaritlerin (LPS) artmasına neden olur. Bu durum immün sistem tarafından eksprese edilen Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla doğal bağışıklığı aktive eder. Sonuç olarak gastrointestinal bariyerin hasar görmesiyle mikrobiyal ürünlerinin artması ve alkolün metabolitlerinin patojen veya hasarla ilişkili moleküler paterni (PAMP/DAMP) aktifleştirerek tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olur (38).

Asetaldehit ve malondialdehit gibi ara metabolitler proteinlere kovalent olarak bağlanarak antijenik eklentiler oluşturur. Bu antijenik eklentiler antijen sunan hücreler tarafından tanınarak immün sistemin aktivasyonuna ve proinflamatuvar sitokin salınımının artmasına yol açar (40,41). TNF- α , interlökin-1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), İnterlökin-17A (IL-17A) karaciğer hasarında rol oynayan önemli inflamatuvar sitokinlerdir. Ek olarak prostaglandin sentezinde görev alan siklooksijenaz 2'nin (COX-2) aktivitesinde gözlenen artışın inflamasyonu arttırdığı düşünülmektedir (42–45).

Karaciğerde alkolün neden olduğu değişen enzimatik aktivasyon ve kofaktör düzeyleri, beta-oksidasyon kapasitesini ve trikarboksilik asit döngüsünün aktivitesini bozar. Sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler (SREBP), yağ asidi sentaz, asetil-koenzim A

karboksilaz ve stearoil-CoA desatüraz gibi enzim ve proteinlerin hedef genlerinin ekspresyonunu da artırarak alkol içenlerde yağ birikimine neden olur (40,41) .

Kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi indüklenen diğer proinflamatuvar sitokinler de alkole bağlı hepatik steatozda rol oynar. Hepatik yıldız hücresi (HYH) hepatik fibrozisten sorumlu asıl hücredir. Makrofajlar ve Kupffer hücrelerinden salgılanan sitokinler, hepatik yıldız hücrelerini ve miyofibroblastları aktive eder bunun sonucunda fibrozis gelişir (48–50).

Tablo 5. AİKH'nin çeşitli aşamalarında bağışıklık hücrelerindeki değişiklikler

AİKH klinik yelpazesi	İmmün sistem hücrelerindeki değişim
Alkole bağlı karaciğer yağlanması	Makrofaj infiltrasyonu Kupfer hücre aktivasyonu Nötrofillerin infiltrasyonu
Alkolik hepatit	Nötrofillerin fagositoz kapasitesinde artma NK hücre aktivasyonu ve sitolitik aktivite artışı Sitotoksik T hücre, Treg ve Th-17'lerin bozulmuş yanıtı
Alkole bağlı fibrozis ve siroz	NK hücrelerinin aktivasyonunda azalma Makrofaj aktivasyonu ve makrofajlardan sitokin salınımı HYH ve miyofibroblastların aktivasyonu ve proliferasyonu

2.5 Klinik Özellikler ve Belirtiler

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı, alkolik hepatit, alkole bağlı steatoz ve alkole bağlı siroz dahil olmak üzere çeşitli karaciğer hastalıklarını içerir. Aşırı alkol alımı olan birçok kişide siroz gelişmemesine rağmen siroz gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Ne yazık ki alkolle ilişkili karaciğer hastalığı gelişen kişilerde semptom ve bulgular çoğunlukla hastalık ilerledikten sonra ortaya çıkar (6).

AİKH'nin klinik belirtileri hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Alkole bağlı karaciğer yağlanması olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Siroz gelişen hastalar hastalığın erken evresinde asemptomatik olabilirler. Hastalığın ilerleyen evrelerinde halsizlik, sarılık, periferik ödem, asit birikimi, hepatik ensefalopati, hematemez, melena gibi gastrointestinal kanama semptomları ile başvurabilirler. AİKH hastalarının fizik muayenesi normal olabilir veya hastalık evresine bağlı olarak siroz belirti ve bulgularını içerebilir. Hepatik steatozu olan hastalarda muayene bulguları genellikle normaldir ancak bazı hastalarda hepatomegali

saptanabilir. Siroz gelişen hastalarda kronik karaciğer hastalığının belirtileri olan spider anjiyom, palmar eritem, jinekomasti, batında assit, periferik ödem, flapping tremor, sarkopeni, rektal tuşede hemoroidler veya nöropati saptanabilir (5).

Alkolik hepatit de asemptomatik olabilir ve izole hepatomegali eşlik edebilir. Hastanede yatan alkolik hepatit hastalarının %10-70'inde sarılık, ateş, splenomegali ve hepatik ensefalopati bulunur. Alkolik hepatitle ilişkili klasik klinik sendrom ateş, halsizlik, sarılık ve hassas hepatomegaliyi içerir. Ancak bu sendrom hastaların az bir kısmında görülür. Siroz alkolik hepatit ile bulunabilir. Bu nedenle siroz hastaları gibi portal hipertansiyonun komplikasyonları ile başvuruabilirler (42).

2.6 Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığının Tanısı

Karaciğer hasarını düşündüren klinik ve laboratuvar anormalliklerin yanında kadınlarda günlük 20 gramdan fazla, erkeklerde günlük 30 gramdan fazla alkol tüketiminin varlığı AİKH tanısında yol göstericidir. AİKH hastalarının hastalığın erken döneminde herhangi bir klinik belirti veya laboratuvar anormallikleri göstermediği göz önüne alındığında, kritik miktarda alkol tüketen asemptomatik hastalara uygun tarama testleri yapılmalıdır (43).

Tarama testleri arasında karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), serum albumin, protrombin zamanı, serum bilirubin düzeyleri, hemogram, hepatit serolojisi, otoimmün belirteçler, transferrin ve transferrin saturasyonu, α 1-antitripsin, seruloplazmin ve fibroscan gibi karaciğer fibrozisini gösteren tetkikler yer almaktadır. İleri derece karaciğer fibrozisinde KCFT normal saptanabilmektedir. Tarama testlerinde herhangi bir anormallik tespit edildiğinde ultrasonografi ile karaciğer parankimi değerlendirilmelidir. Parankimi değerlendirmek için veya parankimde şüpheli kitlesel lezyon varlığında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Herhangi bir siroz belirtisi varlığında, özofagus ve mide varisleri taramak amacıyla endoskopi yapılmalıdır. Böylece karaciğer fonksiyonu ve portal hipertansiyon belirtileri değerlendirilebilir (54,55).

Periferik nöropati, pankreatit, kardiyomiyopati gibi AKB'nin ekstrahepatik belirtileri ile başvuran hastalarda da AİKH akla gelmelidir. AİKH ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ayrımı için ortalama eritrosit hacmi (MCV), aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) oranı, vücut kitle endeksi ve cinsiyete dayanan non-invaziv bir model olan AİKH/NAFLD indeksi kullanılmaktadır (9,46).

Karaciğer enzimleri, bilirubin, gamma glutamil transferaz (GGT) yüksekliği veya makrositik anemi bulguları kronik alkol kullanımını düşündürebilir ancak bunlar tek başlarına AİKH'da alkol kullanımını belirlemek için yetersizdir. GGT, karaciğer ve dalak dahil olmak

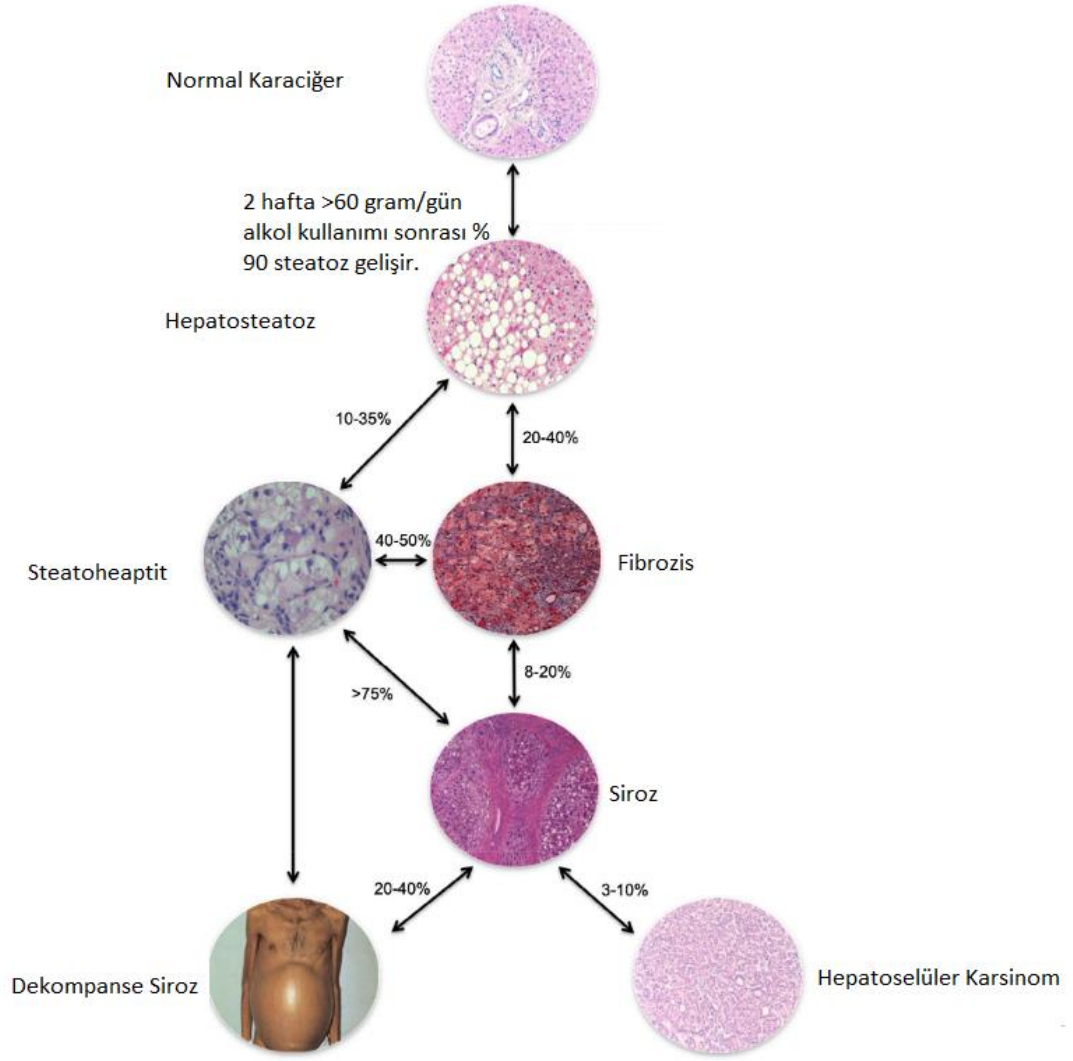
üzere çeşitli vücut dokularının hücre zarlarında bulunan bir enzimdir. Aşırı alkol kullanımıyla yüksek seviyelere ulaşır ve AST'den daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen alkol kullanımı için spesifik değildir (28).

Alkol kullanım bozukluğunda biyobelirteçlerin tanı amaçlı kullanımları farklı cinsiyet, yaş grubu ve farklı genetiğe sahip bireylerde değişken sonuçlar vermesi ve düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle kısıtlanmaktadır. Alkol kullanımının kanıtlanmasında serum GGT, karbonhidrattan yoksun trasnsferrin (KYT), etanol düzeyi, MCV, idrar ve serumda bakılan heksoaminidaz gibi biyobelirteçler kullanılabilir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından KYT uzun yıllar alkol kullanımını saptamak için onaylı olarak önerilmiştir. Halen mevcut olan biyobelirteçlerin hiçbirisi, ağır alkol kullanımı tek başına yüksek hassasiyetle gösterememektedir (47).

Görüntüleme çalışmaları karaciğer hastalığının varlığını saptamak için kullanılabilir ancak alkolün karaciğer hastalığının etiyojisi olarak belirlenmesinde bir rolü yoktur. Ultrasonografi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme ile parankimdeki yağlanma, siroz ve hepatoselüler karsinom tanısı koyulabilir. Görüntüleme çalışmalarının ana amacı, alkolü kötüye kullanan bir hastada obstriktif biliyer patoloji veya karaciğerin infiltratif ve neoplastik hastalıkları gibi diğer karaciğer patolojilerini dışlamaktır (16).

Karaciğer biyopsisi rutin olarak önerilmemekle birlikte AİKH'nin kesin tanısını koymak, karaciğer hastalığının evresini ve prognozunu değerlendirmek veya karaciğer hasarının diğer olası nedenlerini dışlamak için karaciğer biyopsisi yapılabilir. Ağır alkol kullanımı olan hastalarda AİKH tanısı diğer karaciğer hastalıkları dışlanarak biyopsiye gerek kalmadan koyulabilir. Riskler, klinik faydalar ve tedavi yanıtına göre dikkatlice değerlendirilerek biyopsi kararı alınmalıdır (48–50).

AİKH'nin histolojik spektrumu ağırlıklı olarak karaciğer lobüllerinin merkezinde bulunan dört temel lezyonu içerir: (a) makroveziküler veya miks tip steatoz (b) balonlaşma ile hepatosellüler hasar ve nekroz (c) lobüler inflamasyon (d) fibrozis veya siroz. Bir hastada bir veya birden fazla histolojik bulgu aynı anda bulunabilir (51–53).



Şekil 3. AİKH'nin Seyri Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalıklarının Tanısı ve Tedavisi: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin 2019 Uygulama Rehberi'nden alıntılanmıştır (28).

İnflamasyon tipik olarak üçüncü bölgede başlar. Hastalık ilerledikçe histolojik değişiklikler portal alana kadar yayılabilir. Bulguların yaygınlığı ve şiddeti hastalar arasında farklılık gösterebilir. Hepatik steatoz steatohepatite ilerleyebilir. Alkole bağlı steatohepatitte nötrofilerin varlığı histolojik olarak ayırt edici bir özellik olup steatohepatitin steatozla ayırımında yol göstericidir. Hepatosit sitoplazmasındaki sitokeratinlerin eozinofilik birikimiyle Mallory-Denk cisimcikleri oluşur (54). AİKH'de Mallory-Denk cisimciğinin oluşumunun altında yatan mekanizmalar belirsizdir. Alkole bağlı steatohepatit için spesifik değildir (55).

AİKH'de fibrozis de ilk olarak üçüncü bölgede ortaya çıkar ve özellikle alkol tüketimi devam eden kişilerde panlobüler hale gelebilir. Hiyalin nekroz gelişmesi halinde siroza ilerleme olasılığının yüksek olduğu öngörülmektedir (56,57).

2.7 Prognostik Belirteçler ve Prognoz

Alkol başlı başına AİKH için en önemli risk faktörü olmasına rağmen, aşırı alkol tüketenlerin hepsinde hastalık ortaya çıkmaz. Ağır alkol kullanımı olan hastaların %90-%95'inde alkole bağlı karaciğer yağlanması, %20-%40'ında AH ve %8- %20'sinde siroz gelişir (4). Alkol miktarı dışındaki diğer risk faktörleri de hastalık gelişimine zemin hazırlar. Sigara tüketimi, obezite, genetik etkenler ve kronik viral hepatit gibi diğer risk faktörleri karaciğer hasarının ilerlemesine neden olur. Kadınlar erkeklere kıyasla alkolle ilişkili karaciğer hastalığı gelişimi için daha yüksek risk altındadırlar (8).

AİKH'de hastalığın prognozuna etki eden birçok faktör bulunmaktadır (7). Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı için en önemli risk faktörü eşik değerin üzerinde alkol tüketimidir (8). Alkol tüketimi dışında demografik, klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular AİKH tanısı alan hastalar için prognostik bilgi verebilir. Alkol kullanım miktarı, yaş, tütün kullanımı, aspartat aminotransferaz (AST) ile alanin aminotransferaz (ALT) oranı, (AST/ALT oranı), Child-Pugh skoru, bilirubin, albumin, INR, kreatinin düzeyi, hepatik ensefalopati, assit varlığı, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit (SBP), malnütrisyon gibi faktörler AİKH hastalarında prognozu öngörmek için kullanılabilir (9,10).

AİKH tipleri de prognoz açısından belirgin farklılık gösterir. Ağır alkol tüketenlerin yaklaşık %90'ında hepatosellüler steatoz bulunur. Alkole bağlı steatozun zararsız bir durum olup olmadığı veya ilerleyebileceği konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, histolojik steatozu olan hastaların %10'unda AH veya fibrozis olmadan ortalama 10.5 yıl sonra siroz gelişebileceğini öne sürmektedir (56,58).

2011 yılında İspanya'da AİKH tanısı alan 165 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yaş, GGT, albumin düzeyi, Child-Pugh ve MELD skoru, alkol tüketiminin devamının ve hepatik ensefalopati gelişiminin hayatta kalma süresi üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (59). 2013 yılında Pekin'de AİKH tanısı alan 205 hasta ile yapılan bir çalışmada yaş, total bilirubin, kreatinin, lökosit sayısı, INR düzeyi, varis kanaması varlığı, SBP, HES, assit, HCC, Child-Pugh ve MELD skoru mortalite ile ilişkili bulundu (10).

Çok sayıda çalışmada, hepatik assit, peritonit, hepatik ensefalopati, varis kanaması ve hepatorenal sendromun, AİKH'nin morbiditesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (11).

2010 yılında Danimarka'da yapılan alkole bağlı sirozu olan 446 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, komplikasyon riskinin (assit gelişimi, varis kanaması veya hepatik ensefalopati) bir yıl içinde yaklaşık % 25, beş yıl içinde % 50 olduğu görüldü (60). 2003 yılında Paris'te yapılan, alkole bağlı sirozu olan 122 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Child-Pugh A, B ve C grubundaki hastaların beş yıllık ölüm oranları sırasıyla %34, %50 ve %75 olarak saptandı (61).

2023 yılında Danimarka'da yürütülen AİKH tanısı alıp 15 yıl izlenen 23.000'den fazla hastayla yapılan çalışmada 15.000'den (%67) fazla hastanın takipte öldüğü görüldü. Karaciğer hastalığının 7016 hastada (%45) primer ölüm nedeni olduğu saptandı. Karaciğer hastalığına bağlı 5 ve 10 yıllık ölüm oranları sırasıyla %26 ve %31 idi, Sirozu olan hastaların sirozu olmayan hastalara kıyasla 10 yılda ölüm oranının daha yüksek olduğu görüldü (yüzde 47'ye karşı yüzde 16) (62). Alkolik hepatit hastalarının prognozu ise daha kötü seyretmektedir. Şiddetli alkolik hepatit hastalarının bir aylık ölüm oranları yaklaşık %25-45'tir. Hafif ila orta dereceli alkolik hepatitli hastalarda ise bu oran daha düşük olup üç ayda %10'dur (63,64).

2.8 Önleme ve Halk Sağlığı Stratejileri

Alkol kullanım bozukluğu önemli bir halk sağlığı sorunudur. 2010 yılından bu yana alkol kaynaklı mortalite ile ilgili hafif bir azalma görülmesine rağmen, dünya genelinde kişi başına düşen toplam alkol tüketiminde herhangi bir azalma sağlanamamıştır. Alkol nedenli hastalıkların küresel yükü ise kabul edilemez derecede yüksek seviyelerde devam etmektedir. Gelecek 10 yıl içinde dünya genelinde kişi başına düşen toplam alkol tüketiminde artış olacağını düşünülmektedir (1,3).

Yakın gelecekte doğru önlemlerin alınmaması halinde halk sağlığı açısından kötü sonuçlar doğabilir. Yapılan çalışmalar alkol kullanımının yol açtığı küresel ölüm ve morbiditenin artabileceğini göstermektedir (24). Pazarlama yasağı, toplumun alkol kullanımının zararları hakkında eğitilmesi, kullanım alanının sınırlandırılması, alkollü içeceklerle yüksek vergilendirme uygulanması gibi önlemlerle alkol tüketimi azaltılabilir (1).

Alkol, halk sağlığının yanında küresel ekonomiyi de kötü etkilemektedir. Alkol kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok kronik hastalık için bir risk faktörüdür. Kronik hastalıklar dünya genelinde ekonomiye büyük bir yük oluşturmaktadır. AKB işsizlik oranının ve suç oranının artmasına bağlı olarak ceza ve hukuk sistemine de ek maliyet yükü getirebilir (65).

Alkollü içecekler için fiyat artışı ve yüksek vergilendirmenin birçok Doğu Avrupa ülkesi, İskoçya ve Kanada'da alkol tüketim miktarını azalttığı gösterilmiştir. Hatta bulaşıcı

olmayan hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik önlemlerle karşılaştırıldığında maliyet üzerinde daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (1).



3. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 16.11.2023 tarihli, 23-11.2T/52 numaralı onay kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.1 Çalışmanın amaçları

- Çalışmanın primer amacı: Alkolle ilişkili karaciğer hastalarının demografik özellikleri, alkol tüketimi, hastalık komplikasyonları ve kan biyokimyasal sonuçları ile yaşam süreleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek.
- Çalışmanın sekonder amaçları:
 1. Alkolle ilişkili karaciğer hastalarının demografik verilerini ve alkol tüketim alışkanlıklarını incelemek.
 2. Alkolle ilişkili karaciğer hastalarının kan ölçüm profillerini değerlendirmek
 3. Alkolle ilişkili karaciğer hastalarının yaşam sürelerini kaydederek, bu hastaların sağkalım analizlerini yapmak.

3.2 Hastaların seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Polikliniği hasta veri tabanında kayıtlı, 1996-2024 arasında takip edilen, Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (AİKH) tanılı 716 hasta değerlendirilmiş ve elektronik hasta dosyası kullanılarak hastaların demografik, karakteristik özellikleri, hastalık komplikasyonları ve hastaların ilk geliş, üçüncü yıl ve beşinci yıl kan değerleri kaydedilmiştir. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 312 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3 Araştırmada yer alan hastaların dahil edilme kriterleri

1. Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı tanısı almış olmak
2. En az 1 yıl süreyle takip edilmiş olmak
3. Hastaların tanı ve takip süreçlerindeki demografik klinik ve laboratuvar verilerin varlığı
4. Hastaların güncel ölüm bilgilerine ulaşabilmek
5. 18 yaşından büyük olmak

3.4 Araştırmada yer alan hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Hastaların tanı ve takip süreçlerindeki demografik klinik ve laboratuvar verilerin olmaması
2. Hastaların güncel ölüm bilgilerine ulaşamamak
3. Hepatit B veya Hepatit C virus enfeksiyonları olması
4. Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu olması
5. Otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği vs gibi başka bir karaciğer hastalığına sahip olmak
6. Başvuru esnasında HCC bulunması

3.5 Çalışmanın işleyişi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji veri tabanında kayıtlı alkolle ilişkili karaciğer hastalığı tanılı hastaların verileri, hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Herhangi bir müdahalede bulunulmamış, hekimlerin takipleri hasta dosyaları üzerinden kaydedilmiştir. Hastaların başvuruları esnasındaki demografik ve karakteristik özellikleri, alkol ve sigara kullanımları, AST, ALT, alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), açlık kan şekeri, bilirubin, kreatinin düzeyleri, INR değerleri, albumin, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları, Child-Pugh, model for endstage liver disease (MELD), model for endstage liver disease sodyum (MELD-Na) ve fibrosis index-based 4 (FIB-4) skorları Microsoft Excel (Microsoft Excel for Microsoft 365. Redmond, WA: Microsoft Corporation) dosyasına kaydedilmiştir. Takiplerinin üçüncü ve beşinci yılındaki aynı değerleri de Microsoft Excel dosyasına girilmiştir.

Bağımsız değişkenler: Alkolle ilişkili karaciğer hastalığının tipi, alkol kullanım miktarı, alkolün cinsi, sigara kullanımı, HCC varlığı, demografik özellikler, asit varlığı, HES öyküsü, peritonit öyküsü, özofagus varis kanaması öyküsü, organ nakli, eşlik eden pankreas hastalığı, albumin, globulin, AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, açlık kan şekeri, bilirubin düzeyleri, elektrolit düzeyleri, protrombin zamanı MELD skoru, MELD-Na skoru, Child-Pugh skoru, lökosit, hemoglobin, trombosit sayıları

Bağımlı Değişkenler: Yaşam süresi

716 hasta değerlendirilmiş ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 312 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.6 Çalışmanın İstatistiği

Veri tabanımızda eksik verilerin bulunması, istatistiksel analizlerimizin doğruluğunu ve güvenilirliğini etkileyebileceğinden, eksik verilerin doldurulması için çoklu tamamlayıcı yöntem (Multiple Imputation) kullanılmıştır. Bu yöntem, eksik verilerin rastgele eksik olmadığı varsayımına dayanarak, verilerin farklı tahminlerle birden fazla kez doldurulmasını sağlar. Çoklu tamamlayıcı yöntem, eksik verilerin belirsizliğini yansıtarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar.

Demografik veriler için tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak (ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak) verilecektir. Normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılmayan veriler ve ordinal ve nominal veriler için ki-kare ve Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında student t testi uygulanmıştır. Yaşam süreleri Kaplan-Meier testi ile hesaplanmıştır. Mortalite belirteçlerinin saptanmasında univariate Cox regresyon ve multivariate Cox regresyon analizi yapılmıştır. Hastaların sağkalım analizinde ölüm olayını belirtmek için 'event' değişkeni oluşturulmuş ve ölen hastalar 1 olarak kodlanmıştır. Hayatta kalan hastalar için, analiz tarihinde yaşadıkları süre 'survival time' olarak kaydedilmiş ve bu hastalar 0 olarak kodlanmıştır. Transplantasyon yapılan hastalar, transplantasyon tarihine kadar sağ kalmış olarak kabul edilmiş ve bu tarihteki takipleri sonlandırılmıştır; bu hastalar da 0 olarak kodlanmıştır. Bu şekilde, transplantasyon durumu 'censored' veri olarak ele alınmıştır. Yaşam süresiyle ilişkili bulunan parametrelerin mortaliteyi belirleyici cut-off değerleri ROC analizi ve Youden indeksi ile hesaplanmıştır. Bu cut-off değerlerinin altı ve üstüne sahip hastaların yaşam süreleri Kaplan-Meier analizi ile incelenmiş ve farklılıklar log-rank testi ile hesaplanmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir. Microsoft Excel dosyasına kaydedilen veriler tamamen numerik hale getirildikten sonra istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25, Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 312 hastanın 298'i (%95.5) erkek, 14'ü kadındı (%4.5); yaş ortalaması 54±10 olarak hesaplandı. Hastaların 15'i (%4.8) alkolik hepatit (AH), 265'i (%84.9) alkole bağlı siroz (AS), 32'si (%10.3) alkole bağlı karaciğer yağlanması (AY) tanısı ile izlendi.

Tablo 6. Hastaların bazal karakteristikleri – sürekli değişkenler

	Alkolik hepatit	Alkole bağlı siroz	Alkole bağlı yağlanma	p	Genel
Yaş	59.1 (50.2-61.4)	55.3 (53.7-56.9) ^c	50.3 (44.9-53.9) ^c	0,032	54.5 (53.3-56.3)
Günlük alkol miktarı (birim)	8 (5.5-9.7) ^b	8 (8-8) ^c	5 (5-5) ^{b,c}	<0,001	8 (6.2-8)
Alkol kullanım süresi (yıl)	25 (15-30)	25 (20.2-25) ^c	17.5 (10-20) ^c	<0,001	25 (20-25)
Sigara kullanımı (paket-yıl)	30 (5.3-40)	30 (25-30)	20 (0-30)	0,163	30 (20-30)
AST (U/L)	89 (68-101) ^{a,b}	41 (39-44) ^a	35 (24-48) ^b	<0,001	42 (39-45)
ALT (U/L)	38 (30-59) ^a	23 (21-25) ^{a,c}	32 (25-55) ^c	<0,001	25 (23-27)
ALP (U/L)	131 (111-183) ^b	113 (106-119) ^c	92 (67-101) ^{b,c}	<0,001	111 (106-116)
GGT (U/L)	114 (57-212)	105 (93-121)	84 (50-140)	0,388	106 (92-120)
Albumin (g/L)	31±5 ^{a,b}	37±6 ^{a,c}	45±4 ^{b,c}	<0,001	38±6
Bilirubin (mg/dL)	4.97 (4.23-6.77) ^{a,b}	1.2 (1.1-1.3) ^{a,c}	0.6 (0.5-0.75) ^{b,c}	<0,001	1.1 (1.06-1.22)
Kreatinin (mg/dL)	0.79 (0.68-1)	0.79 (0.76-0.8)	0.8 (0.71-0.91)	0,855	0.79 (0.77-0.8)
Sodyum (mEq/L)	136 (128-139) ^{a,b}	139 (138-139) ^{a,c}	140 (139-141) ^{b,c}	0,001	139 (138-139)
Potasyum (mEq/L)	4.31±0.53	4.27±0.54 ^c	4.53±0.43 ^c	0,024	4.3±0.54
Kalsiyum (mg/dL)	9.2 (9-9.7)	9 (8.9-9.2) ^c	9.3 (9.2-9.7) ^c	<0,001	9.1 (9-9.2)
INR	1.7 (1.43-1.8) ^{a,b}	1.2 (1.2-1.2) ^{a,c}	1 (1-1.04) ^{b,c}	<0,001	1.2 (1.2-1.2)
BK (103/μL)	6.75 (6.31-8.72)	6.35 (5.97-6.76) ^c	7.25 (6.87-8.56) ^c	0,001	6.54 (6.24-6.82)
Hb (g/dL)	10.8±1.2 ^{a,b}	12.0±1.9 ^{a,c}	14.4±1.7 ^{b,c}	<0,001	12.2±2
Trombosit (10³/μL)	95 (70-135) ^b	122 (117-134) ^c	220 (201-264) ^{b,c}	<0,001	131 (122-141)
AKŞ (mg/dL)	104 (91-112)	101 (95-101)	88 (88-104)	0,345	101 (95-101)
Child-Pugh skoru	10 (9.3-11.7) ^{a,b}	6 (6-6) ^{a,c}	5 (5-5) ^{b,c}	<0,001	6 (6-6)
MELD skoru	19 (17-21) ^{a,b}	9 (9-10) ^{a,c}	6 (6-7) ^{b,c}	<0,001	9 (9-10)
MELD-Na skoru	20 (17-27) ^{a,b}	10 (9-11) ^{a,c}	7 (6-7) ^{b,c}	<0,001	10 (9-11)
AST_ALT_oranı	2 (1.71-2.41) ^b	1.69 (1.59-1.87) ^c	0.87 (0.71-1.14) ^{b,c}	<0,001	1.64 (1.54-1.76)
FİB-4	7.38 (4.64-13.65) ^{a,b}	4.11 (3.6-4.38) ^{a,c}	1.24 (1-1.4) ^{b,c}	<0,001	3.65 (3.4-4.2)

AST:aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, INR: International Normalized Ratio, BK: beyaz küre, Hb: hemoglobin, AKŞ: açlık kan şekeri, MELD: model for endstage liver disease, MELD-Na: model for endstage liver disease-sodyum, AST/ALT: aspartat aminotransferaz/ alanin aminotransferaz, FİB-4: Fibrosis index-based 4

a: alkolik hepatit ve alkole bağlı siroz grubu arasında anlamlı farklılık

b: alkolik hepatit ve alkole bağlı yağlanma arasında anlamlı farklılık var

c: alkole bağlı siroz ve alkole bağlı yağlanma arasında anlamlı farklılık var

Albumin, potasyum, hemoglobin düzeyleri normal dağılım göstermiş ve bu değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Diğer bütün değişkenler normal dağılım göstermedikleri için median (%95 güven aralığı) olarak yazılmıştır.

Hastalara ait özellikler Tablo 6 ve Tablo 7’de görülmektedir.

Beklendiği gibi AH hastalarında AST, bilirubin düzeyi ve INR diğer hastalardan daha yüksek bulunmuştur. MELD, MELD-Na, Child-Pugh skorları da bu grupta diğer hastalardan yüksektir. Siroz hastalarının MELD, MELD-Na, Child-Pugh skorları yağlanma hastalarından yüksek bulunmuştur. Siroz hastalarının ortanca Child-Pugh skoru 6’dır. Hastaların tanı anında önemli bir dekompanseasyon göstermediği anlaşılmaktadır. Siroz tanıları önemli oranda klinik bulgularla konmuştur. Buna rağmen siroz hastalarının yüksek FIB-4 skorları hastaların siroz tanılarının gerçeği ve doğru olduğunu kanıtlamaktadır.

Hastaların farklı klinik tablolarına göre alkol tüketme paternlerinde önemli farklılık görülmemiştir. Ama yağlanma hastalarının daha kısa süreli ve daha az günlük alkol kullandıkları görülmektedir. Karaciğerdeki hasarın alkolün dozuyla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır.

Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber alkole bağlı siroz hastalarında diyabet oranı %34, yağlanmalarda %21.9 civarındadır. Yağlanma hastasının sayıca az olmasından dolayı tip 2 hata olmuş olmalıdır. Muhtemelen diyabet varlığının karaciğer harabiyetinde ilave katkısı vardır. Gene metabolik sendromun bir komponenti olarak hipertansiyon siroz hastalarında yağlanma hastalarına göre belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (%26’ya %9.4).

Tanı anında 30 (%9.6) hastanın Child-Pugh skoru C idi. Tanıdan sonra 27 (%8.7) hastaya karaciğer nakli yapıldı. Takipte 197 (%63.1) hastanın dekompanseasyon nedeniyle nakil ihtiyacı geliştiği veya öldüğü görüldü. Nakil uygulanan 27 hastanın 10’u takipte öldü. Tanıdan sonra 21 (%6.7) hastada karaciğer dışı malinite gelişti. Hastaların 22’sinde (%7) pankreas hastalığı gelişmiştir.

Hastaların %50’ye yakınında geçirilmiş hepatit B serolojisi vardır. Bu oran toplumda görülen %30 oranından yüksektir.

Tabloda görülen farklılıklar siroz hastalarının beklenen özelliklerine bağlı farklılıklardır.

Tablo 7. Hastaların bazal karakteristikleri – kategorik değişkenler

	Alkolik hepatit		Alkole bağlı siroz		Alkole bağlı yağlanma		p	Genel	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	p	Sayı	%
Cinsiyet (Erkek)	15	100.0	253	95.5	30	93.8	0.829	298	95.5
Sert içki kullanımı	13	86.7	185	69.8	18	56.3	0.104	216	69.2
Şarap kullanımı	1	6.7	54	20.4	6	18.8	0.525	61	19.6
Bira kullanımı	2	13.3	36	13.6	8	25.0	0.205	46	14.7
Diyabetes mellitus	1 ^a	6.7	90 ^a	34.0	7	21.9	0.036	98	31.4
Koroner arter hastalığı	0	0.0	38	14.3	4	12.5	0.364	42	13.5
Hipertansiyon	2	13.3	69	26.0 ^c	3	9.4 ^c	0.070	74	23.7
Kronik böbrek hastalığı	0	0.0	14	5.3	2	6.3	0.860	16	5.1
KOAH	0	0.0	16	6.0	2	6.3	1.000	18	5.8
Karaciğer dışı maliniteler	0	0.0	17	6.4	4	12.5	0.304	21	6.7
Hastane yatışı	15 ^b	100.0	228 ^c	86.0	7 ^{b,c}	21.9	<0.001	250	80.1
Assit varlığı	12 ^b	80.0	205 ^c	77.4	0 ^{b,c}	0.0	<0.001	217	69.6
Hepatik ensefalopati öyküsü	14 ^{a,b}	93.3	144 ^{a,c}	54.3	0 ^{b,c}	0.0	<0.001	158	50.6
Peritonit öyküsü	4 ^b	26.7	47 ^c	17.7	0 ^{b,c}	0.0	0.005	51	16.3
Özofagus varis kanaması öyküsü	3 ^b	20.0	86 ^c	32.5	0 ^{b,c}	0.0	<0.001	89	28.5
Psikiyatri Başvuru İhtiyacı	12 ^b	80.0	192 ^c	72.5	13 ^{b,c}	40.6	0.001	217	69.6
Geçirilmiş hepatit B	5	33.3	128	48.3	13	40.6	0.403	146	46.8
Pankreas hastalığı	1	6.7	19	7.2	2	6.3	1.000	22	7.1
AST >2xALT	7 ^b	46.7	96 ^c	36.2	1 ^{b,c}	3.1	<0.001	104	33.3
3 ay sonra GGT >2xNÜS	3	20.0	79	29.8	7	21.9	0.565	89	28.5
GGT >NÜS	11	73.3	209	78.9	22	68.8	0.359	242	77.6
GGT >2xNÜS	8	53.3	128	48.3	14	43.8	0.832	150	48.1
ALP >NÜS	8 ^b	53.3	102 ^c	38.5	3 ^{b,c}	9.4	<0.001	113	36.2
Albumin <35 g/L	11 ^{a,b}	73.3	79 ^{a,c}	29.8	0 ^{b,c}	0.0	<0.001	90	28.8
Bilirubin >NÜS	15 ^{a,b}	100.0	161 ^{a,c}	60.8	3 ^{b,c}	9.4	<0.001	179	57.4
Kreatinin >NÜS	0	0.0	12	4.5	2	6.3	0.829	14	4.5
Na <136 mEq/L	7 ^{a,b}	46.7	51 ^{a,c}	19.2	1 ^{b,c}	3.1	0.002	59	18.9
INR>1.2	15 ^{a,b}	100.0	108 ^{a,c}	40.8	1 ^{b,c}	3.1	<0.001	124	39.7
Trombosit <150 x10³/µL	13 ^b	86.7	176 ^c	66.4	1 ^{b,c}	3.1	<0.001	190	60.9
Glukoz >100 mg/dL	8	53.3	137	51.7	13	40.6	0.520	158	50.6

AST:aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, INR: International Normalized Ratio, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
a: alkolik hepatit ve alkole bağlı siroz grubu arasında anlamlı farklılık
b: alkolik hepatit ve alkole bağlı yağlanma arasında anlamlı farklılık var
c: alkole bağlı siroz ve alkole bağlı yağlanma arasında anlamlı farklılık var

Tablo 8. Siroz hastalarında cinsiyete göre değişkenlerdeki farklılıklar

	Erkek	Kadın	p
Yaş	55.6±10.0	42.8±7.5	<0.001
Günlük Alkol Miktarı (birim)	8 (8-8)	7 (5-8.8)	0.368
Alkol Kullanım Süresi (yıl)	25 (25-28.7)	15 (10-20)	<0.001
Sigara Kullanımı (paket-yıl)	30 (25-30)	18.5 (1.7-30)	0.127
AST (U/L)	40 (38-44)	45 (30-58)	0.542
ALT (U/L)	23 (21-26)	19 (14-31)	0.295
ALP (U/L)	111 (106-118)	138 (123-167)	0.045
GGT (U/L)	99 (90-119)	149 (74-207)	0.322
Albumin (g/L)	37 (36-38)	40 (36-41)	0.370
Bilirubin (mg/dL)	1.2 (1.1-1.35)	0.88 (0.74-1.17)	0.062
Kreatinin (mg/dL)	0.79 (0.77-0.81)	0.57 (0.43-0.72)	<0.001
Sodyum (mEq/L)	139 (138-139)	138 (137-139)	0.463
Potasyum (mEq/L)	4.3±0.5	4.4±0.5	0.204
Kalsiyum (mg/dL)	9 (8.9-9.2)	9.2 (8.3-9.7)	0.424
INR	1.2 (1.2-1.2)	1.1 (1.08-1.2)	0.064
BK (103/µL)	6.33 (5.91-6.75)	6.63 (5.51-8.59)	0.264
Hb (g/dL)	12.0±2.0	11.7±1.6	0.532
Trombosit (10³/µL)	122 (113-131)	177 (122-261)	0.012
AKŞ (mg/dL)	101 (95-101)	96 (83-121)	0.444
Child-Pugh skoru	6 (6-6)	5 (5-6)	0.069
MELD skoru	10 (9-10)	8 (7-9)	0.027
MELD-Na skoru	10 (9-11)	9 (7-9)	0.025
AST_ALT_oranı	1.69 (1.59-1.85)	2.29 (1.43-2.95)	0.199
FİB-4	4.16 (3.64-4.45)	3.08 (1.1-4.2)	0.025

Kısaltmalar Tablo 6'daki ile aynıdır.

Yaş, potasyum ve hemoglobin normal dağılım gösterdiği için ortalama±standart sapma olarak belirtilmiştir. Diğer değişkenler normal dağılım göstermediği için ortanca (%95 güven aralığı) şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılım gösterenler student t testi, diğerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

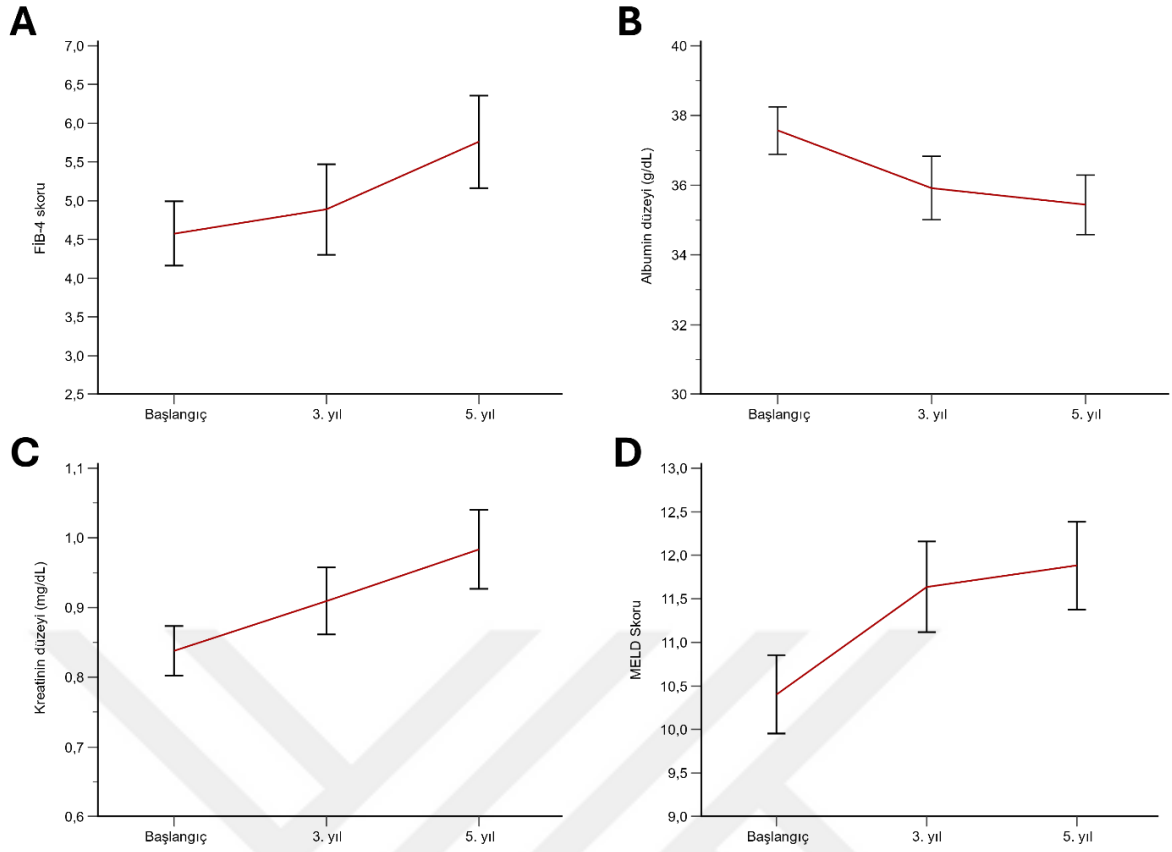
Kadınların alkole hassasiyetleri farklı olduğu için siroz tanısı konan kadın ve erkeklerin bazal karakteristikleri arasındaki farklılıklar Tablo 8’de sunulmuştur. Siroz tanısı alan kadınların alkol kullanım süreleri daha kısa olmasına rağmen daha erken yaşta siroz tanısı aldıkları görülmektedir. Bu da kadınların alkole daha hassas olmalarının bir göstergesi olabilir. Kadınların MELD ve MELD-Na skorlarının daha düşük olması, Child-Pugh skorunun daha düşük olma eğiliminde olması ve FIB-4 skorlarının daha düşük olması siroz tanılarının erkeklere nazaran biraz daha erken konmuş olabileceğini düşündürmektedir. Yaşlarının küçük olmasında bunun da rolü olabilir.

Hastaların laboratuvar değerlerinin yıllar içindeki değişimi Tablo 9’da görülmektedir. Elimizde hastaların alkolü kesme bilgileri olmamasına rağmen AST ve GGT’nin yıllar içinde düşüyor olması hastaların bir kısmının alkolü bırakmış olmasıyla ilişkili olmalıdır. FIB-4 skorunun giderek yükselmesi, MELD ve MELD-Na düzeylerinin de giderek artması, trombosit sayısının düşmesi, yıllar içinde sirozlarının ilerlediğinin bir göstergesi olmalıdır.

Şekil 4’te Tablo 9’da görülen değişikliklerden bazıları görsel hale getirilmiştir. Burada FIB-4 skorunda, albumin düzeyinde, kreatinin düzeyinde ve MELD skorundaki değişiklikler görülmektedir. Bu değişiklikler de hastalarda yıllar içerisinde sirozun ilerlediğini ortaya koymaktadır.

Tablo 9. Siroz hastalarında laboratuvar parametrelerinin yıllar içindeki değişimi

	Başlangıç	3 yıl	5 yıl	p	F
AST (U/L)	41 (39-44)	33 (30-36)	34 (27-38,939)	<0.001	ab
ALT (U/L)	23 (21-25)	20 (19-22)	19 (18-20,939)	<0.001	b
ALP (U/L)	113 (106-119)	105 (101-113)	109 (100-118)	0.840	
GGT (U/L)	105 (93-121)	63 (56-75)	56 (50-64)	<0.001	ab
Albumin (g/L)	37 (36-38)	36 (35-37)	36 (35-37)	<0.001	ab
Bilirubin (mg/dL)	1,2 (1,1-1,3)	1,37 (1,19-1,6)	1,3 (1,191-1,4)	0.416	
Kreatinin (mg/dL)	0,79 (0,76-0,8)	0,8 (0,77-0,84)	0,88 (0,84-0,92)	<0.001	ab
Sodyum (mEq/L)	139 (138-139)	138 (137-138)	138 (138-139)	0.002	a
Potasyum (mEq/L)	4,2 (4,1-4,3)	4,3 (4,3-4,4)	4,4 (4,3-4,5)	0.015	b
Kalsiyum (mg/dL)	9 (8,9-9,2)	8,9 (8,7-8,9)	8,6 (8,5-8,8)	<0.001	ab
INR	1,2 (1,2-1,2)	1,2 (1,2-1,3)	1,2 (1,2-1,3)	0.094	
BK (10³/µL)	6,35 (5,97-6,76)	5,71 (5,55-6,03)	5,35 (5,11-5,67)	<0.001	ab
Hb (g/dL)	12,1 (11,9-12,6)	11,9 (11,5-12,1)	12,2 (11,7-12,5)	0.249	
Trombosit (10³/µL)	122 (117-134)	107 (99-116)	102 (94-109)	<0.001	abc
AKŞ (mg/dL)	101 (95-101)	108 (102-108)	109 (108-111)	0.018	c
MELD skoru	9 (9-10)	11 (10-12)	11 (11-12)	<0.001	ab
MELD-Na skoru	10 (9-11)	12 (11-13)	12 (11-13)	<0.001	ab
FIB-4	4,112 (3,601-4,382)	4,048 (3,773-4,423)	4,656 (3,981-5,18)	0.002	bc
F: farklar, a:Başlangıç-3 yıl farklı; b: Başlangıç-5 yıl farklı; c: 3 yıl-5 yıl farklı. Üç grubun karşılaştırılması ve ikili karşılaştırmalar Friedman testiyle yapılmıştır Değerler ortanca ve (%95 güven aralığı) olarak sunulmuştur.					



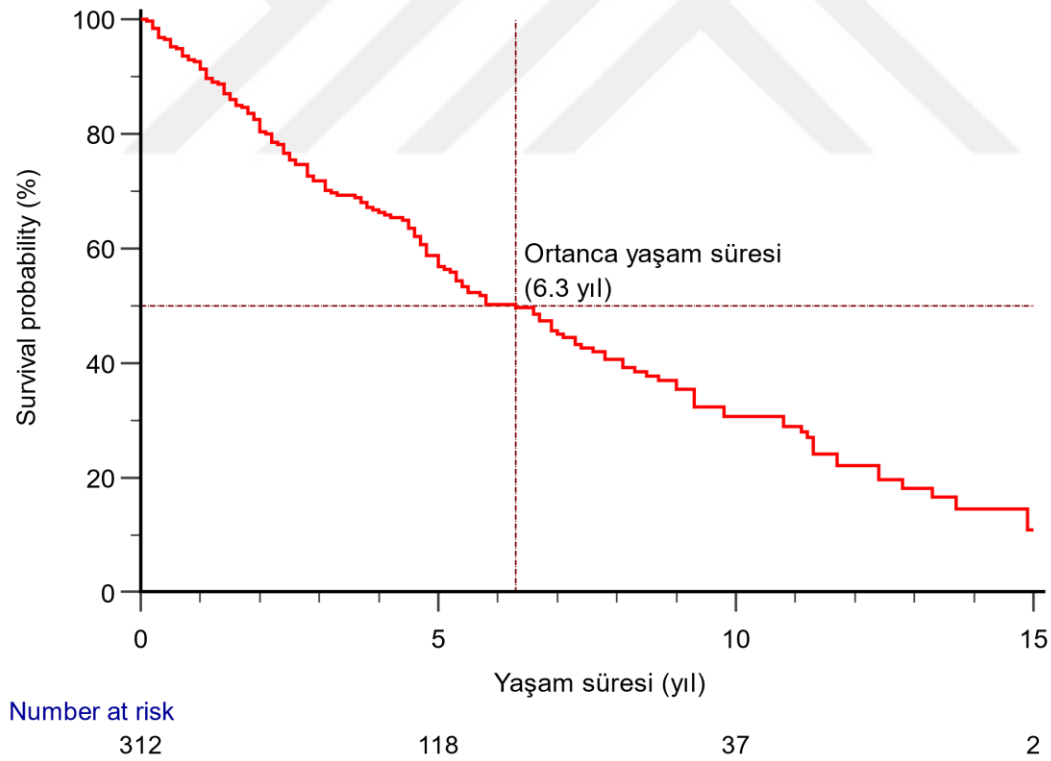
Şekil 4. Siroz hastalarında A: FIB-4 skorundaki (ortalama (%95 CI)), B: Albumin düzeyindeki (ortalama (%95 CI)), C: Kreatinin düzeyindeki (ortalama (%95 CI)), D: MELD skorundaki (ortalama (%95 CI)) yıllar içindeki değişimler. *CI: Confidence interval (güven aralığı)*

Takipler sırasında 40 (%12.8) hastada HCC gelişmiştir. Alkole bağlı karaciğer sirozlarında viral hepatitlere bağlı sirozlara nazaran kanser gelişme riski daha düşüktür. Alkole bağlı siroz hastaları içinde 38 hastada ortalama 11.8 yılda (%95 CI: 10.9-12.7) HCC gelişmiştir. HCC gelişmesi ile ilişkili bazal parametreler lojistik regresyon analizi ile araştırıldığında çok değişkenli analizde diyabetes mellitus varlığı, trombosit sayısı ve yaş bağımsız olarak kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (Tablo 10). Bunlar içinde diyabet varlığı en yüksek Odds ratio'ya sahip görünmektedir. Nitekim diyabet olan hastaların %23.5'inde (23/98) HCC gelişmişken, diyabet olmayanlarda bu oran %7.9 (17/214) olarak bulunmuştur ($p<0.0001$). Diğer bir bakışla HCC gelişen hastaların %57.5'inde diyabet mevcutken, HCC gelişmeyenlerde bu oran %27.6 olarak hesaplanmıştır.

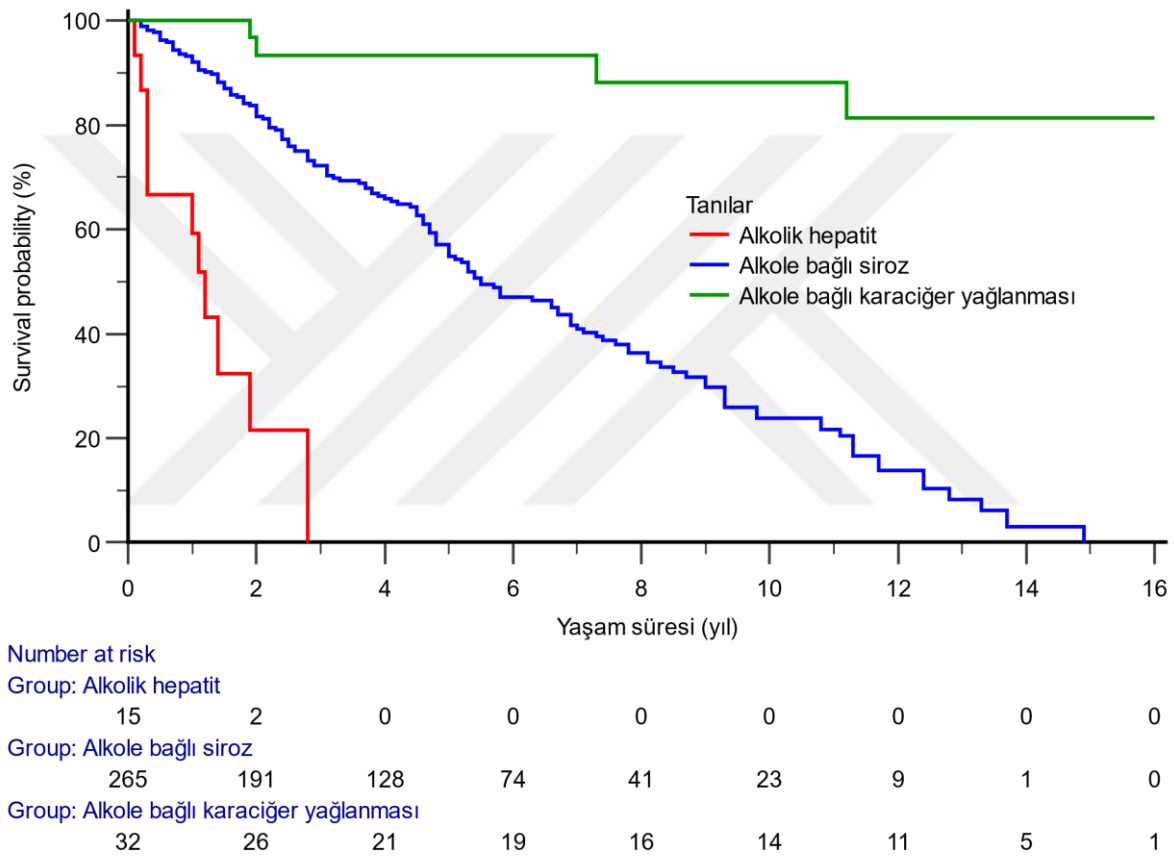
Tablo 10. HCC gelişimiyle ilişkili parametreler

Variable	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Diyabetes mellitus varlığı	3,5537	1,7986 to 7,0214	0,0003	2,8336	1,4077 to 5,7039	0,0035
Hipertansiyon varlığı	2,7879	1,3962 to 5,5671	0,0037	-	-	-
Platelet	0,9902	0,9840 to 0,9965	0,0022	0,9915	0,9848 to 0,9982	0,0129
Yaş	1,0551	1,0188 to 1,0926	0,0026	1,0462	1,0071 to 1,0867	0,02

Şekil 5'te çalışmaya alınan 312 hastanın ortanca yaşam süresi görülmektedir. Tüm hastaların ortalama yaşam süresi 7.8 (%95 CI: 6.9-8.8 yıl) yıl, ortanca yaşam süresi ise 6.3 (%95 CI: 5.1-7.3) yıldır.

**Şekil 5.** Tüm AİKH Hastalarının ortanca yaşam süresi

Alkolik hepatit, alkole bağıli siroz ve alkole bağıli karaciğer yağlanması olan hastaların ayrı ayrı yaşam süreleri Şekil 6'da görülmektedir. Ortalama ve ortanca yaşam süreleri Tablo 11'de verilmiştir. Alkole bağıli yağlanması olan hastaların ortalama yaşam süresi 18.7 yıldır. Türkiye'de erkeklerde beklenen ömür 75 yıl olarak bilindiğine göre alkole bağıli karaciğer yağlanması olanların yaşam süresinin kabaca 6 yıl kadar kısaldığı söylenebilir. Siroz hastalarının ortanca yaşam süresi 5.5 yıldır.

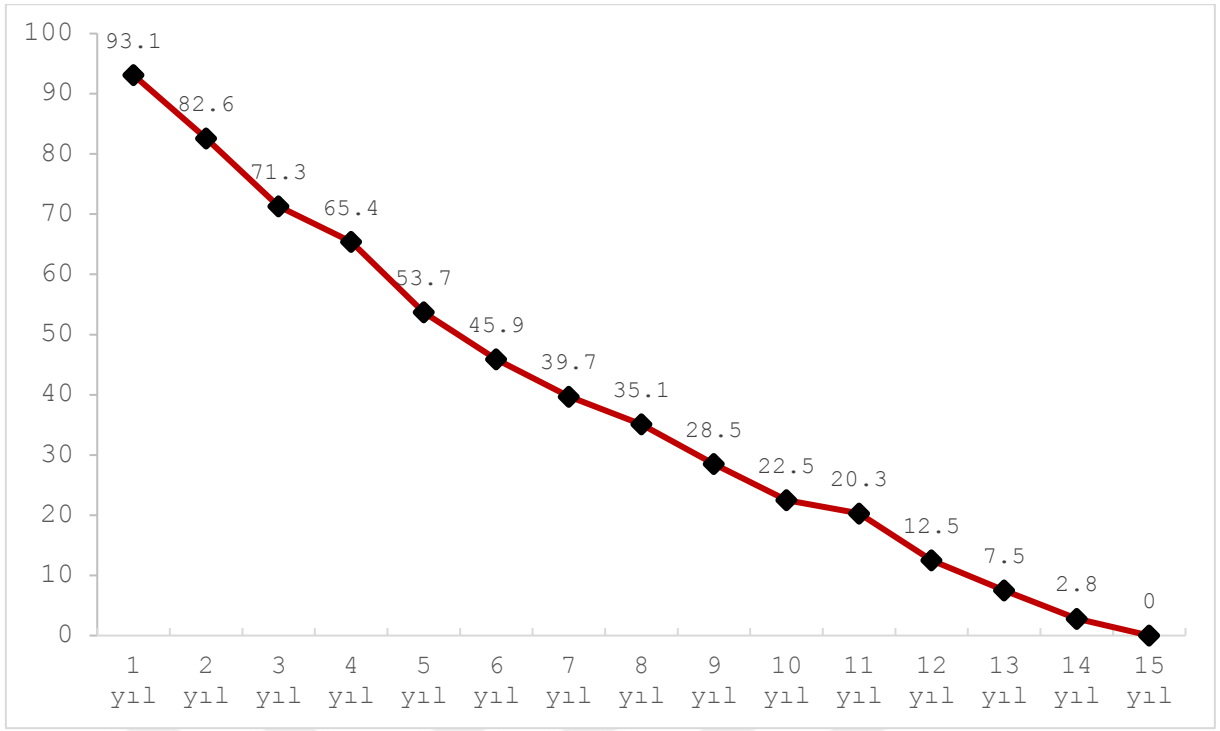


Şekil 6. AİKH tanılı hastalarda hasta gruplarına göre sağkalım oranları

Tablo 11. Farklı tanıların ortalama ve ortanca yaşam süreleri

Gruplar	Ortalama	SE	Ortalamanın %95 güven aralığı	Ortanca	Ortancanın %95 güven aralığı
Alkolik hepatit	1,301	0,277	0,758 to 1,843	1,200	0,300 to 1,900
Alkole bağıli siroz	6,484	0,310	5,877 to 7,092	5,500	5,000 to 6,900
Alkole bağıli karaciğer yağlanması	18,678	1,250	16,228 to 21,128	-	
Overall	7,836	0,503	6,850 to 8,823	6,300	5,100 to 7,300

p<0.0001



Şekil 7. Siroz hastalarının kümülatif sağkalımı

Siroz hastalarının kümülatif sağkalım oranları Şekil 7’de görülmektedir. İki yıllık sağkalım oranı %82.6, beş yıllık %53.7, on yıllık %22.5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12’de yaşam süresi ile ilişkili bazal değerlerin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analiz sonuçları görülmektedir. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, yaş, sigara kullanımı, assit varlığı, HES öyküsü, peritonit öyküsü, ÖVK öyküsü, ALP, albümin, total bilirubin, kreatin düzeyi, INR ve hemoglobin düzeyi, FIB-4 skoru, Child-Pugh skoru, MELD skoru ve MELD-Na skoru yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş, assit varlığı, ÖVK öyküsü, ALP düzeyi, kreatin düzeyi ve Child-Pugh skoru yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur.

AS tanıli hastalarda 5 yıllık yaşam süresini öngörmek için yaş, assit varlığı, ÖVK öyküsü, ALP düzeyi, kreatin düzeyi ve Child-Pugh skoruna göre formül oluşturulmuştur. Formülün değişkenlere göre sabitleri Tabloda 13’te özetlenmiştir.

Tablo 12. Siroz hastalarında yaşam süresiyle ilişki gösteren bazal değerler

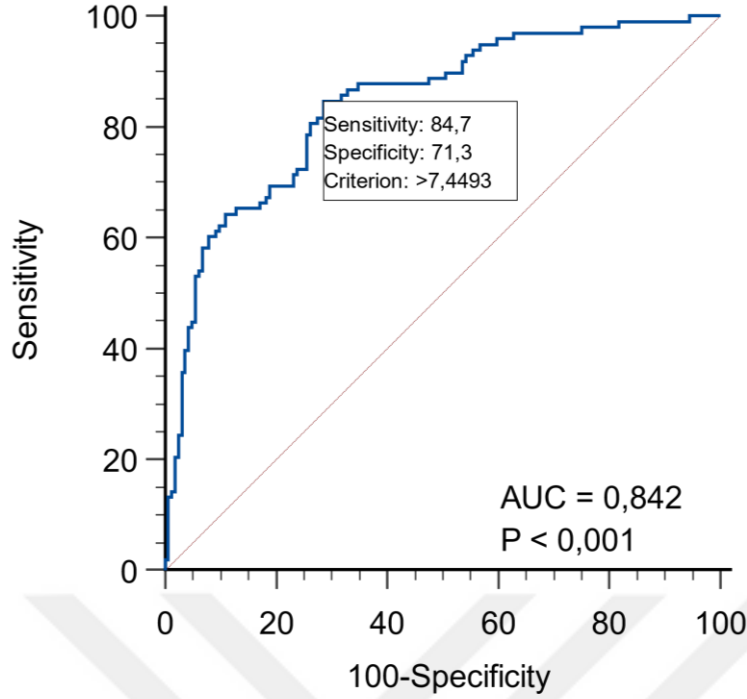
	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz		
Covariate	HR	95% CI of HR	p		HR	95% CI of HR	p
Sigara paket yılı	1,0106	1,0038 to 1,0174	0,0021		-	-	-
Assit varlığı	4,0244	2,3204 to 6,9798	<0,0001		3,517	1,9724 to 6,2713	<0,0001
HES öyküsü olması	1,8997	1,3590 to 2,6555	0,0002		-	-	-
Peritonit öyküsü	1,7175	1,1695 to 2,5223	0,0058		-	-	-
ÖVK öyküsü	2,2937	1,6642 to 3,1614	<0,0001		1,9041	1,3426 to 2,7005	0,0003
Alkalen fosfataz (U/L)	1,005	1,0023 to 1,0077	0,0003		1,0056	1,0027 to 1,0084	0,0001
Albümin (g/L)	0,8853	0,8555 to 0,9161	<0,0001		-	-	-
T. Bilurubin (mg/dL)	1,7105	1,5082 to 1,9400	<0,0001		-	-	-
Kreatinin (mg/dL)	2,1836	1,2894 to 3,6980	0,0037		1,8538	1,1035 to 3,1143	0,0197
Na+ mEq/L	0,9294	0,8924 to 0,9679	0,0004		-	-	-
INR	5,5741	2,6246 to 11,8382	<0,0001		-	-	-
Hemoglobin (g/dL)	0,8322	0,7642 to 0,9062	<0,0001		-	-	-
FİB-4	1,0978	1,0664 to 1,1301	<0,0001		-	-	-
Child-Pugh skoru	1,8392	1,6572 to 2,0411	<0,0001		1,7393	1,5574 to 1,9424	<0,0001
MELD skoru	1,1758	1,1233 to 1,2308	<0,0001		-	-	-
MELD-Na skoru	1,1469	1,1056 to 1,1897	<0,0001		-	-	-
Yaş	1,0219	1,0047 to 1,0393	0,0121		1,0292	1,0098 to 1,0489	0,003

HES: hepatik ensefalopati, ÖVK: özofagus varis kanaması, T. Bilurubin: total bilurubin, Na: Sodyum, INR: International Normalized Ratio, FİB-4: Fibrosis Index-Based 4, MELD: model for endstage liver disease, MELD-Na: model for end stage liver disease-sodyum

Tablo 13. Değişkenlere göre oluşturulan formülün katsayı ve sabitleri

Covariate	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Yaş	0,02874	0,009698	8,7817	0,003	1,0292	1,0098 to 1,0489
Assit varlığı	1,2576	0,2951	18,1626	<0,0001	3,517	1,9724 to 6,2713
ÖVK_Öyküsü	0,644	0,1783	13,0515	0,0003	1,9041	1,3426 to 2,7005
Alp (U/L)	0,005545	0,001448	14,6614	0,0001	1,0056	1,0027 to 1,0084
Kreatin (mg/dl)	0,6172	0,2647	5,4384	0,0197	1,8538	1,1035 to 3,1143
Child-Pugh Skoru	0,5535	0,05634	96,4942	<0,0001	1,7393	1,5574 to 1,9424

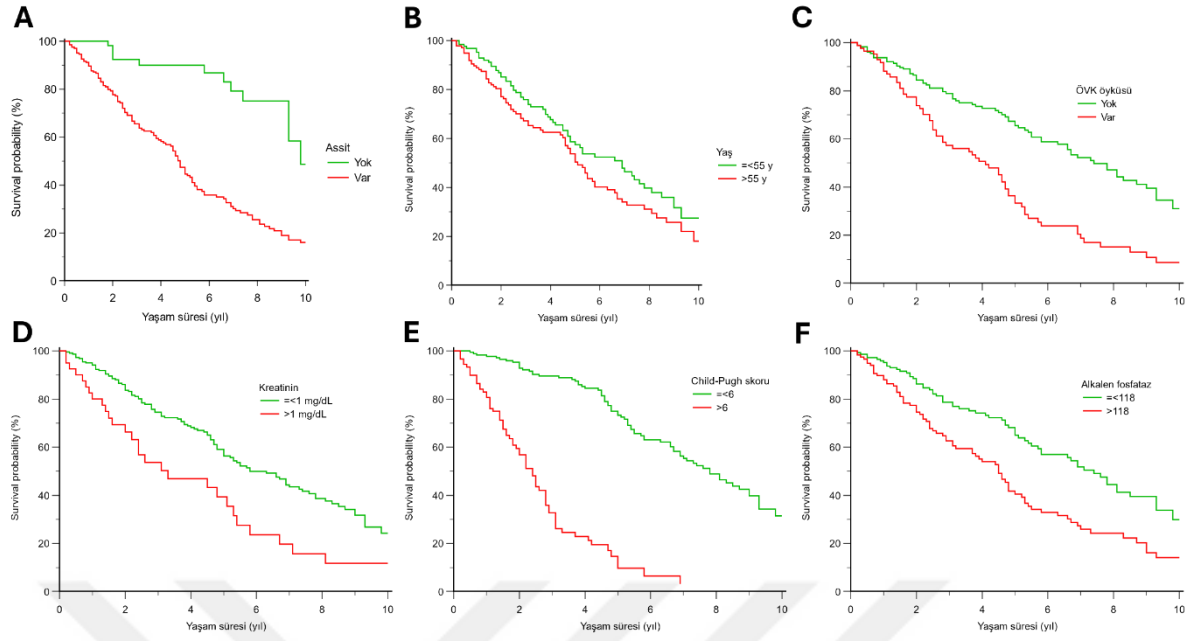
(Yaş*0,02874) + (Assit varsa: 1,2576) + (ÖVK öyküsü varsa: 0,644) + (ALP*0,005545) + (Child-Pugh*0,5535)



Şekil 8. Yukarıdaki formüle göre hesaplanan prognostik indeksin 5 yıllık yaşam süresini ön görme değeri

Tablo 14. Yaşam süresi ile ilişkili parametrelerin ROC analizi ile hesaplanan sınır değerlerine göre ortalama ve ortanca yaşam süreleri

Karakteristik	Ortalama	SE	Ortalama'nın %95 CI	Ortanca	Ortanca'nın %95 CI	p
Assit yok	10,187	0,747	8,724 to 11,651	9,800	9,300 to 13,700	<0.001
Assit var	5,457	0,308	4,855 to 6,060	4,800	4,100 to 5,300	
55 yaş altı	7,087	0,489	6,129 to 8,045	6,900	4,800 to 8,100	0.025
55 yaş üstü	5,731	0,382	4,981 to 6,480	5,100	4,600 to 5,800	
Kreatinin≤1 mg/dL	6,639	0,321	6,010 to 7,268	5,800	5,000 to 7,400	0.011
Kreatinin>1 mg/dL	4,675	0,799	3,110 to 6,240	3,300	2,000 to 5,300	
Child-Pugh skoru 5-6	7,948	0,353	7,255 to 8,640	7,800	6,700 to 9,000	<0.001
Child-Pugh skoru ≥7	2,662	0,215	2,240 to 3,083	2,400	1,800 to 2,800	
ÖVK öyküsü yok	7,466	0,413	6,656 to 8,276	7,400	5,800 to 9,000	<0.001
ÖVK öyküsü var	4,504	0,377	3,765 to 5,243	4,100	2,600 to 4,800	
ALP <118 U/L	7,337	0,424	6,506 to 8,168	7,400	5,700 to 8,500	0.003
ALP ≥118 U/L	5,181	0,410	4,377 to 5,985	4,500	3,200 to 5,200	
ÖVK: özofagus varis kanaması, ALP: alkalen fosfataz, SE: standart error						

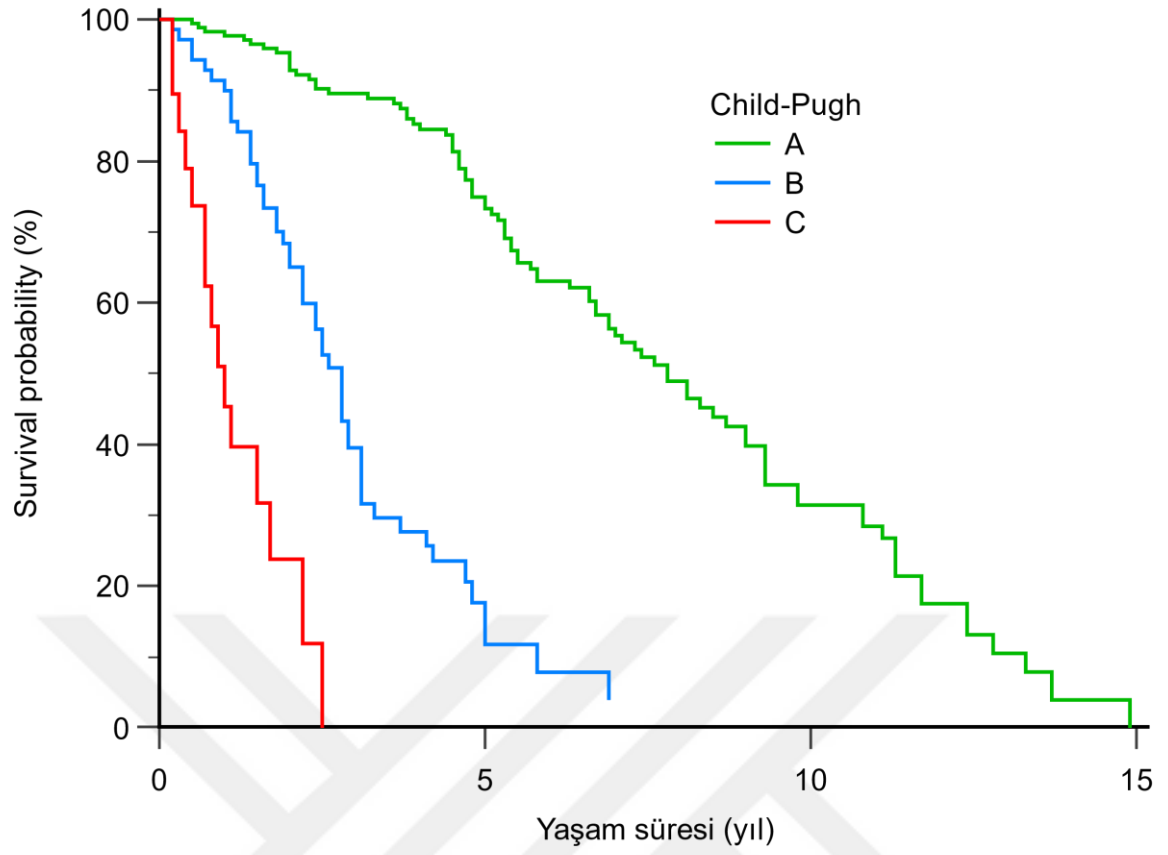


Şekil 9. Hastaların bazal özelliklerine göre bağımsız olarak yaşam süresiyle ilişki gösteren parametreler. A: Assit olan ve olmayan, B: Yaş ≤ 55 ve >55 olanlar, C: özofagus varis kanaması olan/olmayan, D: Kreatinin ≤ 1 mg/dL ve >1 mg/dL olanlar, E: Child-Pugh A, B ve C olanlar, F: Alkalen fosfataz düzeyi ≤ 118 U/L ve >118 U/L olanların yaşam süreleri (Sınır değerler (cut-off) ROC analizleriyle tespit edilmiştir).

Kreatin düzeyi 1 mg /dl'den büyük ve küçük olan, Child-Pugh skoru 5-6 ve Child-Pugh skoru 6'dan büyük olan, ÖVK öyküsü olan ve olmayan, ALP düzeyi 118 U/L'nin altında ve üstünde olan alkole bağlı siroz hastalarının ortalama ve ortanca yaşam süreleri Tablo 14'te ayrı ayrı gösterilmektedir.

Tablo 14'te sunulan sınır değerlere göre yaşam sürelerini daha görsel hale getirmek üzere çizilen Kaplan-Meier grafikleri Şekil 9'da sunulmuştur.

Child-Pugh skoru sirozu olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede çok eskiden beri kullanılan en geçerli araçlardanır. Child-Pugh kategorilerine göre alkole bağlı siroz hastaların sağkalım oranları ve yaşam süreleri Şekil 10 ve Tablo 15'te görülmektedir.



Şekil 10. Child- Pugh A, B ve C olan hastaların sağkalım oranları

Tablo 15. Child- Pugh A, B ve C olan hastaların ortalama yaşam süresi

Child-Pugh kategorisi	Ortalama	SE	Ortalama'nın %95 CI	Ortanca	Ortanca'nın %95 CI
A	7,948	0,353	7,255 to 8,640	7,800	6,700 to 9,000
B	2,997	0,240	2,528 to 3,467	2,800	2,200 to 3,100
C	1,192	0,192	0,816 to 1,569	1,000	0,500 to 1,700

p<0.0001

5. TARTIŞMA

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı hem dünya genelinde hem de ülkemizde kronik karaciğer hastalığının yaygın bir nedenidir. AİKH'nin prognozunu ve prognozla ilişkili faktörleri araştıran, Türkiye'de yapılmış bir yayın bulunamamıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yapılan bu çalışmada alkolle ilişkili karaciğer hastalığı olan bireylerde hastaların bazal özellikleri, gelişen komplikasyonları ve yaşam süreleri ile ilişkili faktörleri araştırılmıştır. Genel yaşam süresini öngören bir prognostik indeks geliştirilmiştir. 312 AİKH hastasının 298'ini (%95.5) erkek hastalar oluşturmaktadır. Günlük alkol tüketim miktarının ortalama ve medyanı 8 birimdir. Ortalama alkol kullanımı 24.5 yıldır. Hastaların ortalama Child-Pugh skoru 6.5'tir.

Pek çok çalışmada AİKH tanısından sonra alkol alımına devam edilmesinin hastalığın prognozunu kötü etkilediği gösterilmiştir (61,66). Çalışmamızda hastaların ortalama GGT ve AST düzeyinin takipleri süresince düşmesi bazı hastaların alkol alımını kesmiş olmasından kaynaklanabilir ancak çalışmamızda alkol kullanımının kesilme bilgisi analize dahil edilmemiştir. Ayrıca hastaların takiplerinin üçüncü yıl GGT veya AST'si daha düşük olanların yaşam süresi bu değerleri düşmeyenlerden farklı bulunmamıştır.

Kadınların erkeklere göre daha az alkol tüketimi ile AİKH geliştirebileceği ve AİKH ile takipli kadın hastaların alkolün hepatotoksik etkilerine daha yatkın olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (67). Çalışmamızda da kadınların erkeklere göre daha az ortalama alkol tüketimi sergilediği ve erkeklere göre yaş ortalamasının daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Ancak siroz olan kadınların MELD ve MELD-Na skorları ve FIB-4 değerleri erkeklere nazaran daha düşüktür. Kadınların daha erken dönemde hekime başvurdıkları anlaşılmaktadır. Kadınların yaşlarının erkeklerden küçük olmasında bunun da rolü olabilir.

Hepatit B enfeksiyonunun alkolle ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesindeki rolü net olmamakla birlikte AİKH tanılı hastalarda geçirilmiş hepatit B serolojisi oranı toplumun genelinden yüksek saptanmaktadır. 1979'da İngiltere'de kronik karaciğer hastalığı olan 160 hasta ile yapılan bir çalışmada alkole bağlı karaciğer sirozu olanlarda geçirilmiş hepatit B oranı yaklaşık %38 olarak saptanmıştır. Bu oran aynı çalışmadaki karaciğer hastalığı olmayan kontrol grubundan 4, alkole bağlı siroz olmayan kronik karaciğer hastalarından ise yaklaşık 2 kat daha yüksekti. Polonya'da 1992'de alkol kullanım bozukluğu olan 144 hasta ile yapılan bir çalışmada geçirilmiş hepatit B oranı %50, kontrol grubunda ise %24 olarak bulunmuştur. 1996'da Yunanistan'da alkolle ilişkili karaciğer hastalığı olan 83 hasta ile yapılan bir çalışmada geçirilmiş hepatit B oranı %39.2 olarak saptanmıştır ve kontrol grubundan yaklaşık 2 kat daha

yüksekti (68–70). 2010 yılında Türkiye’de 5460 kişiyle yapılan bir çalışmada geçirilmiş hepatit B oranı yaklaşık %30 olarak bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda hastaların %46.8’inde geçirilmiş hepatit B serolojisi vardır. Bu oran toplumda görülen %30 oranından yüksektir. Bu durum alkolün bağışıklık yanıtını bozarak viral hepatitin de karaciğer hasarına katkıda bulunmasından kaynaklanmış olabilir.

1980 ve 1990’lı yıllarda yayımlanan çalışmalar genel olarak AİKH için karamsar bir prognoz göstermiştir. 1981’de Batı Birmingham’da ortalama yaşı 53 olan 242 alkole bağlı karaciğer sirozu tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların 1 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %60, 5 yıllık sağkalım oranı %36 olarak bulunmuştur. İtalya’da 1986’da alkole bağlı karaciğer sirozu tanılı 247 hastayı içeren bir çalışmada 1 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını yaklaşık %75 ve %44 olarak bulunmuştur. İspanya’da 1987’de Gines ve arkadaşlarının AS tanılı 122 hasta ile yürüttükleri bir çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %58 ve %39 olarak bulunmuştur. 1995’te Avusturya’da ortalama yaşı 52 olan AS tanılı 82 hasta ile yapılan bir çalışmada Propst ve arkadaşları 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %75, %23 ve %7 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada alkole bağlı karaciğer sirozu tüm etyolojilere bağlı karaciğer sirozu arasında en kötü prognoza sahipti (72–75). 1982 yılında Portekiz’de 12 yıl süreyle izlenen AİKH tanılı 463 hasta ile yapılan bir çalışmada 1 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %38.4 ve %25 olarak saptanmıştır (76). 2004 yılında Norveç’te alkole bağlı siroz tanılı 100 hasta ile yapılan bir çalışmada 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %51, %29 ve %16 olarak bulunmuştur (66). Bizim çalışmamızda 2000 yılı öncesi yapılan çalışmalardan belirgin derece yüksek bir sağkalım oranı bulduk. Alkole bağlı siroz hastalarının 2 yıllık sağkalım oranı %82.6, 5 yıllık sağkalım oranı %53.7, 10 yıllık sağkalım oranı ise %22.5 idi. Bu farkın nedeni bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonun çoğunun düşük Child-Pugh skoruna sahip olmasından, AİKH’yi değerlendiren 2000 öncesi yapılan çalışmaların ise çoğunluğunun ileri karaciğer hastalığı evrelerine sahip karışık popülasyonlardan oluşmasından ve geçen zaman içerisinde artan girişimsel işlem, görüntüleme yöntemleri gibi olanaklarının artması ile komplikasyonların erken fark edilmesinden kaynaklanabilir. Nitekim daha yakın dönem çalışmalarından birinde İspanya’da 2011 yılında alkole bağlı karaciğer sirozu tanılı 165 hasta ile yapılan bir çalışmada literatürde daha önce bildirilenlerden önemli ölçüde daha yüksek olan 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %83, %51 ve %25 olarak belirlenmiştir (77). Bu rakamlar bizim çalışmamızda elde ettiklerimize çok benzemektedir.

2023 yılında Danimarka’da yürütülen AİKH tanısı alıp 15 yıl izlenen ve ortalama yaşı 58 olan 23 binden fazla hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların %67’si takip sırasında ölmüştür. 2011 yılında 165 AİKH hastasının takip edildiği başka bir çalışmada hastaların %70’inin takip sırasında öldüğü bildirilmiştir. Ortanca sağkalım süresi 61 aydı (62,77). Bizim

çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %63.1'i takip sırasında öldü veya karaciğer nakli uygulandı. Alkole bağlı siroz için ortalama sağkalım süresi 6.5 yıl, ortanca sağkalım süresi ise 5.5 yıl olarak hesaplandı.

AİKH'nin şiddeti hastalığın prognozunu belirlemektedir. 2023 yılında Danimarka'da 23385 AİKH tanılı hasta ile yapılan aynı çalışmada alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda alkole bağlı karaciğer yağlanması olanlara göre 10 yılda daha yüksek ölüm oranları vardı (yüzde 47'ye karşı yüzde 16) (62). Bizim çalışmamızda da alkole bağlı karaciğer sirozu olanların 10 yıllık ölüm oranı %77.5, alkole bağlı karaciğer yağlanması olan hastaların ise yaklaşık %15 olarak hesaplanmıştır.

1982 yılında Portekiz'de 12 yıl süreyle izlenen AİKH tanılı 463 hasta ile yapılan bir çalışmada alkole bağlı karaciğer sirozu hastalarının %57'sinde assit öyküsü, %34'ünde gastrointestinal kanama öyküsü, %23'ünde HES öyküsü mevcuttu (76). 2011 yılında 165 AS hastasının takip edildiği bir çalışmada ortanca yaş 56, ortalama Child-Pugh skoru 9'du. Assit en sık görülen dekompanse bulgusuydu ve hastaların %51'inde saptanmıştı. Takip sırasında hastaların %11'inde HCC gelişti. 2004 yılında Norveç'te AS tanılı 100 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %10'unda HCC gelişmiştir (66,77). Bizim çalışmamızda da en sık görülen komplikasyon assit gelişimiydi, onu HES takip etti. Tüm hasta grubunun %69'unda assit, %51'inde HES, %28.5'inde ÖVK, %16.3'ünde SBP öyküsü vardı. Takipte hastaların %12.8'inde HCC gelişti.

1970'lerde AS tanılı 164 hasta ile yapılan bir çalışmada assiti olan hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %65 ve %40, assiti olmayan hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %90 ve %70 olarak hesaplandı. HES'in bazı çalışmalarda prognozu belirgin şekilde kötüleştirdiği gözlenmiştir. Benzer şekilde sarılık ve ÖVK varlığı da sağkalımı önemli ölçüde etkilemektedir (78). 1981'de Batı Birmingham'da ortalama yaşı 53 olan 242 AS tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada, assit birikimi olan AS hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20 iken, hepatik ensefalopati veya varis kanaması olan hastalarda %0 idi. 2003 yılında Paris'te AS tanılı 122 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada gastrointestinal kanaması olan ve olmayan hastalarda beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %23 ve %49 olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda assiti olmayan alkole bağlı siroz hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %85, assiti olan hastaların ise yaklaşık %50'dir. ÖVK öyküsü olan alkole bağlı siroz hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %35, ÖVK öyküsü olmayanların ise yaklaşık %75'tir. 2003 yılında Paris'te alkole bağlı siroz olan 122 hasta üzerinde yapılan aynı çalışmada, tüm hastaların beş yıllık sağkalım oranı %43, Child-Pugh skoru A, B ve C olan hastaların beş yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %66, %50 ve %25 olarak kaydedildi. (61,74). Bizim çalışmamızda Child-Pugh skoru A olan alkole bağlı siroz hastalarının ortalama yaşam

süresi 7.9 yıl (SE:0.35), Child-Pugh skoru B olan hastaların ortalama yaşam süresi 2.9 yıl (SE:0.24), Child-Pugh skoru C olan hastaların ortalama yaşam süresi ise 1.2 yıl (SE:0.19) olarak hesaplanmıştır.

2004 yılında Norveç'te AS tanılı 100 hasta ile yapılan bir çalışmada alkol kullanım düzeyi, yaş ve alkalen fosfatazın mortalite için önemli ve bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur (66). 2005'te 118 çalışmanın meta analiziyle yapılan bir incelemede, yaş, Child-Pugh skoru ve Child-Pugh skorunun parametrelerinin siroz hastalarında hayatta kalımın en yaygın bağımsız belirleyicileri olduğu bulundu (79). 2013 yılında Çin'de AİKH tanılı 205 hasta ile yapılan bir çalışmada kreatinin düzeyi, lökosit sayısı, INR düzeyi, MELD skoru, assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit öyküsü ve HCC'nin hayatta kalma süresini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (10). 2022 yılında Romanya'da yapılan ortalama yaşı 56 olan alkole bağlı karaciğer sirozu tanılı 1429 hasta ile yapılan bir çalışmada Child-Pugh skoru, MELD skoru, ÖVK, SBP öyküsü ve renal fonksiyonlarda bozulmanın sağkalım üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda da yaş, ALP düzeyi, kreatin düzeyi, assit öyküsü, ÖVK öyküsü ve Child-Pugh skorunun hem tekli hem çoklu analizlerde sağkalım üzerinde etkili olduğu bulundu. Bilirubin seviyesi, HES ve SBP öyküsü tekli analizlerde yaşam süresi üzerinde risk faktörü olarak saptanırken çok değişkenli analizde yaşam süresinin bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenemedi. Bu analizlerde bulunan Child-Pugh skoru gibi skorların bilirubin seviyesi ve HES varlığı gibi faktörlerden etkilenmesinden kaynaklanabilir.

2006 yılında 26 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında diyabetes mellitus varlığı artmış HCC riskiyle ilişkili bulunmuştur. 2006 yılında 771 hasta ile yapılan başka bir çalışmada diyabetes mellitus varlığı artmış HCC riski ile ilişkilendirilmiştir. 2007 yılında AS tanılı 47 hasta ile yapılan bir çalışmada diyabetes mellitus varlığı HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (81–83). Bizim çalışmamızda da diyabetes mellitus hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Çalışmamızın hasta sayısının fazla olması, hastaların uzun süre takip edilmiş olması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan bazı hastaların takip verilerine ulaşılamadı. Hastaların bazal ve takipteki klinik bilgileri hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların ölmeden önce bulunduğu yere en yakın sağlık kuruluşuna götürülmesinden dolayı hastaların ölüm nedenine güvenilir bir şekilde ulaşılamamıştır bu nedenle ölüm nedeni analize dahil edilememiştir. Hastalarda alkol kullanımını gizleme davranışı yaygın olduğundan alkol kullanım miktarı ve süresi güvenilir değildir. Ayrıca hastaların alkol kullanımının kesilme

bilgisi kayıtların güvenilir olmaması nedeniyle analize dahil edilmemiştir. Bunlar çalışmamızın zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı hem dünya genelinde hem de ülkemizde kronik karaciğer hastalığının yaygın bir nedenidir. Bu çalışma, çoğunluğu alkole bağlı karaciğer sirozu tanılı olan 312 AİKH hastasının değerlendirildiği ülkemizdeki en geniş hasta katılımlı AİKH çalışmalarından biri olma özelliği taşımaktadır.

AİKH mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Çalışmamızda alkolik hepatit, alkole bağlı karaciğer sirozu ve alkole bağlı karaciğer yağlanması hastaları için sağkalım oranları ve yaşam süreleri karşılaştırılmıştır. Alkolik hepatitin en kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ve komplikasyonların ortaya çıkması hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda AİKH’de yaş, ALP düzeyi, kreatin düzeyi, asit varlığı, ÖVK öyküsü ve Child-Pugh skoru kötü prognozun bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda bu parametrelere bakılarak 5 yıllık sağkalımı öngören bir formül geliştirilmiştir.

AİKH’de HCC gelişim riski yüksektir. Hastaların HCC açısından yakın takibi önerilir.

7. KAYNAKLAR

- (1) Carvalho AF, Heilig M, Perez A, Probst C, Rehm J. Alcohol use disorders. *The Lancet* 2019;394:781–92.
- (2) Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154–81.
- (3) WHO. Global status report on alcohol and health 2018. (WHO,2018).
- (4) Seitz HK, Mueller S. Alcoholic Liver Disease. *Clinical Hepatology* n.d.
- (5) Diehl AM. Liver disease in alcohol abusers: clinical perspective. *Alcohol* 2002;27:7–11.
- (6) Chacko KR, Reinus J. Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:419–27.
- (7) Whitfield JB, Masson S, Liangpunsakul S, Mueller S, Aithal GP, Eyer F, et al. Obesity, Diabetes, Coffee, Tea, and Cannabis Use Alter Risk for Alcohol-Related Cirrhosis in 2 Large Cohorts of High-Risk Drinkers. *American Journal of Gastroenterology* 2021;116:106–15.
- (8) Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62:1061–7.
- (9) Torruellas C. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:11684.
- (10) Xie Y-D, Feng B, Gao Y, Wei L. Characteristics of alcoholic liver disease and predictive factors for mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2013;12:594–601.
- (11) Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet Regional Health Europe* 2022;12:100240.
- (12) Kaplowitz N, Than TA, Shinohara M, Ji C. Endoplasmic Reticulum Stress and Liver Injury. *Semin Liver Dis* 2007;27:367–77.

- (13) Wu X, Fan X, Miyata T, Kim A, Cajigas-Du Ross CK, Ray S, et al. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2023;18:411–38.
- (14) Food based dietary guidelines in the WHO European Region Nutrition and Food Security Programme WHO Regional Office for Europe. 2003.
- (15) AP A. American Psychiatric Association Substance use and addiction-related disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition ed: American Psychiatric Association; 2013. n.d.
- (16) O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14–32; quiz 33.
- (17) Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine* 1967;46:119–29.
- (18) Crabb DW. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Newer Mechanisms of Injury*. *Keio J Med* 1999;48:184–8.
- (19) Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56:S39–45.
- (20) Welch RD, Billon C, Losby M, Bedia-Diaz G, Fang Y, Avdagic A, et al. Emerging Role of Nuclear Receptors for the Treatment of NAFLD and NASH. *Metabolites* 2022;12:238.
- (21) Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572–85.
- (22) Cabezas J, Bataller R. Alcoholic liver disease: New UK alcohol guidelines and Dry January: enough to give up boozing? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:191–2.
- (23) REHM J, TAYLOR B, MOHAPATRA S, IRVING H, BALIUNAS D, PATRA J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–45.
- (24) Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2018;392:1015–35.
- (25) Asrani SK, Mellinger J, Arab JP, Shah VH. Reducing the Global Burden of Alcohol-Associated Liver Disease: A Blueprint for Action. *Hepatology* 2021;73:2039–50.

- (26) Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease. *JAMA* 2021;326:165.
- (27) Bajaj JS, Nagy LE. Natural History of Alcohol-Associated Liver Disease: Understanding the Changing Landscape of Pathophysiology and Patient Care. *Gastroenterology* 2022;163:840–51.
- (28) Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71:306–33.
- (29) Bell G, Cremona A. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes. *BMJ* 1987;295:95–95.
- (30) Edenberg HJ, McClintick JN. Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res* 2018;42:2281–97.
- (31) Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans—from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life* 2016;68:916–23.
- (32) Wilson DF, Matschinsky FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Med Hypotheses* 2020;140:109638.
- (33) Köker, G, Şahintürk, Y, Çekin A. Alkolik karaciğer hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*. 2015;19(2):104-111.
- (34) Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29:245–54.
- (35) Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:16.
- (36) Nagy LE, Ding W-X, Cresci G, Saikia P, Shah VH. Linking Pathogenic Mechanisms of Alcoholic Liver Disease With Clinical Phenotypes. *Gastroenterology* 2016;150:1756–68.
- (37) Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:846–54.

- (38) Li S, Tan H-Y, Wang N, Feng Y, Wang X, Feng Y. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. *Front Immunol* 2019;10:1328.
- (39) Szabo G, Mandrekar P, Dolganiuc A. Innate immune response and hepatic inflammation. *Semin Liver Dis* 2007;27:339–50.
- (40) You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol Induces Fatty Acid Synthesis Pathways by Activation of Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP). *Journal of Biological Chemistry* 2002;277:29342–7.
- (41) Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005;23:255–63.
- (42) Levi AJ, Chalmers DM. Recognition of alcoholic liver disease in a district general hospital. *Gut* 1978;19:521–5.
- (43) Askgaard G, Leon DA, Kjaer MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology* 2017;65:929–37.
- (44) Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016;150:785–90.
- (45) de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52.
- (46) Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a New Model to Diagnose an Alcohol Basis for Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:1057–63.
- (47) Tekkeşin N. Alkol Kullanım Bozukluğunda Biyobelirteçler. *Bağımlılık Dergisi* 2024;25:478–90.
- (48) Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O’Grady J, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:398-406.e8.
- (49) Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. *Am J Med* 1979;66:429–34.

- (50) Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A Histologic Scoring System for Prognosis of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146:1231-1239.e6.
- (51) An International Group. ALCOHOLIC LIVER DISEASE: MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS. *The Lancet* 1981;317:707–11.
- (52) Lefkowitz JH. Morphology of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37–53.
- (53) MacSween R, Burt A. Histologic Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221–32.
- (54) Denk H, Lackinger E. Cytoskeleton in Liver Diseases. *Semin Liver Dis* 1986;6:199–211.
- (55) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103–9.
- (56) Teli MR, Day CP, James OFW, Burt AD, Bennett MK. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *The Lancet* 1995;346:987–90.
- (57) Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627–30.
- (58) Bataller R, Gao B. Liver Fibrosis in Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2015;35:146–56.
- (59) Alvarez MA, Cirera I, Solà R, Bargalló A, Morillas RM, Planas R. Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:906–11.
- (60) Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–82.
- (61) Pessione F, Ramond M, Peters L, Pham B, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver International* 2003;23:45–53.
- (62) Kann AE, Jepsen P, Madsen LG, West J, Askgaard G. Cause-specific mortality in patients with alcohol-related liver disease in Denmark: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:1028–34.
- (63) Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Caballeria J, Pares A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:40–6.

- (64) Imperiale TF. Do Corticosteroids Reduce Mortality from Alcoholic Hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299.
- (65) Alcohol consumption and sustainable development Factsheet-Sustainable Development Goals (SDGs): health targets. n.d.
- (66) Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:858–63.
- (67) Stokkeland K, Hilm G, Spak F, Franck J, Hultcrantz R. Different drinking patterns for women and men with alcohol dependence with and without alcoholic cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 2007;43:39–45.
- (68) Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos E V. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: Low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol* 1996;12:21–5.
- (69) Laskus T, Radkowski M, Lupa E, Horban A, Cianiara J, Slusarczyk J. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patient alcoholics. *J Hepatol* 1992;15:174–8.
- (70) Mills PR, Pennington TH, Kay P, MacSween RN, Watkinson G. Hepatitis Bs antibody in alcoholic cirrhosis. *J Clin Pathol* 1979;32:778–82.
- (71) Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:1020–6.
- (72) Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–8.
- (73) D’amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–75.
- (74) Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–6.
- (75) Propst A, Propst T, Zangerl G, Öfner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805–15.

- (76) Alves PS, Correia JP, D'Água CB, Portugal L, Capaz V, Rodrigues ML, et al. Alcoholic Liver Diseases in Portugal. Clinical and Laboratory Picture, Mortality, and Survival. *Alcohol Clin Exp Res* 1982;6:216–24.
- (77) Alvarez MA, Cirera I, Solà R, Bargalló A, Morillas RM, Planas R. Long-term Clinical Course of Decompensated Alcoholic Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:906–11.
- (78) Schenker S. Alcoholic Liver Disease: Evaluation of Natural History and Prognostic Factors. *Hepatology* 1984;4:36S-43S.
- (79) 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;44:217–31.
- (80) Trifan A, Minea H, Rotaru A, Stanciu C, Stafie R, Stratina E, et al. Predictive Factors for the Prognosis of Alcoholic Liver Cirrhosis. *Medicina (B Aires)* 2022;58:1859.
- (81) Torisu Y, Ikeda K, Kobayashi M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocarcinogenesis in patients with alcoholic cirrhosis: A preliminary report. *Hepatology Research* 2007;37:517–23.
- (82) El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:369–80.
- (83) N'Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcoholic or Viral C Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1062–8.



7. EKLER

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alkole Bağlı Karaciğer Hastalarında Bazal Özellikler ve Yaşam Süresi ile ilişkili faktörler					
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ulus Salih Akarca					
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Sinan Sahillioğlu					
KOORDİNATÖR/SORUMLU BULUNDUĞU MERKEZ	ARAŞTIRMACININ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı					
DESTEKLEYİCİ						
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Analitik Kesitsel					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23-11.2T/52		Tarih: 30.11.2023			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Guzide Aksu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	K	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu Başkan	Tıbbi Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	K	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	
Doc. Dr. Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Zeliha Kerry Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	Hayır	Evet	

8.

9.

10.

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
--	----------------------------------	---------------	------------------------------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu Üye	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Şafak Dağhan Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Meltem Seziş Demirci Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Gülbin Rudarlı Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	Hayır	Evet	
Doc. Dr. Tahir Atık Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	
Doc. Dr. Serhad Nalçacı Üye	Göz Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	
Prof. Dr. Ahmet Özgür Yeniel Üye	kadın hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	E	Hayır	Evet	
Doc. Dr. Fatma Sert Üye	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	
Doc. Dr. ALİ TEKİN Üye	Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.	E	Hayır	Hayır	Kongre İzni

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
--	--	----------------------------------	---------------	------------------------------------

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne?
Alkole Bağlı Karaciğer Hastalarında Bazal Özellikler ve Yaşam Süresi ile ilişkili faktörler
Bu çalışmanın amacı ne?
Alkole Bağlı Karaciğer Hastalarında Bazal Özellikler ve Yaşam Süresi ile ilişkili faktörler incelenecektir.
Size nasıl bir uygulama yapılacak?
Dosyalara bakılacağı için ek işlem (kan alımı vb. tetkikler) ve ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Alkol miktarı/cinsi sorulacak ve kan sonuçlarınız değerlendirilecektir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgi ve veriler ışığında, bu hastalıktan etkilenen yeni hastalar açısından faydalı çıkarımlar yapılabilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?
Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılacağı için tedavi grupları yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacak?
Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılacağı için katılım süresi gibi bir sınırlandırma/ katılım koşulu yoktur.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?
700
Sizden alınacak biyolojik materyallere (kan, idrar ve doku örnekleriniz) ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceği açıklanmalı), Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılacağı için sizden herhangi bir materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak sorumluluğunuz yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?
Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar benzer hastalığa sahip başka insanların yararına kullanılabilecektir. Kendi hastalığınızın takibiyle ilgili de yararlı bilgiler çıkartılacaktır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Yazılı onamınızı geri çekmeniz durumunda çalışma dışı kalabilirsiniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?
Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılacağı için şahsınıza zararı veya yaptırımını yoktur.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?
Çalışmaya katılmak istemezseniz veya çalışmaya katılmanız halinde, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz, ceza almayacaksınız, hiçbir hukuki yaptırımla karşılaşmayacaksınız veya çalışmaya başlamadan önce sahip olduğunuz haklarınız kaybetmeyeceksiniz. Verileriniz kullanılmayacaktır.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılacağı için herhangi bir tedavi uygulama durumu veya tedavi seçimi yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Bu çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılacağı için herhangi bir gider olmayacaktır. Tarafınıza ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada size ait hangi kişisel veriler ve kişisel sağlık verileri kullanılacaktır?

Ad, soyad, protokol, TC numarası, Yaş, Cinsiyet, Boy, kilo, yaşadığı şehir, aldığı alkol miktarı, kaç yıldır alkol aldığı, ilk hastane başvurusu tanı aldığı yıl, sigara kullanımı, kronik hastalıkları, hastane yatışı, assit varlığı, peritonit öyküsü, ÖVK öyküsü, Hepatoselüler kanser varlığı, Tanıdan ne kadar süre sonra Hepatoselüler kanser geliştiği, psikiyatri başvurusu, nakil varlığı, nakil tarihi, AST (1-3.yıl), ALT (1-3.yıl), ALT (3-5.yıl), ALT (1-3.yıl), ALT (3-5.yıl), ALP, ALP(1-3.yıl), ALP (3-5.yıl), GGT, GGT (1-3.yıl), GGT (3-5.yıl), Bilirubin, Bilirubin (1-3.yıl), Bilirubin (3-5.yıl), kreatinin, Kreatinin (1-3.yıl), Kreatinin (3-5.yıl), Sodyum, Sodyum (1-3.yıl), Sodyum (3-5.yıl), Potasyum, Potasyum (1-3.yıl), Potasyum (3-5.yıl), Kalsiyum, Kalsiyum (1-3.yıl), Kalsiyum (3-5.yıl), INR, INR (1-3.yıl), INR (3-5.yıl), Lökosit sayısı, Lökosit sayısı (1-3.yıl), Lökosit sayısı (3-5.yıl), Hemoglobin, Hemoglobin (1-3.yıl), Hemoglobin (3-5.yıl), Trombosit sayısı, Trombosit sayısı (1-3.yıl), Trombosit sayısı (3-5.yıl), Açlık kan şekeri, Açlık kan şekeri (1-3.yıl), Açlık kan şekeri (3-5.yıl), Child Pugh değeri, Meld-Na değeri, Meld Na(1.yıl), Meld-Na (5.yıl), HbsAg serolojisi, Anti-HBs serolojisi, Anti HCV serolojisi, Anti-HIV serolojisi

Bilgilerin gizliliği:

Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma kapsamında toplanacak kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na uygun toplanıp işlenecek, toplama/işleme amacından başka bir amaç için kullanılmayacak ve paylaşılmayacak, gönüllünün oluru geri çekmesi, araştırmanın sonlanması veya kişisel verilerin işlenmesinin son bulmasıyla veriler imha edilecek ve toplanan kişisel verilerin destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşları ve iştirakleri ile paylaşılmayacak, söz konusu hizmet, Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve yürürlükteki mevzuata uygun yürütülecektir.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

1- Adı, soyadı:

Ulus Salih Akarca

2- Ulaşılabilir telefon numarası:

3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Klinik araştırma kapsamında elde edilen tüm kişisel verilerim ile tüm kişisel sağlık verilerimin, bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. “Bilgilerin gizliliği” başlığı altında belirtilen koşulları kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN

İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

OLGU RAPOR FORMU

Olgu no:

Protokol:

Yaş:

Cinsiyet: 1-kadın 2-erkek

Boy:

Kilo:

Yaşadığı şehir:

Tanı:

İlk hastane başvurusu:

Alkolik karaciğer hastalığı tanı yılı:

Ölüm bilgisi:

Ölüm tarihi:

Sigara kullanımı (paket yılı)

Eşlik eden kronik hastalıkları:

Alkolik Karaciğer hastalığı nedeniyle hastane yatış durumu: 1-Var 2-Yok

Hepatik ensefalopati öyküsü: 1-Var 2-Yok

Peritonit öyküsü: 1-Var 2-Yok

Hepatoselüler kanser varlığı: 1-Var 2-Yok

Hepatoselüler tanısından itibaren kaç yıl geçmiş:

Psikiyatri başvurusu: 1-Var 2-Yok

Nakil durumu: 1-Var 2-Yok

Nakil tarihi:

Eşlik eden pankreas hastalığı: 1-Var 2-Yok

AST:

AST (1-3.yıl)

AST(3-5.yıl)

ALT:

ALT(1-3.yıl):

ALT (3-5.yıl):

ALP:

ALP (1-3.yıl):

ALP (3-5.yıl):

GGT:

GGT (1-3.yıl):

GGT (3-5.yıl):

Albümin:

Albümin (1-3.yıl):

Albümin (3-5.yıl):

Bilirübin:

Bilirübin (1-3.yıl):

Bilirübin (3-5.yıl):

Kreatinin:

Kreatinin (1-3.yıl):

Kreatinin (3-5.yıl):

Sodyum:

Sodyum (1-3.yıl):

Sodyum (3-5.yıl):

Potasyum:

Potasyum (1-3.yıl):

Potasyum (3-5.yıl):

Kalsiyum:

Kalsiyum (1-3.yıl):

Kalsiyum (3-5.yıl):

INR:

INR (1-3.yıl):

INR (3-5.yıl):

WBC:

WBC (1-3.yıl):

WBC (3-5.yıl):

Hemoglobin:

Hemoglobin (1-3.yıl):

Hemoglobin (3-5.yıl):

Platelet:

Platelet (1-3.yıl):

Platelet (3-5.yıl):

Açlık kan şekeri:

Açlık kan şekeri (1-3.yıl):

Açlık kan şekeri (3-5.yıl):

Child Pugh:

Meld-Na:

Meld-Na (1.yıl):

Meld-Na (5.yıl):

HbsAg: 1-Pozitif 2-Negatif

Anti-HBs: 1-Pozitif 2-Negatif

Anti-HCV: 1-Pozitif 2-Negatif

Anti-HIV: 1-Pozitif 2-Negatif

Anti Hbc IgG: