

**T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**



**ALKOL DIŞI SEBEPLERE BAĞLI KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA GROWTH HORMON, SOMATOMEDİN-C
VE HİPOTALAMUS PİTÜİTER ADRENAL AKS
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Cumhuri DÜLGER

VAN - 2010

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**



**ALKOL DIŞI SEBEPLERE BAĞLI KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA GROWTH HORMON, SOMATOMEDİN-C
VE HİPOTALAMUS PİTÜİTER ADRENAL AKS
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Cumhur DÜLGER

VAN – 2010

**T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ALKOL DIŞI SEBEPLERE BAĞLI KARACİĞER SİROZLU
HASTALARDA GROWTH HORMON, SOMATOMEDİN-C
VE HİPOTALAMUS PİTÜİTER ADRENAL AKS
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

Jüri BaŐkkanı

Üye

Üye

**TEZ KABUL TARİHİ
.../.../.....**

ÖNSÖZ

Eğitimim sırasında kendisinden her konuda istifade ettiğim, tezimin hazırlanması sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet Cumhur DÜLGER 'e, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim uzmanlık eğitimi almamda büyük katkıları olan hocalarım, Prof. Dr. Reha ERKOÇ, Prof. Dr. İmdat DİLEK, Prof. Dr. M. Kürşat TÜRKDOĞAN, Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK, Doç. Dr. Mahmut İLHAN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin SOYORAL, Yrd. Doç. Dr. Cengiz DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER, Yrd. Doç. Dr. Ramazan Esen, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin BEĞENİK, Uzm. Dr. Murat ATMACA, Uzm. Dr. Yılmaz ÇELİK 'e yardımlaşma ve dayanışma duygusu içinde olan uzman olan ve olacak tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları rotasyonumda uzmanlık eğitiminde katkıda bulunan hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, yardımlarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire, sağlık memuru ve personellerine, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, hayatıma anlam katan sevgili eşim Zülfüye ve oğlum Toprak Efe'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mustafa YILMAZ

Eylül 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY	I
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER.....	V
TABLolar	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞERİN FONKSİYONLARI	3
2.2. KARACİĞER SİROZUNUN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. SİROZ PREVALANSI	4
2.4. ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA	5
2.5. PATOLOJİ.....	6
2.6. KLİNİK.....	14
2.7. FİZİK MUAYENE	16
2.8. TANI.....	18
2.9. PROGNOZ.....	23
2.10. SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	24
2.10.1. Child-Turcotte-Pugh Skoru (CTP skoru).....	24
2.10.2. Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoru.....	25
2.10.3. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE II) Skoru.....	26
2.10.4. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assesment- SOFA) Skorlama Sistemi	29
2.11. KARACİĞER SİROZU KOMPLİKASYONLARI	31
Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar	31
2.11.1. Varis Kanamaları	31
2.11.2. Assit	32
2.11.3. Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)	33
2.11.4. Hepatorenal Sendrom (HRS)	33
2.11.5. Hepatik Ensefalopati (HE).....	34
2.11.6. Hepatoselüler Karsinom (HCC).....	36

2.11.7. Hepato-Pulmoner Sendrom.....	36
2.11.8. Hematolojik Komplikasyonlar.....	36
2.12. KARACİĞER SİROZUNDA TEDAVİ;(Türkiye Klinikleri 2007)	38
2.13. SÜRRENAL BEZ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	39
2.14. HPA AKSI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	40
2.15. DHEA-S VE ADRENAL YAŞLANMA.....	46
2.16. DHEA-S VE ENDOTEL FONKSİYONU	49
2.17. ACTH STİMULASYON TESTLERİ	50
2.18. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE ENDOKRİNOLOJİ.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA	78
6. ÖZET-SONUÇ	90
7. SUMMARY	93
8. KAYNAKLAR	96
ÖZGEÇMİŞ	108

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.....	7
Şekil 2. Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit.....	8
Şekil 3. Hipotalamus- Pitüiter-Adrenal Aks Değerlendirmesi	40
Şekil 4. DHEA ve DHEA-SO ₄ yapısı	43
Şekil 5. İnsan yaşamı boyunca dolaşımdaki DHEA-S konsantrasyonlarının değişimleri.....	48
Şekil 6. Child sınıflamasına göre ACTH düzeyleri	71
Şekil 6A. Child sınıflamasına göre Bazal Kortizol düzeyleri	71
Şekil 6B. Child sınıflamasına göre GH düzeyleri	71
Şekil 6C. Child sınıflamasına göre Somatomedin-C düzeyleri.....	71
Şekil 6D. Child sınıflamasına göre GH/Somatomedin-C oranı	71
Şekil 6E. Child sınıflamasına göre Fibrinojen düzeyleri	71
Şekil 6F. Child sınıflamasına göre D-dimer.....	71
Şekil 6G. Child sınıflamasına göre D-dimer / fibrinojen oranı	72
Şekil 6H. Child sınıflamasına göre Bazal DHEAS	72
Şekil 6J. Child sınıflamasına göre Bazal Progesteron	72
Şekil 7. Sirozlu hastalarda Synacten testine kortizol yanıtı.....	75
Şekil 8. Sirozlu hastalarda Synacten testine DHEAS yanıtı.....	76
Şekil 9. Sirozlu hastalarda Synacten testine Progesteron yanıtı.....	76
Şekil 10. Sirozlu hastalarda Progesteron oranlarının Child grupları arasında karşılaştırılması.....	77

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması.....	25
Tablo 2. Total Fizyolojik Skor.....	27
Tablo 3. Yaş skoru	28
Tablo 4. SOFA Değerlendirme Tablosu	30
Tablo 5. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda DHEA ve DHEA-S‘ın serum konsantrasyonları, günlük üretim hızları, yarı ömürleri ve metabolik klerens hızları.....	46
Tablo 6. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş-Cinsiyet ve Siroz Etiyolojisi	60
Tablo 7. Child A, B, C Gurup İstatistiği	61
Tablo 8. Siroz hastalarının etiyolojik ve cinsiyet grup istatistikleri.....	63
Tablo 9. Siroz hastalarının assit ve ensefalopati grup istatistikleri.....	65
Tablo 10. Synacten testinin Grup istatistiği	73
Tablo 11. Synacten testi Assit Grup istatistiği	74

KISALTMALAR

ACTH	:	Adreno kortikotropik hormon
APACHE	:	Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CBG	:	Kortizol bağlayan protein
CRH	:	Kortikotropin releasing hormon
CTP	:	Child-Turcot-Pugh
DDT	:	Düşük doz veya fizyolojik doz ACTH stimülasyon testi
DHEA	:	Dihidroepiandrestenodion
DHEAS	:	Dihidroepiandrestenodio sülfat
DİK	:	Disemine intravasküler koagulasyon
ECM	:	Ekstraselüler matriks
ERCP	:	Endoskopik retrograt kolanjiopankreatikografi
GH	:	Growft hormon
GİS	:	Gastrointestinal sistem
HBV	:	Hepatit B virus
HCC	:	Hepatoselüler karsinom
HCV	:	Hepatit C virus
HDV	:	Hepatit D virus
HPA	:	Hipotalamik-pitiuter -adrenal
HRS	:	Hepatorenal sendrom
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MELD	:	Model for End-stage Liver Disease
PBS	:	Primer biliyer siroz
PDGF	:	Trombosit kökenli büyüme faktörü
RES	:	Retikuloendotelial sistem
SAAG	:	Serum assit albümin gradiyenti
SBP	:	Spontan bakteriyel peritonit
SDT	:	Standard, kısa veya hızlı ACTH stimülasyon testi
SHBG	:	Seks hormon bağlayıcı globulin
SOFA	:	Sequential Organ Failure Assesment
vwf	:	Von Willebrand Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısının yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibröz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (Memik F, 2005).

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. HBV ve HCV'ye bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeni ile ülkemizde de karaciğer sirozu önemli bir mortalite ve morbidite kaynağıdır. Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bu komplikasyonlar arasında endokrin ve hematolojik komplikasyonlarda görülür. Böbreküstü bezinden salgılanan kortizol ve seks steroidleri, kanda, karaciğerde sentez edilen proteinlere bağlı olarak dolaşmaktadır. Her ne kadar aldosteron dolaşımında, diğer steroid hormonlardan farklı olarak, proteinlere bağlanmadan, serbest olarak bulunmakta ise de, karaciğer, tüm bu steroid yapısındaki hormonların, keton gruplarının ve doymamış halkalarının indirgendiği ve daha sonra da konjugasyon ile daha suda çözünür ve vücuttan atılabilir hale getirildikleri majör metabolizma yeridir (Meikle AW. WB Saunders Company 1989). Dolayısı ile karaciğer yetersizliğinde, steroid hormon sendromları söz konusu olabilir. Karaciğer hastalığı ile böbreküstü bezinin fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma olmasına karşılık, bunların çoğu alkolik hastalarda yapılmıştır (Smals AG, Lancet 1977).

Birçok karaciğer hastalığında fark edilebilen hemostatik defektler ve trombohemorajik eğilim karaciğer hasarının komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu değişiklikler spesifik karaciğer hastalığının gidişini etkileyebileceğinden ve doğru tanımlandıkları takdirde çoğunluğu düzeltilebilir olduğundan tanınması önemlidir. Faktör VIII ve vWF dışında koagülasyon sisteminin hemen hemen tüm regülatuar ve pıhtılaşma proteinleri sadece karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Karaciğerin sentetik fonksiyonlarındaki defektler önemli hemostatik bozukluklara neden olmaktadır (Ş.Aytaç Güncel Gastroenteroloji 8/4).

Çalışmamızda, karaciğer sirozunda Growth hormon (GH), Somatomedin-C (IGF-1), Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (=HPA) aks fonksiyonlarının gelişebilecek değişikliklerin araştırılması ve hemostatik defektlerin CTP skorlaması ile ilişkisi

amaçlanmış, alkolün katkısını ortadan kaldırmak amacıyla da alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Alkol kullanımı olmayan karaciğer sirozlu hastalarda yaş, cinsiyet ve karaciğer sirozunun etiyolojisi saptandı. Child-Turcot-Pugh (CTP) skorlamasına göre sınıflandırıldı. Bu hastalarda, ACTH, kortizol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), progesteron, growth hormon, somatomedin-C, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (a-PTT), fibrinojen, D-dimer ve amonyak düzeylerine bakıldıktan sonra hastalara 250 mikrogram Synacten ampul deltoid kasına intramüsküler olarak yapıldı.. Birinci ve ikinci saatlerde hastaların kortizol, DHEAS, progesteron, GH ve İGF-1 hormonlarının yanıtı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN FONKSİYONLARI

Karaciğer 1200-1500 gram ağırlığında, vücudun en büyük parankimatöz organıdır. Karaciğer başlıca 4 ayrı yapı elemanından oluşur (Tözün N. 2007); hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağ dokusu. Hepatositler karaciğer esas hücreleri olup, birçok sistemin yürütülmesinden sorumludur. Safra sistemi hepatositler arasında safra kanallıkları olarak başlar ve duodenumda ampulla vater ile sonlanır. Karaciğere iki damar sistemi ile kan taşınır. Portal ven ile özefagus dışı bütün gastrointestinal sistemin, pankreas ve dalağın venöz kanları doğrudan karaciğere taşınır. Hepatik arter ile bol oksijenli ve yüksek basınçlı kan karaciğer kapiller damarları olan sinüzoidler ile karışarak hepatositlerin beslenmesini sağlar. Karaciğer birçok önemli fonksiyona sahiptir. Bunlardan başlıcaları şu şekilde sıralanabilir (W.F.Ganong 2002).

1. Safra yapımı
2. Karbonhidratların depolanması ve salınması
3. Üre yapımı
4. Yağ ve kolesterol metabolizmasının düzenlenmesindeki fonksiyonlar
5. Plazma proteinlerinin yapılması
6. Bazı polipeptit hormonların inaktivasyonu
7. Sürrenal korteks ve gonad hormonlarının redüksiyon ve konjugasyonu
8. 25-hidroksikolekalsiferolün sentezi
9. Birçok ilaç ve toksinin detoksifikasyonu

2.2. KARACİĞER SİROZUNUN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Siroz tanım olarak karaciğerde kronik bir hepatoselüler nekroz ve inflamasyon sürecini takiben diffüz fibrozis ile birlikte normal yapının kaybolarak, anormal nodüllerin oluşumudur. Sadece rejenerasyon nodüllerin ya da fibrozisin olması siroz varlığı için yeterli olmaz, mutlaka iki patolojik sürecin olması gerekir. Siroz,

karaciğerde fibrotik matriks artışı ve bir dizi pato-biyokimyasal olay sonucu gelişen kompleks bir olaydır (İliçin G, İç Hastalıkları 2003).

Bunlar başlıca parankim hücre hasarı, bunu takiben inflamasyon, hepatoselüler rejenerasyon ve ekstraselüler matriks oluşumunun uyarılmasıdır. Karaciğerin bu hasara karşı yanıtı geri dönüşlü olabilirken sirozda bu yanıt geri dönebilir bir süreç değildir. Bu oluşumda rol alan başlıca hücre nonparankimal karaciğer hücreleri adı verilen satellite hücrelerdir.

Karaciğer sirozu dünyanın pek çok ülkesinde önemli bir mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada 1996 yılında en sık ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır (Centers for Disease Control, Statistics Report 1997). Hastalığın nedeni özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha çok aşırı alkol kullanımı olarak karşımıza çıkmakta iken dünyanın diğer bölgelerinde önemli bir sağlık problemi olan viral hepatitlerin seyri sırasında ortaya çıkmaktadır.

Ülkemizde karaciğer sirozunun en önemli nedenleri hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarıdır. Bunu alkol ve diğer nedenler izlemektedir. Non alkolik steatohepatit siroza neden olabilir (Memik F, Klinik Gastroenter. 2004). Tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen sirozun kesin bir nedeninin ortaya konulamadığı grup idiopatik yada kriptojenik siroz olarak adlandırabilir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde, 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin (Otoimmün hepatit, biliyer sirozlar, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığı saptanmış ve % 16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV'nun katkısı %42.6, HCV'nun katkısı %34.5 ve HDV'nun katkısı ise %15.7 bulunmuştur (Ökten A, 2001) (Ökten A. 1998).

2.3. SİROZ PREVALANSI

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranlar ise şöyledir; Alkolik siroz; 3000/1.000.000 (Fransa), alfa 1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/1.000.000 (İskandinavya), hemokromatoza bağlı siroz; 1000/1.000.000, kriptojenik siroz; 700/1.000.000, primer biliyer siroz; 90/1.000.000, Wilson hastalığı; 5/1.000.000 dır. Genel olarak siroz sıklığı 200-300/100.000 kişidir. Prevalanstaki

coğrafi farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (Sherlock S. 2002).

2.4. ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA

Karaciğer sirozunda sınıflama farklı şekillerde yapılabilir (Tözün N. 2007).

1.Morfolojik sınıflama; Morfolojik olarak üç grupta sınıflandırılır. Mikronodüler, makronodüler ve mikst tip. Mikronodüler sirozda nodüllerin büyüklüğü 1 cm'nin altındadır. Alkolizm ve malnutrisyon gibi karaciğer rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülür. Makronodüler sirozda nodüllerin büyüklüğü 1 cm'nin üstünde ve değişen boyuttadır. Viral hepatit sonrası ve Wilson hastalığı ile oluşan siroz örnek verilebilir. Mikst tip ise her iki morfolojik görünümün olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur. Zaman içinde mikronodüler sirozların makronodüler forma dönüştüğü bildirilmiştir.

2. Fonksiyonel sınıflama ; Aktif siroz ve inaktif siroz

3. Klinik evreye göre sınıflama ; Kompanse siroz, dekompanse siroz

4. Etyolojik sınıflama

Karaciğer sirozunda etyoloji (Tözün N. 2007)

1-Kronik hepatitler

Hepatit B, Hepatit C, Oto-immün hepatit

2-İlaç ve toksinler

Alkol, İlaçlar (Metil dopa, Arsenik, Vinil klorür vb)

3-Kalıtsal metabolik nedenler

Hemokromatozis

Wilson hastalığı

Alfa 1 antitripsin eksikliği

Glikojen depo hastalığı

Tirozinemi, Galaktozemi

Abetalipoproteinemi

4-Bilier sirozlar

Primer biliyer siroz

Sekonder biliyer siroz

Primer sklerozan kolanjit

Diğer kolestatik hastalıklar (Caroli hastalığı vb)

5-Venöz obstrüksiyonlar

Veno-okluzif hastalık

Budd-Chiari sendromu

Konjenital web lezyonu

6-Kardiyovasküler nedenler

Sağ kalp yetmezliği

Konstriktif perikardit

Triküspit yetmeziği

7-Diğer nedenler

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Kriptojenik siroz

İntestinal cerrahi, jejunoileal by-pass

2.5. PATOLOJİ

Siroz yaygın bir karaciğer hastalığıdır, ancak lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, inflamatuvar eksudasyon ve ödem karaciğeri büyütebilir. İnflamasyona yanıt olarak bölgeye gelen ve uyarılarak aktif hale geçen lenfositler, monositler ve kupffer hücrelerinden de kollajen yapımını arttırarak fibrozisin oluşumuna neden olan maddeler salgırlar (Tözün N. 2007). Sonuç olarak, artan kollajen yapımı ve fibroz bantların oluşumu sonucu karaciğerin normal yapısı bozulur.

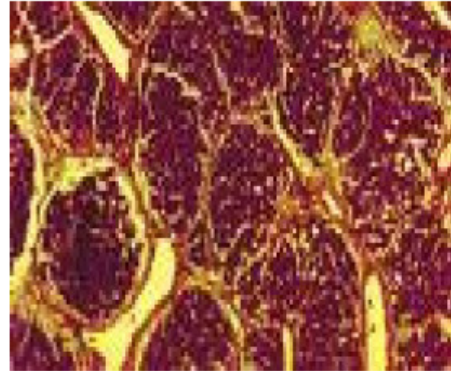
Parankim hücrelerinin süregen yıkım ve onarımı karaciğerin bozulmuş olan anatomik yapısı içerisinde değişik büyüklükte nodüller oluşmaya başlar. Nodüller

içerisinde adacıklar halini almış olan hepatositlerin portal venden gelen kanla perfüzyonu, portal venden gelen kanın sinüzoidleri geçemeyip hepatik vene by-pass olması nedeniyle bozulmuştur. İşte bu dolaşım bozukluğu da var olan patolojinin daha da artmasına ve hepatosit hasarının daha da ilerlemesine neden olmaktadır. İleri evlerde akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibroz dokunun artıp karaciğerin büzüşmesi nedeniyle karaciğerin boyutu küçülür. Hastalığın ileri ve erken dönemleri arasında ise daha çok sağ lob küçülürken, sol lob ve kaudat lob büyük kalabilir. Karaciğerin yüzeyi nodüller nedeniyle düzensiz şekil almıştır. Neticede normal parankimal yapı, fibroz bantlarla çevrili nodüler bir yapı haline dönüşür (Tözün N. 2007).

Morfolojik Özellikler: Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip olarak tanımlanır (Ökten A, 2001).

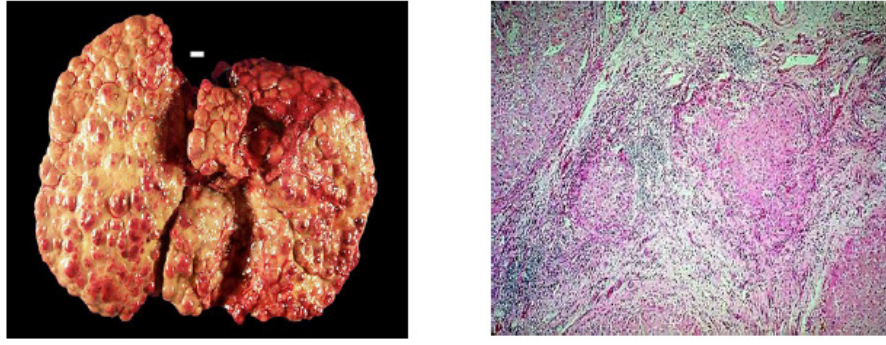
Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir;

1-Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.



Şekil-1. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.

2- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnecrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.



Şekil-2. Makronodüler siroz makroskopik görüntüm ve histolojik kesit.

3-Mikst siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

Fibrozis, ekstrasellüler matriks veya skar dokusu ile çevrelenmiş hasarlı bölgelerde yara iyileşmesine cevaptır. Altta yatan karaciğer hastalığının sebebine ve konakçı faktörlere kısmen bağlı olarak değişen dereceler de kronik karaciğer parankim hasarlı hastaların tümünde gelişir. Ancak sebebi bilinmemekle birlikte akut fulminan hepatit gibi kendi kendini sınırlayan hasara sahip olan hastalarda aşırı miktarda fibrogenik uyarılara rağmen kronik hasar devam etmedikçe fibrozis gelişmez.

Hepatik skarın bileşimi hasarın sebebine bakılmaksızın birbirine benzer. Üstelik hepatik fibrozis deri akciğer ve böbrek gibi diğer dokularda birçok hücre tipinin ve mediatörlerin katıldığı yara iyileşmesi için bir model teşkil eder. Fibrozis alkol veya viral enfeksiyonlarla oluşan kronik inflamatuvar karaciğer hastalığında hasarın en şiddetli olduğu bölgelerde en erken başlar. Örneğin, perisentral hasar alkolik hepatitin belirleyicisidir. Perisentral fibrozisin gelişmesi panlobüler siroza ilerlemenin muhtemel erken bir habercisidir. Fibrozis gelişmesi, devam eden kronik hasarlarda aylar, yıllar alır. Ancak yetişkinler de bunun iki istisnası mevcut olup bunlar venooklusive hastalık ve mekanik biliyer obstrüksiyondur ve her iki durumda da fibrozis çok hızlı gelişir.

Fibrozis başlangıç evrelerinde reversibl iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak fibrozisin ne zaman irreversibl hale geldiği bugün için tam bilinmemektedir. Ancak giderek artan deliller sirozun erken evresinde bile reversibl olabileceğini göstermektedir. Normalde ve fibrotik karaciğerde ekstrasellüler matriksin (ECM) bileşimi kollajenler, non-kollajen glikoproteinler, büyüme faktörlerine bağlı matriks,

glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve matrisellüler proteinlerdir. Bu ailenin yeni bireylerinin tesbiti için özverili çalışmalar yapılmaktadır. Moleküllerin her bir sınıf içerisinde moleküllerin etkileşimleri ve değişik izoformlarıyla ilişkili olarak belirgin heterojenite vardır.

Normal karaciğerde, fibril teşkil eden kollajenler olarak da bilinen kollajen tip I, III, V ve XI prensip olarak kapsülde büyük damarlar arasında, portal alanda bulunurlar. Buna karışık tip I ve tip III kollajenleri ihtiva eden fibriller subendotelyal alanda saçılmış şekilde bulunurlar. Kollajen tip VI, tip XIV ve tip XVI dahil diğer kollajen tipleri küçük miktarlarda bulunabilir. Ayrıca glikoproteinler ve fibronektin, laminin, tenascin, SPARC ve von Willebrand faktörün subendotelyal depolanmaların içeren matrisellüler proteinler mevcuttur. Proteoglikanlar küçük miktarlarda decorin, biglikan, fibromodulin, aggrecan, glipican, syndecan ve lumican yan sıra perlecan gibi başlıca heparan sülfat proteoglikanlardan ibarettir. Karaciğerde fibrozis başladığı zaman ECM'de hem kalitatif hem de kantitatif önemli değişiklikler meydana gelir. Total kollajen muhtevası 3-10 kat artar. Yara iyileşmesinde tipik olarak görülen şekilde ECM'de içerikte belirgin artış olur. Fibril teşkil eden kollajenlerde (Tip I, III, IV) baz fibril teşkil etmeyen kollajenlerde (tip IV, tip VI), bir kısım glikoproteinlerde (hücresel fibronektin, laminin, SPARC, osteonectin, tenascin ve von-Willebrand faktör), proteoglikanlarda ve glikozaminoglikanlarda (perlecan, decorin, aggrecan, lumican, fibromodulin) artış olur. Özellikle proteoglikan ihtiva eden heparan sülfattan kondroitin ihtiva edenlere ve dermatan sülfatlara değişim olur. Bu süreç, subendotelial alanda ECM'nin tipinde normal düşük dansiteli bazal membran benzeri matriksden interstisyel tipe bir değişiklik olduğunu gösterir. Düşük dansiteli matriksin interstisyel tip ile değişmesi, hepatosit fonksiyonlarında, hepatik stellat hücrelerde ve endotel hücrelerinde, ileri fibrozisli hastalarda gözlenen sentetik ve metabolik disfonksiyonu kısmen izah eden değişikliklere yol açar. Yüksek dansiteli matriks teşekkülü, hepatosit mikrovilluslarının kaybı ve endotelial gözeneklerin kaybolmasına ve sonuç olarak sinüzoidlerden solüt maddelerin tanınmasının bozulmasına katkıda bulunarak hepatik stellat hücreleri aktive eder.

Ekstrasellüler matriksin parçalanması fibrozis, matriks yapımı ve parçalanması arasında bir dengeyi yansıtır. ECM'in parçalanması hepatik fibrozisde anahtar rolü oynar. Matriks proteazlarınca normal hepatik matriksin erken bozulması hücre

fonksiyonlar üzerinde zararlı etkileri olan skar matriksi ile yer değiştirmesini hızlandırır. Sonuç olarak böyle parçalanma " patolojik" olarak adlandırılır. Diğer taraftan kronik karaciğer parankim hastalıklarında aşırı matriksin rezorbsiyonu hepatik disfonksiyonun ve portal hipertansiyonun geri dönmesine fırsat sağlar. Matriksin yeniden oluşturulmasında kritik element, matriksinler olarak bilinen matriks metalloproteinaz ailesidir. Bunlar kollajen ve non-kollajen maddeleri spesifik olarak parçalayan kalsiyuma bağımlı enzimlerdir.

Genel kural olarak matriks metalloproteinazlar spesifik maddelerine dayalı olarak beş guruba ayrılırlar.

- 1- Interstisyel kollagenazlar (MMP-1,-8,-13)
- 2-Jelatinazlar (MMP-2, -9 ve fibroblast aktivasyon proteini)
- 3- Stromelisinler (MMP-3,-7,-10, 11)
- 4- Membran tipi (MMP-14, 15, -16, -17, -24, -25)
- 5- Metalloelastaz (MMP-12).

Metalloproteinazlar perisellüler çevrelerde, aktivitelerinin sınırlandırılmalarına farklı bölgelerde izin veren birçok seviyede ayarlanabilir. İnaktif metalloproteinazlar ya membran tipi matriks metalloproteinaz -1 veya plazmin tarafından proteolitik parçalanma yoluyla aktive edilir, ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörü olarak bilinen (TIMPs) spesifik inhibitörlere bağlanarak inhibe edilir. Böylece kollajenaz aktivitesi aktive olmuş metalloproteinazların ve onların inhibitörlerinin özellikle TIMPs' in dolaylı miktarlarını yansıtır. A2 makroglobulin gibi diğer proteaz inhibitörler net parçalanma aktivitesini yansıtır.

Patolojik matriks parçalanması patolojik matriks parçalanması, en az dört enzimin etkisi aracılığıyla meydana gelen normal subendotelial matriksin erken bozulmasını ifade eder. Bu enzimler:

A- Matris metalloproteinaz 2 (MMP 2) (aynı zamanda jelatinaz veya 72 kDA tip IV kollajenaz olarak da bilinir) ve tip IV kollajeni parçalayan MMP-9 (jelatinaz B veya 92 kDA tip IV kollajenaz)

B- Latent MMP-2 yi aktive eden membran tip metalloproteinaz-1 veya 2

C- Proteoglikan ve glikoproteinleri parçalayan latent kollajenazları aktive eden Stromelisin-1

Stellat hücreler MMP-2 nin ve Stromelisin'in başlıca kaynağıdır. Latent MMP-2 nin aktivasyonu hepatositlerle etkileşmeyi gerektirir. MMP-2 nin belirgin olarak artışı sirozun karakteristiğidir. MMP-9 kuppfer hücrelerince lokal olarak salgılanır. Normal karaciğer matriksinin bozulması tümör invazyonu ve desmoplazi için de gereklidir. Progressif fibrozisin ana belirleyicisi artmış interstisyel veya skar matriksinin parçalanmasının yetersizliğidir. MMP-1, fibrotik karaciğerde temel kollagen olan tip I kollageni parçalayan as 1 proteazdır. Stellat hücreler MMP-1 mRNA oluşturur ancak çok az enzim tespit edilebilir. Çok önemli olarak ilerleyici fibrozis TIMP-1 ve TIMP-2 de belirgin artış ile ilişkilidir. Bu proteaz aktivitesinde belirgin azalmaya yol açar. Böylece karşı koyulmayan matriks birikimi meydana gelir. Stellat hücreler bu inhibitörlerin başlıca kaynağıdır. Devamlı TIMP-1 oluşması ilerleyici fibrozis için ortaya çıkan temel nedendir. Bunun azalması ise fibrozisin geri dönüşü için önemli bir faktördür. Stellat hücrelerde TIMP-1' i ayarlayan mekanizmalar karaciğer hastalığı bulunan ki ilerde skar matriksinin rezorpsiyonunu hızlandırmak için TIMP-1 in oluşmasını, selektif olarak inhibe edilmesi gerektiğini yansıtmaktadır.

Stellat hücre aktivasyonu, hepatik fibroziste merkezi durum hepatik stellat hücre aktivasyonu, hepatik fibroze yol açan sık bir yoldur. Stellat hücreler aktive olur olmaz, ICAM-1, kemokin reseptörleri, lipopolisakkarid sinyal mediatörleri gibi önemli inflamatuvar reseptörlerin açığa çıkışını uyarırken kemokinleri ve diğer lökosit kemoatraktanların salgılarına. Aktivasyon iki fazdan ibarettir.

a- Diğer sitokinelere ve stimuluslara cevap veren hücreleri veren fenotip ve gen ekspresyonunda erken değişiklikleri ifade eden "başlangıç" evresidir. Başlangıç evresi başlıca parakrin stimulyondan kaynaklanır.

b- "Devam ettirme veya sürdürme" aktive olmuş fenotip ve fibrozis üretiminin muhafaza edilmesinde etkili olan bu stimulusların etkilerinden kaynaklanır.

Başlangıç evresi; Stellat hücre aktivasyonu sırasında gözlenen erken değişiklikler sinuzoid endoteli, kupffer hücreleri, hepatositler ve trombositler dahil tüm komşu hücre tiplerince geliştirilen parakrin stimulyondan kaynaklanır. Endotel hücrelerinde gelişen erken hasar hücresel fibronektin yapımını stimüle eder. Fibronektin ise stellat hücreler üzerinde stimüle edici etkiye sahiptir. Endotel hücreleri aynı

zamanda TGFb'nin latent fazdan profibrojenik formu olan aktif hale dönüşmesine katkıda bulunur. Trombositler trombositlerden köken alan büyüme faktörü (PDGF), TGFb1 ve epidermal büyüme faktörü dahil parakrin stimulusun önemli bir kaynağıdır. Kupffer hücre infiltrasyonu ve aktivasyonu da, stellat hücre aktivasyonuna katkıda bulunur. Kupffer hücreleri, matriks sentezini, hücre proliferasyonunu, sitokinlerin etkisi (özellikle TGFb1) aracılığıyla stellat hücrelerce retinoidlerin salınımını , reaktif oksijen ara ürünleri/ lipid peroksidazlar uyarır. Diğer taraftan aktive olmuş kupffer hücreleri değişik mekanizmalar yoluyla stellat hücre apoptozisine yol açar.

Hepatositler, fibrojenik lipid peroksidazların önemli bir kaynağıdır. Hasarlanmayı takiben hepatosit apoptozisi de apoptozise katılan bir protein olan "fas" aracılığıyla düzenlenen bir süreç ile stellat hücrenin "başlangıç evresini " yani fibrozis olayının başlatılmasını sağlar. Bu süreç TNF ile ilişkili apoptozisi özendiren ligandi (TRAIL) kapsar. Lipid peroksidasyonu ile ilişkili hepatosit nekrozu klasik inflamatuvar ve fibrojenik uyar olurken, apoptozis veya programlanmış hücre ölümü fibrojenik cevap ile ilişkilendirilmektedir. Hepatositlerden salınmış apoptotik parçalar, kültüre edilmiş stellat hücrelere doğru fibrojeniktirler ve kupffer hücrelerini aktive ederler. Aynı zamanda "Fas" aracılı hepatosit apoptozisi, deney hayvanlarında invivo olarak fibrojeniktir (Friedman SL. 2006).

Sitokrom CYP2E1 hepatik stellat hücrelerini uyaran reaktif oksijen radikallerinin üretiminde önemli role sahiptir. CYP2E1 oluşturan hücrelerin varlığında büyümüş , kültüre edilmiş hepatit stellat hücreler kollajen yapımını arttırır. Ancak bu etki antioksidanların veya CYP2E1' in inhibitörleriyle önlenir. Bu bulgular CYP2E1' den köken alan serbest oksijen radikallerinin artmış kollajen yapımından sorumlu olduğunu göstermektedir. Hepatik stellat hücreleri ve E47 hücrelerin birlikte kültüre edildiği deneylerde araşidonik asit+ferrik nitritotriasetat' ın ortama ilavesi (bu ajanlar oksidatif stresi güçlendirirler) daha çok kollajen protein sentezi yapımını özendirirler. Bu bulgular CYP2E1 alkole bağlı olduğundan alkolik karaciğer hastalığının patojenezini izah eder.

Stellat hücre aktivasyonunun devam etmesi, hücre davranışında en az yedi farklı değişikliğin olmasını gerektirir. Bunlar proliferasyon, kemotaksis, fibrojenezis, kontraktilite, matriks parçalanması, retinoid kaybı, lökosit kemoatraksiyonu ve sitokin salınımıdır. Bu değişikliklerin kesin etkisi sonucu ekstraselüler matriks birikimi artar.

Örneğin proliferasyon ve kemotaksis, hücrelerden daha çok matriks yapımı yanı sıra kollajen üreten hücrelerin sayıca artmasına yol açar. Stellat hücreler tarafından salınan sitokin salgılanması inflamatuvar ve fibrojenik doku cevaplarını artırır. Matris proteazlar yara skar dokusu ile normal matriksin yer değiştirmesini hızlandır (Örmeci N. 2007).

Proliferasyon: Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ortaya konulmuş en güçlü stellat hücre mitojenidir. Stellat hücre aktivasyonunda PDGF reseptörlerinin erken uyarılması , bu potent mitojene cevabı artırır. Proliferasyona ilave olarak PDGF in transportunu bloke ederek terapötik girişim için önemli bir yer sağlayarak Na⁺/H⁺ iyonlarının değişimini stimüle eder. Farelerde PDGF-C' nin transjenik meydana gelişi hem hepatik fibrozis hem de kansere yol açar. Stellat hücrelerindeki mitojenik aktiviteli diğer bileşiklerin fibrojenezisdeki muhtemel rolleri vasküler endotelial hücre büyüme faktörü, trombin ve reseptörü, EGF, TGF α , keratinosit büyüme faktörü ve β -FGF' yi kapsar. Bunların ve diğer mitojenlerin sinyal yolları, tedavi girişimi için bir çok önemli yolu ortaya koyan stellat hücrelerde büyük oranda açıklığa kavuşturulmuştur.

Kemotaksis: Stellat hücreler, kimyasal olarak cezbedici sitokinlere doğru göç edebilir. Bu da kısmen neden stellat hücrelerin in vivo inflamatuvar septalar içerisinde sıraya dizildiğini izah edebilir.

Fibrogenezis: Stellat hücrelerin fibrozisi etkilediği en doğru yol matriks üretimini ve skar teşekkülünü arttırmasıyla olur. Kollajen I in üretimi kopyalanma sonrası stellat hücrelerde düzenlenir. Kollajen I için en güçlü uyarıcı parakrin ve otokrin kaynaklardan meydana gelen TGF β 'dir. TGF β 'de sellüler fibronektin ve proteoglikanlar dahil diğer matriks komponentlerinin üretimini uyarır. Kültürde aktive olmuş stellat hücreler tarafından kollajen I i uyarıcı diğer faktörler retinoidler, anjiotensin II, interleukin -1 β , TNF ve asetaldehid kapsar. Ancak bunların hiçbiri TGF β 1 kadar güçlü değildir. TGF β 1 hidrojen peroksit ve C/EBP-bağımlı mekanizma aracılığıyla stellat hücrelerde kollajeni uyarır. Lipit peroksidasyon ürünleri ekstrasellüler matriks yapımın uyarıcı önemli bir faktördür. Bu etkiler stellat hücrelerin antioksidan kapasitelerinin kaybıyla artırılabilir. Çünkü antioksidan maddeler stellat hücreleri aktive ederler. Bu önemli anlayış bir grup karaciğer hastalığının tedavisinde antioksidan maddelerin çalışması için mantığı gösterir. Hepatik demir konsantrasyonu da en azından hepatit C' li hastalarda fibrogenezisi etkileyebilir.

Kontraktilite: Stellat hücrelerin kontraktilitesi karaciğer fibrozisi sırasında portal basınçta erken ve geç basınç artışlarının major belirleyicisi olabilir. Son evre karaciğer sirozunun tipik kollajen bantlar çok sayıda aktive olmuş stellat hücreleri ihtiva eder. Bunlar ilgili sinüzoidlerin kasılmasıyla ve karaciğerin kasılmasıyla portal akıma engel olur. Stellat hücre aktivasyonlar sırasında kontraktıl fenotipin kazanılması kültürlerde invivo olarak gösterilmiştir. Bu kontraktıl fenotip ekstrasellüler matriksle etkileşime giren reseptörler tarafından kısmen ayarlanır. Kontraktilleşme süreci sırasında stellat hücreler hücre çatısı proteini olan düz kas aktininin üretim artışını geliştirir. Eğer düz kas aktini kontraksiyon için gerekli ise aktinin inaktive edilmesi portal hipertansiyonun tedavisi için bir hedef teşkil edebilir. Stellat hücre kontraksiyonu için major uyaran sessiz ve aktive olmuş stellat hücrelerde reseptörleri bulunan endotelin-1'dir. Lokal olarak yapılan vazodilator maddeler, özellikle nitrik oksit, endotelin-1'in olumlu etkilerini engelleyebilir.

Matriks parçalanması: Matriks proteaz aktivitesinde kalitatif ve kantitatif değişiklikler fibrozis oluşturan karaciğer hasarına eşlik eden ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde önemli role sahiptir. Patolojik matriks parçalanması için gerekli tüm komponentleri stellat hücreler üretiminden yalnızca matriks yapımından değil aynı zamanda matriks yıkımında da anahtar role sahiptir. Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbirisi fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (Sherlock S. 2002).

2.6. KLİNİK

Etyolojisi ne olursa olsun siroz genelde subklinik bir hastalıktır ve ileri evrelere ulaşmadan belirti ve bulguları fazla değildir. Bazı semptomlar hastalığın kompensasyon durumuna göre farklılıklar gösterebilir. Hastaların önemli bir bölümünün tanısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra konulabilmektedir. Daha küçük bir bölümde ise tanı ya tesadüfen başka nedenlerle yapılan muayene ve testler sırasında saptanan bulguların irdelenmesiyle konur (Memik F.2004). Asit ve/veya sarılığın ortaya çıktığı olgular dekompanse siroz, eğer bu bulgular yoksa kompanse siroz olarak tanımlanır (W.F.Ganong 2002).

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Siroz oluşuktan sonra, geç safhalarda biyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu birbirinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi , karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi telkin eder. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

Semptomlar halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, erkeklerde empotans, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, erkeklerde memelerde büyüme, kadınlarda menstrasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilir. Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir . Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar ve tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri varolabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar (Memik F, 2005).

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı arttırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnütrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir (Memik F, 2005).

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağlı siroz olgularında görülür.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin

şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir (Angeli P,1996)

Kilo kaybı veya kilo artışı: Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak nadiren obezite kilo artışının sebebi olabilir (Sherlock S.2002) (Lochs H, 1999).

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Schiano TD, 2003).

Ateş: Sebebi bilinmeyen hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 oranında sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (SBP vb.) söz konusudur.

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu α -1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir (Krowka MJ. 2000).

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans nonalkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve dispareni vardır (Memik F. 2005).

2.7. FİZİK MUAYENE

En sık rastlanılanları şunlardır; dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adale atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak

parmak, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti (memelerde büyüme), siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava süperior'un dağılım bölgesinde (yüz, kollar, eller, parmaklar ve toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır ve büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolün ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile meydana gelirler.

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir, spider anjioma eşlik edebilir. Palmar eriteminde östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Beyaz tırnak: Tırnak yatağındaki normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak uçunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lunulası da kaybolabilir. **Çomak parmak:** Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartrit ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle primer biliyer sirozda, pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatosellüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlu olgularda yaklaşık %33 oranında görülür.

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

Pigmentasyon ve vitiligo: Primer biliyer siroz (PBS) ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde

diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo diffüz pigmentasyondan daha sıktır.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

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

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

Glukoz intoleransı: Sirozlu hastaların %80 inde glukoz intolerans vardır, ama bunların %10-20 si gerçek diabetir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (Polio J, Groszmann RJ.Liver Dis 1986).

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (Siringo S, 1995).

Glomerülonefrit: Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (Jefferson JA,2000).

2.8. TANI

Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir (Memik F,2005). Hastalığın evresi, etyolojisi, ve aktivitesine göre biokimyasal parametreler farklılık gösterir (Tözün N, 2007).

Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşık kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatoselüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar olarak basitçe protrombin zamanında (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler

değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP ve GGT normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albümin azalmıştır ve karaciğer dışı retikuloendotelial sistemde yapılan gama globulinler artmıştır ve normalde yaklaşık bir olan albümin/ globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de albümin düşük ve gama globulin yüksek bulunur(geniş tabanlı bir poliklonal gamapati örneği). Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir.

Viral hepatit işaretleyicileri, serum bakır, serol plazmin, ferritin, otoantikörler gibi spesifik etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. İdrar muayenesinde, ürobilinojen miktarının arttığı saptanır. Bazı özel durumlarda ve karaciğer nakli öncesi karaciğer rezervini gösteren testler; galaktoz eliminasyon testi, aminoprin solunum testi yapılmasına gerek olabilir.

Sirozun tanısı karaciğer biyopsisi veya klinik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile konur. Biyopsi en kesin tanı yöntemidir (Memik F, 2004). Klinikte biyopsi yoksa, klinik tanı; portal hipertansiyonun diğer nedenleri olmadan endoskopi ile saptanmış özefagus varisleri, abdominal USG ve fizik muayene ile saptanmış splenomegali, asit ve laboratuvar da bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma profili, USG veya tomografi kriterlerine göre yapılabilir (Brown JJ, 1997).

Tam idrar: Biliyer siroz dışında ürobilinojenüri sirozda artar. Genellikle bilirubinüri saptanır. Özellikle, dekompanse sirozlu olgularda idrarla sodyum atılımı azalır. Günde 4 mEq'dan az olması prognozun kötü olduğunu gösterir.

Hematoloji: Sirozlu hastaların %75' inde anemi görülür. Anemi, zaman zaman ortaya çıkan çeşitli tipte kanamalara, hemolize ve çeşitli tipte vitamin eksikliğine bağlı (Folat, Vit B12) olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte olabilir. Ancak çoğunlukla, kronik hastalık anemilerinde görülen normokrom normositer tiptedir. Bu hastalarda eritropoetin seviyesinde azalma gözlenebilir. Eritropoetin seviyesindeki azalmanın nedeni, kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artma olabilir.

Portal hipertansiyona bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. Ayrıca hipersplenizm mevcut anemiyi artırır. Trombositopeni dalak büyüklüğü ile paralellik göstermeyebilir. Çünkü karaciğerde sentez edilen ve trombositler için büyüme faktörü olan 'trombopoetin' in yetersiz

yapımına bağılı eksikliği rol oynar. Bunlarda kemik iliğı normoblastiktir, nadir olarak makroblastik olabilir. Trombosit sayısı 130 bin seviyesinin altında ise sirozun varlığı için gösterge olabilir. Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle, makrositer tipte anemi görülebilir. Protrombin zamanı ve protrombin aktivitesi karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren önemli testlerdir. F VIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatosellüler yetmezlik nedeniyle sentezleri azalan bu proteinlerin laboratuvar olarak, protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşmedir. Bu protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşme hepatosellüler yetmezlik ile orantılıdır. K vitamini verildikten sonra protrombin zamanının normal değerlere dönmemesi, karaciğerdeki hasarın ağır olduğunun bir göstergesidir.

Biyokimyasal testler: Hastalığın evresine, etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, AST, ALT, alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz normal veya yükselmiş olabilir (Terraault 2005). Bilirubin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksektir. Bu etiyojilerin dışında şayet bilirubin yüksek tespit edilirse sirozun aktif olduğunu gösterir. Sarılıklı olgularda, özellikle konjuge bilirubin olmak üzere, total bilirubin % 2-8 mg arasında artar. Daha yüksek bilirubin değerlerine ender rastlanır. AST ve ALT düzeyleri olguların bir bölümünde normaldir. AST ve ALT aktif sirozda yüksektir. Ancak bu artış nadiren 300 IU' den fazladır. Serum alkalen fosfataz düzeyi çoğu olguda normaldir. Bazı hastalarda hafif yükselmeler görülür. Ancak genelde normalin iki katını aşmaz.

Gama glutamil transpeptidaz özellikle, alkolik sirozlularda yüksektir. Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi, karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren, serum albumin düzeyinde düşme ve karaciğer dışı RES'de yapılan gama globulin düzeyindeki artıştır. Normalde yaklaşık bir olan albumin / globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde albümin düşük, gama globulin yüksek bulunur. Elektroforezde gamaglobulinlerdeki artış, kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir bulgudur. Alkolik ve kriptojenik sirozlarda genelde immunglobulinler artar. Primer biliyer sirozda ise, IgM' deki artış çok belirgindir. Dekompanse siroz hastalarında elektrolitlerden serum sodyum, potasyum ve klor düzeyleri ölçülmelidir. Hiponatremi, hipokalemi ve böbrek yetmezliği sirozda gözlenen renal hemodinamik değişiklikler ve sodyum, su

hemostazındaki değişikliklerin sık komplikasyonlarıdır . Bu denge özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde önemlidir. Viral hepatit serolojik markırlardan etyolojide rol oynaması muhtemel viral etkeni tanımak amacı ile hepatit B, C ve delta virusuna ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özel hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa-fetoprotein sirozda hafif artabilir. Ancak devamlı bir artış olması , hepatosellüler kanser gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır. Sirozun nadir görülen etiyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, serüloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKMI'e bakılmalıdır. Nadiren alfa-1 antitripsin ve anti- karaciğer-böbrek mikrozomal antikorları belirlenmelidir. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığını %90'nın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (Sherlock S, 2002).

Batındaki asit muayenesi: Asitin kesin varlığının ve niteliklerini belirlemek için periton ponksiyonu yapılır. Yeterli bir inceleme için 50-100 ml asit sıvısı gerekir. Alınan asit sıvısının niteliklerine göre transüda ve eksüda asit söz konusu olabilir. Bir asit sıvısına transüda veya eksüda diyebilmek için sıvının yoğunluk (dansite), protein miktarı, hücre sayısı ve rivalta reaksiyonu değerlendirilmesi gerekir. Serum-asit albumin farkını belirleyen ana unsurun "efektif portal basınç" (portal alanda hidrostatik basınç ile intraabdominal basınç arasındaki fark) olduğu gösterilerek asit ayırıcı tanısında ve asitin portal hipertansiyonla ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir kriterdir. Buna göre SAAG 1.1 gr/dl' nin üzerinde ise asit transüda yani portal hipertansiyona bağlı, SAAG 1,1 gr/dl 'nin altında ise asit eksüda yani portal hipertansiyona bağlı değildir. Transüda asit nedenleri; siroz, alkolik hepatit, kardiyak asit, miks asitler, masif karaciğer metastazı, fulminan karaciğer yetmezliği, Budd-Chiari sendromu, portal ven trombozu, veno-oklüziv hastalık, miksödem iken eksüda ödem nedenleri; peritoneal karsinomatoza, tüberküloz peritonit, barsak perforasyonu, biliyer assit, nefrotik sendrom, lenfatik kaçak, serozit, enfeksiyöz, pankreatik assitdir.

Mikrobiyolojik inceleme: Direk inceleme (gram boyaması) ve kültür (nonspesifik ve spesifik) yapılır. Kültür vasatındaki sıvının 1/5-1/10 u oranında asit sıvısı ilave edilerek yapılmalıdır.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi: her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ/sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür (Memik F, 2005). Ultrasonda (USG) saptanan karaciğer yüzey nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızlar siroz tanısında yardımcıdır. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktayken, 13 mm den az olanlarında ancak %10 unda varis vardır. (Nolte W, 1999).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; USG' de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Standart USG ve BT görüntülemesi varislerin belirlenmesinde duyarsız yöntemlerdir. Fakat Doppler USG ile portal ven trombozu veya hepatofugal akım gösterilebilir. ^{99m}Tc-sülfür kolloid sintigrafisi karaciğer boyutu ve kan akımının noninvaziv bir değerlendirme yöntemidir. Karaciğerde heterojen bir alım olması, dalak ve kemik iliğindeki alım artışı kolloid kayması olarak adlandırılır ve sirozun bir göstergesidir. Fakat tanı koydurucu bir bulgu değildir. MR görüntüleme ve anjiyografi portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromunun hepatik ven trombozu, portal ven trombozunu içeren primer vasküler nedenlerin dışlanmasına yardımcı olabilir. Sekonder biliyer sirozdan şüphelenilen hastalara ERCP yapılmalıdır (Memik F, 2005).

Özefagogastroduodenoskopi: Üst sindirim sistemi endoskopik incelemelerinde, özofagus ve midedeki varisler tanınabilir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca, gastrointestinal kanamalı , sirozlularda kanama nedeninin araştırılmasında yararlıdır.

Karaciğer biyopsisi: Histopatolojik tanıda karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan, transjuguler ve laparoskopi eşliliğinde yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir. Siroz tanısında biyopsi ve BT nin ultrasona sensitivite bakımından net üstünlüğü yoktur (USG %87, biyopsi %62). Biyopsi öncesi USG yapılmalıdır. Biyopsiden önce kanama, pıhtılaşma, protrombin zaman ve trombosit sayımı yapılmalı, anormallik bulunursa bunlar düzelinceye kadar biyopsi ertelenmelidir. Biyopsi yapılamayan durumlarda tanı,

fibrozis markerlar, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etiyolojik faktörün tespiti ile konulabilir (Sherlock S. 2002).

Laparoskopi: Karaciğerin, klinik muayeneye göre, daha iyi ve doğru değerlendirilmesine imkan verir. Karaciğer sirozunda organın kapsülü normale göre daha açık renklidir. Üzerinde gri-beyaz lekeler görülebilir. Organın ön yüzü değişik derecede nodüllerle kaplıdır. Omentum ve paryetal peritonda, portal hipertansiyonun bir bulgusu olarak, genişlemiş venler görülebilir. Muayene sırasında dalak incelenebilir ve karaciğerden görerek biyopsi alınabilir (Micheal A, 2006).

2.9. PROGNOZ

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulgular, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra üç yıl sağkalım %15 ve beş yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (Fattovich G, 1997).

Sirozlu hastaların prognozunu tahmin eden çok sayıda klinik ve laboratuvar verilerini temel alan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların ilk modeli Child sınıflamasıdır (Child CG, 1964). Daha sonra bu modifiye edilerek CTP skorlaması oluşturulmuştur (Pugh RNH, 1973). CTP sınıflaması mortalite ile ilişkilidir. bir yıllık survi oranı CTP A, B ve C de yaklaşık olarak sırasıyla % 100, % 80 ve % 45 dir (Infante-Rivard, C, 1987). Child - Pugh sınıflaması komplikasyon gelişimi ile de ilişkilidir. Sirozun prognozunu tahmin eden yeni modeller geliştirilmiştir. MELD skoru bunlardan biridir. MELD skoru arttıkça mortalite artmaktadır. Yapılan bir çalışmada MELD skoruna göre hastaların 6 ve 12 aylık mortalite oranları MELD skoru <10 olanlarda sırasıyla % 7,4 ve %18,6 dır. MELD skoru 10-14 olanlarda % 11 ve % 21,5 dir. MELD skoru>14 olanlarda ise % 15,6 ve % 23,3 saptanmıştır (Huo TI, 2005). Gildea Tr. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 52 YBU'ye yatan 420 sirozlu hastada uzun dönem prognoz araştırılmış, mortalite oranları YBU'de % 44, 1 yıllık mortalite oranı % 69 ve beş yıllık mortalite oranı % 77 bulunmuştur (Gildea TR, 2004.). Yakın zamanda yapılmış Baveno IV konsesyon komitesine göre komplikasyonların olup

olmamasına göre sirozun dört evreye ayrılmasına karar verilmiştir (De Franchis R. 2005).

Evre I: Özefagus varisi ve asit yoktur. Yıllık mortalite hızı % 1'in altındadır.

Evre II: Assit veya kanama yokken özefagusta varislerin olduğu evredir. Yıllık mortalite hızı % 3,4'tür.

Evre III: Assit oluşumu ile karakterizedir. Kanamayan varis olabilir veya olmayabilir. Yıllık mortalite hızı % 20'dir

Evre IV: Gastrointestinal kanama ile karakterizedir asit olabilir veya olmayabilir. Yıllık mortalite hızı % 57'dir.

Evre I ve II kompanse, Evre III ve IV dekompanse evre olarak tanımlanır.

Kompense evreden dekompanse evreye geçiş hızı yılda % 5-7 arasındadır (G. D'Amico¹, 2006). Dekompense sirozda prognoz kötüdür ve altı aylık surveyi sadece % 21'dir (D'Amico G, 1986).

2.10. SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.10.1. Child-Turcotte-Pugh Skoru (CTP skoru)

Child ve Turcotte 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için karaciğere spesifik prognostik bir sistem tanımlanmıştır (Child CG, 1964). Bu sonradan Pugh tarafından modifiye edilmiştir (Pugh RNH, 1973). CTP skoru sirozlu hastaların risk derecelendirilmesi ve bu hastalara uygulanmış terapötik işlemlerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın şekilde uygulanmıştır. Otuz yıldan beri formüle edilen Child-Pugh (CTP) skoru hala sirozlu olgularda prognozu değerlendirmek için temel taşı olarak göz önünde bulundurulur. Şimdiye kadar hem klinik hem de araştırmalarda en sık kullanılan skordur. Bu skarlama sistemi subjektif verilerin değerlendirilmesindeki varyasyonlardan dolayı ve extrahepatik prognostik verilerin değerlendirilmemiş olmasından dolayı yetersiz kalmıştır (Ho YP, 2004). CTP skorunun hesaplanmasında asit, ensefalopati, total bilirubin, albümin ve PTZ uzama süresi (INR değeri) hesaplanarak, buna karşılık gelen puan dereceleri toplanır (Tablo 1).

Tablo 1. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

Puan			
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	orta	İleri
Asit	Yok	Az	Çok
Bilirubin (mg/dl)	2<	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ uzaması (saniye)	1-4sn	4-6sn	>6sn

Child A (CTP-A): 5-6 puan

Child B (CTP-B): 7-9 puan

Child C (CTP-C): 10-15 puan

(*) Primer bilier sirozda: <4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan)

2.10.2. Model for End-stage Liver Disease (MELD) Skoru

MELD skarlama sistemi Malinchoc ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (Sherck JP, 1996). Başlangıçta sirozlu olgularda allojenik organ transplantasyonda önceliğini ve mortaliteyi tahmin etmek ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılan bir sistem olarak sunulmuştur. Sirozlu hastalarda kısa dönem prognozunu saptamak için kullanılır (Cholongitas E, 2004). Bu skor objektif, kolay elde edilebilen INR, total bilirubin ve kreatinin (Cr) düzeylerinden elde edilir. MELD skoru standart birleşmiş organ paylaşımı ağı (United Network for Organ Sharing; UNOS) skarlama sistemine göre hesaplanarak kullanılabilir (Northup PG, 2005). Bu skorun daha sonra hem ayaktan hem de yatırılarak izlenen sirozlu hastalar için güvenilir bir marker olduğu gösterilmiştir (Kamath PS, 2001).

MELD (UNOS) skoru hesaplama:

$$\text{MELD} = 3,78 \times \log_e (\text{Bil mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,57 \times \log_e (\text{Cr mg/dl}) + 6,4$$

2.10.3. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE II) Skoru

İlk olarak 1981’de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE sağkalımın tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir (Knaus WA, 1985). APACHE II ise basitleştirilip güncelleştirilmiş bir prototip olarak bir puanlama sistemidir. 24 saat içindeki en kötü değişkenler bu skala da kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE skoru 71 dir ve yüksek APACHE skoru ile mortalite arasında çok bariz ilişki mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır.

Bu parametreler; akut, fizyolojik skor, yaş ve kronik hastalık durumudur.

A. Total Fizyolojik Skor: 12 parametrenin puanları toplamıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Total Fizyolojik Skor

YÜKSEK ANORMAL DEĞERLER					DÜŞÜK ANORMAL DEĞERLER				
A.Fizyolojik değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1.Ateş	41>=	39-40,9		38,5-38,9	36.0-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	>29.9
2.Ortalama arterial basınç	>=160	130-159	110-129		70-109		50-69		<=49
3.Kalp hızı	>=180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<=39
4.Solunum hızı	>=50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
5.Oksijenizasyon									
a:FIO2≥0.5 üstü (A-DO2)	>=500	350-499	200-349	-----	<200	-----	-----	-----	-----
b:FIO2< 0.5 altı (mmHg)	---	-----	-----	-----	PO2 >70	PO2 61-70	-----	PO2 55-60	PO2 <55
6.Arterial PH	>=7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7,25-7.32	7.15-7.24	<7.15
7.Serum Na (mMol/L)	>=180	160-179	155-159	140-154	130-139		120-129	111-119	<=110
8.Serum K (mMol/L)	>=7	6-6,9		5.6-5,9	3.5-5,4	3-3,4	2.5-2,9		<2.5
9.Serum Cr (mg/dl)	>=3.5	2-3,4	1.5-1,9		0.6-1,4		<0.6		
10.Hematokrit (%)	>=60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
11.Beyaz küre sayısı	>=40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
12.Glasgow skalası (GKS)			15- gerçek GKS						
13. § Serum HCO3(mmol/L) Arteriyel kan gazı yoksa kullanılır)	>=52	41-51,9	32-40,9		22-31,9		18-21,9	15-17,9	15>

§: opsiyonel değişken. Arteriyel kan gazı olmadığında kullanılır.

B. Yaş Skoru: Yaş skorlamasında hastalar; <44 yaş. 45-54 yaş. 55-64 yaş. 65-74 yaş ve >75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. (Tablo3)

Tablo 3.Yaş skoru

YAŞ	PUAN
44<	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
75>	6

C. Kronik Sağlık Skoru (Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

a: Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

b: İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün supresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PHT.

Kardiyovasküler: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner, hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal veya hemodializ.

İmmün yetersizlikli hasta: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün supresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli yada kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı)

Lenfoma ve AIDS.

210.4. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assesment- SOFA) Skorlama Sistemi

SOFA skoru ilk kez, 1994 yılında sepsisle ilişkili organ yetersizliği değerlendirme skoru olarak tanımlandı (Vincent JL, 1996). Organ yetersizliğinin derecesini kantitatif ve objektif olarak tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir olan bu skor başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nonseptik hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceğinden “Ardışık organ yetersizliği değerlendirme” olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir; solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistem. Normal fonksiyon için sıfır, en kötü fonksiyon durumu için 24 olmak üzere puanlama yapılmış ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. SOFA skoru organ disfonksiyonu derecesine göre çeşitli hastalıkların ciddiyetini belirlemek için kullanılan bir skorlama sistemidir (Wehler M, 2001). Yoğun bakım ünitelerinde yatan sirozlu hastalarda, prognozu saptamak için SOFA skorunun kullanılabilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Minumum SOFA skoru sıfır iken maksimum SOFA skoru 24’tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar. SOFA değerlendirme tablosu Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4. SOFA Değerlendirme Tablosu

SOFA puanı	0	1	2	3	4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	<400	301-400	201-300	101-200 solunum desteği ile	<100 solunum desteği ile
Koagülasyon (Trombosit Sayısı x10 ³ /mm ³)	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Karaciğer (bilirubin mg/dl)	<1,2	1,2-19	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler (hipotansiyon mm Hg, ilaçlar mikrogram/kg/dk)	OAB≥70	OAB<70	Dopamin≤ 5 veya dobutamin herhangi bir doz	Dopamin >5 veya epinefrin ≤ 0,1 veya norepinefrin ≤ 0,1	Dopamin >15 veya epinefrin >0,1 veya norepinefrin >0,1
Santral sinir sistemi (Glasgow koma skalası)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek (kreatinin mg/dl veya idrar volümü)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500 ml/gün	>5 veya 200 ml/gün

Kısaltmalar : PaO₂ : parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: solunan havadaki oksijen oranı,

OAB: Ortalama arterial basınç

Adrenarjik dozlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz:mikrogram/kg/dk)

2.11. KARACİĞER SİROZU KOMPLİKASYONLARI

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızlı ve hemen müdahale edilmezse ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (Memik F, 2004). Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi ile hayat kalitesi düzeltilir ve yaşam süresi de uzatılabilir. Siroz ve kronik karaciğer hastalıkları ABD' de 1998 senesinde 25.000 kişinin ölümüne ve 373.000 kişinin hastane yatışına neden olmuştur (Shiano TD, 2003).

Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal hipertansiyona bağlı varis ve diğer GIS kanamaları
2. Asit ve spontan bakteriyel peritonit
3. Hepatorenal sendrom
4. Hepatik ensefalopati
5. Hepatopulmoner sendrom
6. Hepatosellüler karsinom
7. Karaciğer yetmezliği
8. Splenomegali ve hipersplenizm
9. Hematolojik bozukluklar
10. Endokrin bozuklukları (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm)
11. Enfeksiyonlar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar(safra taşı gastrik ve duodenal ülser)
13. Kardiyomiyopati

2.11.1. Varis Kanamaları

Portal hipertansiyonun klinikte en sık görülen komplikasyonu özefagus varis kanamalarıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda üst GIS kanamalarının % 9-16 'sı özefagus varis kanamalarıdır (Vreeburg EM, 1997). Varis kanamaları sirozun sık ve ciddi komplikasyonlarıdır ve mortalite oranı yüksektir.

2.11.2. Assit

Peritoneal boşlukta sıvı toplanması halidir. En sık asit oluşumuna neden olan hastalık sirozdur. ABD’de siroz asit oluşumunun % 85 nedenidir (Bruce A. R. Nejm 1994). Kompanse siroz tanısı konulan hastalarda on yıl içinde % 50 oranında asit gelişir (Gines, P, 1987). Asit oluştuktan sonra bu hastaların yaklaşık % 50’si iki yıl içinde ölür. Bu yüzden asit gelişen sirozlu hastalar karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir (Thomas D. 2003). Asit oluşumu kompanse fazdan dekompanse faza geçişin en önemli işaretidir (G. D’Amico1, 2006).

Asit, sirozlu hastalarda anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal anomalilerin sonucunda gelişir. Eskiden asidin oluşması için underfill ve overflow teorileri ortaya atılmışlarsa da en son teori olan arteriyel vazodilatasyon hipotezi en geniş kabul gören ve hemodinamik bulgulara en uygun teoridir (Reif S, et al. 2000). Sirozda asit oluşumu için ilk basamak portal hipertansiyonun oluşmasıdır. Portal basıncını 12 mmHg 'nın üzerine çıkması ve bunun sinuzoidal basınca ait olması gereklidir. Presinuzoidal portal hipertansiyon diğer predispozan faktörlerin yokluğunda asit oluşturmaz. Portal hipertansiyon oluşması için portal venöz akıma karşı olan mekanik obstruksiyon yanında splanknik arteriyel vazodilatasyon sonucu oluşacak portal venöz girişin artımı da rol oynar. Sirozlu ve asitli hastalarda ortalama arter basıncında ve sistemik vasküler rezistansta önemli derecede azalma ve kalp debisinde ise artış mevcuttur ve bu değişiklikler hiperdinamik sirkülasyonun oluşumuna neden olur. Sistemik vasküler rezistansın azalmasının en belirgin olduğu bölge ise splanknik sirkülasyondur. Sirozdaki arteriyel vazodilatasyonun ve hiperdinamik sirkülasyonun izahi için çeşitlili teoriler ortaya konulmuştur. Bunlardan biri portosistemik kollaterallerin açılmasıdır. Sistemik vazodilatasyondan endotoksinlerin oluşturduğu nitrik oksid primer mediatör olarak sorumlu tutulmaktadır ayrıca sirkülasyondaki diğer vazodilatörler olarak glukagon, vazoaaktif intestinal peptid, substance P, trombosit aktive edici faktör, prostasiklin'in de ilave rolleri olabilir (Friedman LS.2007).

Sirozda görülen progresif vazodilatasyon renin-anjiyotensin- aldosteron sistemini, sempatik sinir sistemi, antidiüretik hormon gibi endojen vazokonstrüktörleri aktive eder, neticede renal vazokonstriksiyon artar, sodyum ve su retansiyonu oluşur (Runyon BA. 1998). Sirozlu hastalarda asit oluşmasında hasta karaciğer tarafından yapılamayan

hipoalbumineminin neden olduğu onkotik basınç azalmasının da rolü mevcuttur (Rossle M, 2000).

Asit miktarına göre derecelendirilir (Moore KP, 2003).

Grade 1: Fizik muayenede belirlenemeyen ancak USG ile saptanabilen asit

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak muayenede ile fark edilebilen asit

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit

Her ne kadar asitin tanısı öykü ve fizik muayene temelinde düşünülürse de kesin tanı için parasenteze gereksinim vardır. Parasentez sadece asitin tanısının konulmasında değil aynı zamanda asitin nedenlerinin saptanmasında ve bazen tedavi amaçlı olarak kullanılan faydalı bir yöntemdir (Tözün N, 2007). Tedaviye cevapsız asitli olgularda geçmişte peritonovenöz şant (Leveen şant) kullanılmıştır, asidi kontrolde oldukça etkili olmasına karşın komplikasyonlarının çok olmasından dolayı bugün kullanılmamaktadır. Yerini TIPS'e (=transjugular intrahepatic portosystemic shunt) bırakmıştır (Albillos A, 2005).

2.11.3. Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

SBP asiti olan sirozlu olgularda mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Peritonitin gösterilebilir bir nedeni yoktur. % 90 monobakteriyeldir ve başta E. Coli olmak üzere streptokoklar (sıklıkla pnömokok) ve klebsiella en sık spontan bakteriyel peritonit nedenleridir. Anaerob mikroorganizmalar olguların % 1'inden azını oluşturur (Tözün N, 2007).

2.11.4. Hepatorenal Sendrom (HRS)

Renal yetmezlik ilerlemiş sirozlu olguların önemli ve yaygın bir komplikasyonudur. HRS genellikle sirotik kaynaklı karaciğer yetmezliği sonucunda ortaya çıkan fonksiyonel böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Siroz dışında alkolik hepatite ve akut karaciğer yetmezliğinin diğer tiplerinde de gelişebilir (Biswas KD, 2002).

HRS TANI KRİTERLERİ (Arroyo V, 1996)

Esas kriterler

1-Düşük glomerül filtrasyon hızı, serum kreatinin>1,5 mg/dL veya 24 saatlik kreatinin klerensi< 40 mL/dk.

2-Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı ve son dönemde nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması

3-Diüretik kesildikten ve 1,5 L plazma genişleticisi ile plazma hacminde genişleme sağlandıktan sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması

4-< 500mg/gün proteinüri olması ve ultrasonografide obstrüktif üropati veya parankimal böbrek hastalığının ekarte edilmesi

İlave kriterler :

1-İdrar hacmi <500ml/gün

2-İdrar sodyumu <10 mEq/L

3-İdrar osmolalitesinin, plazma osmalitesinden fazla olması

4-İdrar eritrositi < 50 / yüksek büyütmede

5-Serum sodyum konsantrasyonu < 130 mEq/L

HRS tanısı için tüm major kriterlerlerin bulunması gerekir. İlave kriterler tanı için gerekli değil ancak tanıyı destekleyen kanıtlardır.

2.11.5. Hepatik Ensefalopati (HE)

HE akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, portosistemik kolleterallerin de katkıda bulunduğu nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, reversibl bir metabolik bir ensefalopatidir (Memik F, 2004).

HE akut veya kronik karaciğer hastalığında görülebilir. HE ile komplike akut hepatite fulminant hepatit veya fulminant karaciğer yetmezliği denir. Klinik pratikte sık rastlanan dekompanse karaciğer hastalığı seyrinde görülen hepatik ensefalopatidir. HE'nin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezdaki en önemli faktörler şiddetli hepatoselüler fonksiyon bozukluğu ve intrahepatik veya ekstrahepatik şantlar ile portal venöz kanın sistemik dolaşıma karaciğere uğramadan geçmesidir. Bunun bir sonucu olarak barsaklardan absorbe edilen çeşitli toksik maddeler karaciğerde detoksifiye edilmeden santral sinir sistemine ulaşır ve burada metabolik bozukluklara sebep olur (Pere Ginès, 2003). Bu konuda çeşitli hipotezler vardır. Hiperamonyemi ve amonyumun

nöral fonksiyonlar üzerine etkileri, değişen aminoasit ve nörotransmitter fonksiyonları, yüksek merkten seviyeleri ve en olarak GABA-benzodiazepin kompleksinin değişen fonksiyonları şüphelenilen faktörler olmuştur, ayrıca yapılan çalışmalarda bilinç bozukluğu ile beraber serebral kan akımı metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, hepatik ensefalopatinin patogenezinin multifaktöryel olması en yakın olasılık gibi gözükmeştir.

Akut HE genelde presipite eden bir neden ile oluşur. Presipite eden çok sayıda neden vardır. Enfeksiyonlar, GIS kanamaları, kabızlık, diyetle aşırı protein alımı, kusma, ishal, üremi, aşırı diürez, alkol, sedatif ve hipnotik ilaçlar, opiat analjezikler, metabolik alkalozis, hipokalemi ve diğer elektrolit anomalileri, albümin infüzyonu olmadan büyük volümlü parasentez, hipoksi, hipoglisemi, anemi, aşırı diürez hipotansiyon ve cerrahi girişim en sık nedenlerdir. Presipite eden nedenin ortadan kaldırılması ile genelde düzelir. HE tanısını koymada karaciğer hastalığının varlığının tespiti çok önemlidir. Ayrıca ensefalopati nedeni olan organik nedenler ekarte edilmelidir. HE tanısını koydurucu bir biokimyasal test yoktur.

HE' nin klinik değerlendirilmesi:

Evre 1: Uyumsuz davranış ve uyku paterninde değişme, depresyon veya öfori. Asterixis mevcuttur, yazma ve ince işleri yapma bozulur.

Evre 2: Konfüzyon ve disoryantasyon, fetör hepaticus ve flapping tremor.

Evre 3: Stupor, belirgin konfüzyon. Ağrılı stimuluslara uyarı vardır. Flapping tremor mevcut. Klonus, rijitide, ekstansör cevap olabilir.

Evre 4: Derin koma, genellikle stimulusa cevap yok. Adele tonusu kaybolmuş. Reflekslerde depresyon ve paralizi vardır. Flapping kaybolur.

HE'de prognoz karaciğer hastalığının ağırlığına komplikasyonların varlığına ve bazı durumlarda karaciğer nakil olanağına bağlıdır (Memik F, 2004). Hepatik ensefalopati oluştuktan sonra prognoz kötüdür.

Klinik hepatik ensefalopati oluştuktan sonra bir yıllık survey % 42 ve üç yıllık survey % 23 bulunmuştur. HE gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu için aday olarak değerlendirilmelidir (Bustamante J,1999). Rölatif olarak komplike olmayan HE'nin ilk ataktan sonra düzelmesi beklenir. Ağır HE ölüm veya kalıcı nörolojik defisit

açısından önemli bir riske sahiptir. Ayrıca bu hastalarda hiperbilirubinemi, asit veya kaşeksinin olması olumsuz gidişin göstergesidir (Memik F, 2004).

2.11.6. Hepatoselüler Karsinom (HCC)

HCC agresif bir tümördür ve sıklıkla siroz zemininde gelişir. İnsidansı ve etiyolojisi ülkeden ülkeye değişir. HCC dünyada en yaygın beşinci kanserdir (Parkin DM, 2001). Hastaların çoğu ileri evrede tanı alır. Tanı konulduktan sonra ortalama sağkalımı yaklaşık 20 aydır.

2.11.7. Hepato-Pulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom, akut-kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyon, oda havası solurken artmış alveoler-arteriel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından oluşan bir klinik tablodur (Lima B, 2004).

HPS Tanı Kriterleri

İntrapulmoner vasküler dilatasyonun varlığı arteriyel kan gazı, PA akciğer grafisi, çift kontrast ekokardiografi, Tc 99m'e bağlı büyük partiküllü albuminle yapılmış akciğer perfüzyon sintigrafisi veya pulmoner arteriografi metodlarından birisi kullanılarak ortaya konabilir.

2.11.8. Hematolojik Komplikasyonlar

Tüm karaciğer hastalıklarında çeşitli düzeylerde hemostatik bozukluklar ve bunların sonucunda tromboz, peteşi, ekimoz, epistaksis, karaciğer biyopsi sonrası varis kanamaları ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) görülebilmektedir. Genel olarak karaciğer hastalıklarının yaklaşık % 75'inde hemostatik problemlere rastlanmaktadır. Bu durum genellikle pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına, disfibrinojenemiye, trombositopeni, trombositopatiye ve DIK'na bağlıdır. Sirotik hastalarda kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesi için klinik ve laboratuvar testlerini içeren pek çok skorlama metodları incelenmiştir.

Karaciğer yetmezliğinin, karaciğer hasarını çok hassas olarak gösteren laboratuvar parametrelere dayalı olarak skorlanması, hastalığın seyir, takip ve tedavisinde önemli gözükmemektedir. Bu laboratuvar parametreleri içinde hematolojik testler oldukça önemli bir yere ve değere sahiptir. Karaciğer hastalıklarında karaciğer hücre fonksiyon

yetmezliği sonucu birçok laboratuvar bozukluğun geliştiği ve özellikle hemostatik anormalitelerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Genel olarak karaciğer hastalığının derecesi arttıkça laboratuvar ve hemostatik anormaliteler de ağırlaşmaktadır (K.Yalçın 2009).

Protrombin zamanı karaciğer yetmezliğinin şiddetini gösteren değerli ve evrensel bir indikatördür (Caraceni P,1995). Koagulasyon faktörleri özellikle plazma fibrinojen düzeyi karaciğer fonksiyonlarını yansıtmaktadır. Fakat plazma fibrinojen düzeyindeki belirgin azalma ancak son dönem karaciğer yetmezliğinde olmaktadır. Bu yüzden sirozun erken dönemlerinde sınırlı bir prediktif değere sahiptir (Manzano ML, 2000).

Plazma albumin konsantrasyonu ise Child skorunun önemli bir kriteridir ve karaciğer sirozu olan hastaları takibinde bilinen önemli bir parametredir (Turcotte JG, 1973). Bu yüzden sirozlu hastalarda albumin sentezi ile fibrinojen sentezi karşılaştırıldığında albumin sentezinin Child skoru ile anlamlı bir korelasyon gösterirken fibrinojen sentezinde ise korelasyon bulunmamıştır (Ballmer PE, 1996). Fibrinojen fonksiyon bozuklukları siroz, kronik aktif karaciğer hastalığı ve hepatik yetmezliği olan hastalarda % 80-90 oranında görülmektedir bunun yanında fibrinojen konsantrasyonları düşük, normal ve yüksek olabilirken fibrin yıkım ürünleri sıklıkla artmıştır (Carr JM. 1989). Fibrin oluşumu ile erimesi arasındaki oran karaciğer hastalıklarında hemorajik eğilimin önemli bir parametresi olduğu ve varis kanamasının hemostaz veya fibrinolizdeki bozulmaya bağlı olmadığı görülmüştür (VanDeWater L, 1986). Ancak fibrin yıkım ürünlerinin değerlendirildiği tekniklerde önemli gözükmektedir. Örneğin fibrin yıkım ürünlerinin spesifik fibrinojen veya fibrin derive yıkım ürünlerinin anti-fibrinojen antikorlu immunoblotting yöntemiyle kronik karaciğer hastalarının büyük bir kısmında dolaşımda fibrinojen veya fibrin yıkım fragmanlarının olmadığı gösterilmiştir (Pises P, 1973). Ancak bunun yanında bilinen bu hemostatik defektler olmaksızın da şiddetli kanamalar olabilmektedir (Mammen EF. 1995). Aynı zamanda karaciğer hastalarında Faktör VIII ve Antitrombin III (AT 3) konsantrasyonları da azalmaktadır.

Demir karaciğerde pek çok değerlik yolla hasar yapar. Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) ve aynı zamanda bazen genetik hemokromatoz dışında kimi sirozlarda da yükselir. Bu durumlar daha çok alkol ve hepatitis C'yi içermektedir. Kronik viral hepatit C ve B hastalarının yaklaşık yarısında bozulmuş

saturasyon ve/veya serum ferritini mevcuttur (Di Bisceglie AM, 1992). Ferritin major bir selüler demir depo proteinidir. Serum konsantrasyonu vücut demir depolarıyla orantılıdır. Komplike olmayan aşırı demir birikiminde değerli bir testtir. Şiddetli hepatoselüler nekrozda karaciğer hücrelerinden salınan serum ferritin düzeyi yükselir (Powell LW, 1978). Transferrin, büyük ölçüde karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Demirin retikulosit ve hepatositlere girişi hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerine bağlıdır.

Eritrositler genellikle normositiktir. Bu durum kronik kan kaybıyla oluşan mikrositoz ile karaciğer hastalıklarına özgü makrositozun bileşiminden oluşur. Karaciğer hastalıklarında lökopeni sıklıkla, çoğunlukla polimorflar deprese olmuştur ve nadiren çok şiddetli olabilir. Karaciğer hastalıklarının bütün formlarında plateletlerin sayısı, yapı ve fonksiyonlarında bozukluklar mevcuttur. Trombositopeni genellikle 60.000 ile 90.000 arasındadır, oldukça sık görülür ve büyük ölçüde hipersplenizme bağlıdır (Jorgensen B, 1984). Ayrıca karaciğer hastalıklarında trombin-antitrombin III kompleksi, plazmin-alfa-2 antiplazmin kompleksi, doku tipi plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörleri de hemostaz ve fibrinolizisten önemli oranda sorumlu tutulmaktadır (Agarwal S, 2000). Son dönem karaciğer hastalığında lipit metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak akantositlerin varlığı ile giden hemolitik anemi gelişebilir. Karaciğer hastalığı düzelmedikçe sağkalım kısalmır (PDQ Hematoloji 2005).

2.12. KARACİĞER SİROZUNDA TEDAVİ;(Türkiye Klinikleri 2007)

1-Karaciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak veya geri çevirmek

Fibrozisin irreversibl hale geldiği nokta tam olarak bilinmemektedir. Nodül formasyonu ile birlikte yoğun fibrozis, portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğinin irreversibl olduğu düşünülmektedir. Öte yandan daha erken lezyonlar karaciğer hasarına neden olan altta yatan faktör düzeltilindiği zaman ve muhtemelen diğer bazı terapötik girişimlerle belirgin dönüşümlülük gösterebilir. Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli mesafeler katedilmiştir. Amaç sadece fibrozisi ortadan kaldırmak değil en azından gelişimini geciktirmek böylece kronik karaciğer hastalığının son dönem organ yetmezliğine ilerlemesini önlemektir. Şuanda bu

özellikleri tamamını barındıran bir ilaç olmasa da bu yönde çalışmalar devam etmektedir.

a- Karaciğer hasarına neden olan uyarıyı ortadan kaldırmak

Karaciğer hasarının altta yatan nedenini uzaklaştırmak fibrozisi önlemenin en etkili yoludur (TürkiyeKlinikleri 2007). Siroz hastalığının kendisine yönelik tedavi ne yazık ki kısıtlıdır ve sirozun spesifik bir ilaç tedavisi yoktur, ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletilebilir. Günümüzde karaciğer sirozunun irreversibl bir hastalık olduğuna inanılır. Uzun vadede en etkili tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur (Memik F, 2004).

b- Karaciğer inflamasyonunun baskılanması

İnflamatuvar mediatörler kronik karaciğer hastalıklarında örneğin viral otoimmün veya ilaca bağlı hepatittir. Stellat hücre aktivasyonunu uyarabilir ve antiinflamatuvar ilaçlar bu durumlarda fibrozisi önleme açısından faydalı olabilirler (TürkiyeKlinikleri 2007).

c-Stellat hücre inhibisyonu

2-Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek

3-Karaciğer transplantasyonu için uygunluğu ve transplantasyon zamanlamasını saptamak

Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatoselüler yetmezliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararı verilmesi önemlidir, ancak ülkemizde sirozlu hastaların büyük bir kısmına karaciğer nakli uygulanamamaktadır. Tedavi genellikle semptomatik ve komplikasyonlara yönelik olarak yapılmaktadır. İstirahat, diyet, sıvı ve tuz kısıtlaması bazı olgulara önerilebilir. Tüm hastalarda alkol kesin olarak yasaklanmalıdır.

2.13. SÜRRENAL BEZ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

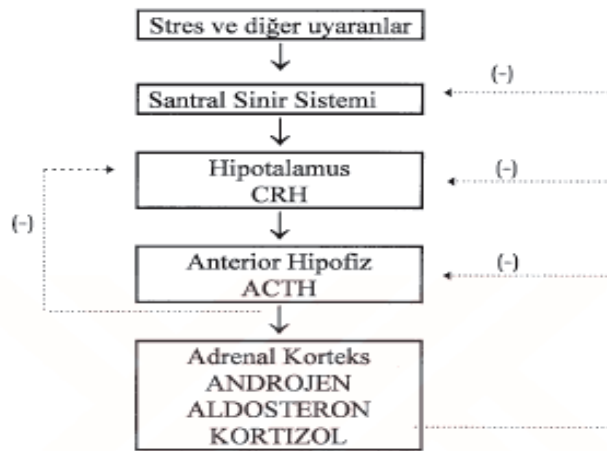
Adrenal bezler, retroperitoneal yerleşimli böbreklerin üst-iç kısmında onlara ince bir fibröz bantla yapışık torakal 11-12. vertebralar düzeyinde ince fibröz kapsül ile sarılı endokrin organdır (T.Kabalak 2004). Adrenal bezler korteks ve medulla olarak

gelişimsel, yapısal ve fonksiyonel olarak birbirinden farklı iki endokrin organdan ibarettir. Erişkinde normal adrenal bezler 4 gramdır. Ancak çeşitli durumlarda ağırlık artabilir veya azalabilir. Sempatik sistem hormonları (adrenalin ve noradrenalin) medullada bulunur. Adrenal korteksin üç zonu (zona glomerulosa, zona retikularis, zona fasikülata) vardır ki her birinden farklı hormon grupları salgılanır.

- Zona glomerulosa: Mineralokortikoidler (aldosteron, kortikosteron)
- Zona retikularis: Zayıf androjenler (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, Δ -4 androstenedion ve 11 β -hidroksiandrostenedion)
- Zona fasikülata: Glukokortikoidler (kortizol ve kortizon)

2.14. HPA AKSI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Adrenokortikal fonksiyon Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal gland tarafından kontrol edilir. (Şekil-3). Hipotalamustan salgılanan CRH (Kortikotropin releasing hormon) hipofizden ACTH (Adreno kortikotropik hormon) salgılanmasını kontrol etmektedir. Ayrıca vazopressin inde ACTH salgılanmasında fizyolojik rolü vardır. ACTH salgılanması bazı stres faktörler tarafından stimüle edilir, buna karşılık glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. ACTH adrenal korteksin fonksiyonunu düzenler. İnsanlardaki başlıca glukokortikoid kortizoldür ve sentezi ACTH tarafından stimüle edilir. Başlıca mineralokortikoid ise aldosterondur ve esas olarak anjiyotensin ve potasyum tarafından kontrol edilir. ACTH'nın aldosteron sentezi üzerine etkisi azdır. Adrenal androjenler ise büyük ölçüde ACTH'nın kontrolü altındadır.



Şekil 3. Hipotalamus- Pitüiter-Adrenal Aks Değerlendirmesi

Glukokortikoidler: Kortizol başlıca glukokortikoid olup plazmada aktif ve serbest (total kortizolün %5-10'u) ya da inaktif (proteinlere geri dönüşümlü bağlı) şekillerde bulunur. Başlıca bağlandıkları proteinler kortizol bağlayan globulin (CBG) ve albumindir. Lipofilik özelliği dolayısıyla kortizol hücreleri pasif olarak geçer ve glukokortikoid reseptör tip II' ye bağlanır. Glukokortikoid-reseptör kompleksi hücre çekirdeğine girip doğrudan spesifik DNA bölgesine bağlanarak transkripsiyondaki inhibisyon ve aktivasyon etkilerini birlikte gösterir. Kortizol karaciğerde ve böbrekte metabolize olup inaktif metabolitlerine döner. Glukokortikoid üretimi hipotalamo-hipofiz aksı ile düzenlenir.

Kortizol üretimi ve sekresyonu başlıca adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile uyarılır. Bu peptid 39 amino asid içermekte olup ön hipofizde üretilir. ACTH kısa vadede kortizol üretim ve sekresyonunu, uzun vadede kortizol üretiminden sorumlu enzim sentezini uyarır. ACTH adrenal androjenler ve mineralokortikoidlerin üretimini de uyarır (Orth DN, WB Saunders Company, 1992). ACTH' ın yarı ömrü kısa olup etkisi hızlıdır, çünkü kortizol yoğunluğu adrenal venlerde ACTH salınımından birkaç dakika sonra artar. ACTH sekresyonu çeşitli faktörlerle düzenlenir. Başlıca uyaranlar hipotalamustan salınan kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressindir. Katekolaminler, angiotensin II, serotonin ve vazoaktif intestinal peptid diğer ACTH uyaranlarıdır. Bazı inflamatuvar sitokinler de ACTH salınımını üzerine baskılayıcı (transforming growth faktör- β) ya da artırıcı (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) etkilere sahiptirler (Chrousos GP, Nejm 1995). Hipotalamo-hipofizer aks hormonlarının (ACTH, CRH ve AVP) günlük bir ritmi vardır. Sabah 6-8' de en yüksek düzeyde iken, öğlene dek hızla azalır ve geç yarısına dek yavaşça düşmeye devam eder (Orth DN, 1992).

Glukokortikoidlerin başlıca etkileri:

1- Metabolik etkileri:

Glukokortikoidler glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi uyarır. Glukoneogenezde rol alan hormonları açığa çıkarır, periferik insülin direnci ile glukozun hücrelerden geri alımını inhibe eder. Bu etkiler sonucu olarak da kan şekeri artar. Glukokortikoidler yağ metabolizmasını da etkiler. Kaslarda protein sentezini ve proteinolizisi inhibe eder. Kemik ve mineral metabolizmasına da etki eder (Orth DN, 1992).

2- İmmunolojik ve anti-enflamatuvar etkileri:

İmmün hücrelerde glukokortikoidlere yüksek duyarlılıkta reseptörler bulunur. Glukokortikoidlerin immün ve enflamatuvar yanıtları in vitro olarak açıklanmış olmasına karşın klinik durum hala tartışmalıdır. Suprafizyolojik dozlarda antienflamatuvar etkileri gözlenmiştir. Glukokortikoidler lenfositler, monositler, makrofajlar, eosinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve bazofilleri etkiler. Glukokortikoid verilmesi sonrasında dolaşımda lenfositler azalırken, karşıt olarak granülositler dolaşımda artar, enflamatuvar alanlara nötrofil göçü inhibe olur ve lokal enflamatuvar reaksiyon azalır. Makrofaj sekresyonu göçü inhibe edici faktör tarafından inhibe olur. Glukokortikoidler eosinofil apoptozunu uyarır (Beishuzien A, 2001).

Glukokortikoidler enflamasyon sırasında sitokin yanıtını düzenler. Bunun hücre düzeyindeki yansıması, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon- γ , TNF- α), kemokinler, ökasonoidler, bradikinin ve göçü inhibe edici faktörün inhibisyonudur. Aynı anda IL-1 reseptör agonisti, TNF reseptör, IL-10 ve transforming growth faktör- β gibi anti enflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır. Bu antienflamatuvar aktivite siklooksijenaz-2 ve uyarılabilir nitrik oksid (NO) sentaz üretimi inhibisyonu ile tamamlanır. Glukokortikoidler lipokortin-1 üretimini uyarır, bu da lökotrienler ve fosfolipaz-A2 sentezini inhibe eder (Briegel J, 1994).

Glukokortikoidler ve stres:

Strese yanıtta temel olay hemostazın korunmaya çalışılmasıdır. Hipotalamo-hipofizer aks, adrenerjik ve sempatik sinir sistemi stres yanıtın başlıca uyarıcılarıdır. Stres ile ACTH sekresyonu artar, takiben birkaç dakika içerisinde kan kortizol düzeyi önemli derecede artar. Stres ile CBG azalır, kan kortizol düzeyi artar. Sitokinler reseptörlerin glukokortikoidlere duyarlılığını artırır. Stres sırasında aldosteron üretiminde düşme, renin düzeyinde artma görülür. Mineralokortikoid düzeyinde düşme henüz açıklık kazanmamış olup, sepsis sırasında mineralokortikoid kullanımı tartışmalıdır. Tüm bunların sonucunda kortizol sekresyonunun döngüsel ritmi kaybolur (Lamberts SW, 1997).

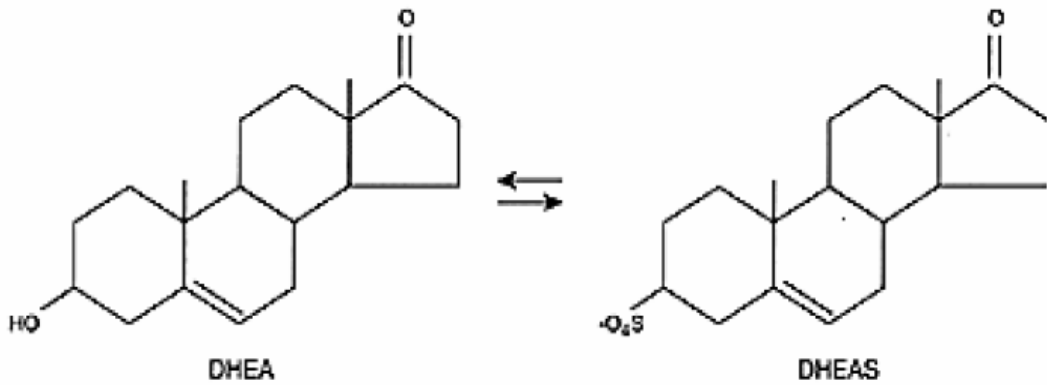
Andojenler:

Adrenal korteksin zona fassikülata ve retikülarisi, androjen öncülü olan DHEA ile zayıf bir androjen olan androstenedion'u da önemli miktarlarda üretir. Bu steroidler,

böbreküstü dokusu dışında daha güçlü androjenlere çevrilir ve özgül steroidojenik enzimlerin kusurlu olması halinde, androjenlerin patolojik kaynağı haline gelir. Bazı böbreküstü kanserlerin haricinde, normal böbreküstünde östrojenler önemli miktarda üretilmez, ancak menopoza sonrası kadınlarda, böbreküstü kaynaklı androjenler, östrojenlerin önemli öncülleridir. Periferik aromatisasyonla östrojenlere çevrilir.

Dehidroepiandrosteron Sülfat

Adrenal ve karaciğerde androjenlerin öncül bileşiği olan DHEA'ya sülfat grubunun eklenmesi sonucu oluşan DHEA-SO₄ inaktiftir (Şekil-1).



Şekil 4. DHEA ve DHEA-SO₄ yapısı

Adrenal korteks tarafından üretilen ana androjen veya androjen öncülü, DHEA'dır. 17-hidroksiprogesteronun çoğu glukokortikoid yolunu izlese de az bir bölüm, oksidatif bozunmaya ve 17,20-liyaz etkisiyle iki karbonlu yan zincirin uzaklaştırılmasına uğrar. Bu enzim gerçekte 17 α -hidroksilasyonunu katalizleyen benzer enzimlerin parçasıdır. Dolayısıyla, bu iki fonksiyonlu bir proteindir. Liyaz aktivitesi, hem böbreküstünde hem de gonadlarda oldukça önemlidir ve yalnızca 17 α -hidroksi içeren moleküllere etki eder.

Glukokortikoid biyosentezi, hidroksilazlardan birinin eksikliği nedeniyle bastırılacak olursa böbreküstü androjen üretimi belirgin derecede artar. DHEA'nın çoğu, sülfat eklenmesi ile hızla değiştirilmekte olup bu olayın yaklaşık yarısı böbreküstünde, geri kalanı ise karaciğerde görülür. DHEA-SO₄, etkin olmamasına rağmen, sülfatın uzaklaştırılmasıyla yeniden etkinleşir. 3 β -OHS ve D5,4 izomerazın etkileri, zayıf androjen olan DHEA'yı daha güçlü androstenedion'a çevirdiğinden, DHEA gerçekte bir prohormondur. 17 α -hidroksiprogesteron üzerine liyazın etki

yapmasıyla böbreküstünde az miktarlarda androstenedion da oluşur. Androstenedionun C17 konumunda indirgenme, en güçlü böbreküstü androjeni olan testosteron üretilmesiyle sonuçlanır.

Bu mekanizma ile böbreküstünde az miktarda testosteron üretilirse de bu çevrimin en büyük bölümü diğer dokularda görülür. Böbreküstü ven kanından, 11-deoksikortikosteron, progesteron, pregnenolon, 17 α -hidroksiprogesteron ve çok küçük miktarlarda östradiolü (testosteronun aromatize edilmesiyle) izole edilebilir. Fakat bunların miktarları, diğer bezler tarafından üretilen miktarlarla karşılaştırıldığında önemli olmayacak derecede düşüktür. Androjenlerin atılımı, DHEA ve DHEA-SO₄, androstenedion ve bunun metabolitlerini kapsayan 17-keto bileşikleri halinde gerçekleşir. Böbreküstü tarafından küçük miktarda salgılanan testosteron, bir 17-keto bileşiği olmamasına rağmen karaciğer, testosteronun %50 kadarını 17-keto bileşikler olan androsteron ve etiyokolanolona çevirir.

Mineralokortikoidler

Sürrenalden salgılanan ana mineralokortikoid ürünler aldosteron ve 11-deoksikortikosteron (DOC) tur. Kortizol yüksek intrinsik mineralokortikoid aktiviteye sahip olmakla birlikte böbrekteki etkisi lokal yıkım nedeniyle hemen hemen ortadan kaldırılır. Aldosteron esas olarak zona glomerulosa da yapılır ve primer olarak renin-anjiyotensin sisteminin kontrolü altındadır. Diğer düzenleyiciler arasında Na⁺ ve K⁺ düzeyleri ile ACTH ve dopamin bulunmaktadır. 18-hidroksikortikosteron dışında zona glomerulosadan kaynaklanan aldosteron öncüleri normalde plazmada çok düşük düzeylerde bulunabilir. Zona fasikülatadaki iki major biosentetik yolak ACTH kontrolü altındadır. 17-hidroksi yolağı tarafından oluşturulan ana ürün kortizoldür. 17-deoksi yolağının ana steroid ürünü ise önemli mineralokortikoid aktivitesi bulunan DOC'tur.

Kortikosteron ve 18-hidroksideoksikortikosteron da önemli ölçülerde yapırlar fakat bu steroidler insanlarda çok az mineralokortikoid aktiviteye sahiptirler. Aldosteron zona fasikülata da yapılan steroidlerin aksine kortikosteroid bağlayıcı globuline zayıf bir şekilde bağlanır, dolaşımda esas olarak albümine bağlanmaktadır. Serbest aldosteron total plazma konsantrasyonunun yaklaşık %30- 50 kadarını oluşturur, oysa zona fasikülatada yapılan ürünlerin yalnızca %5-10 kadarı serbest halde bulunmaktadır. Aldosteron göreceli olarak kısa ömürlü olup yarı ömrü yaklaşık 15-20 dakika kadardır. Esas olarak karaciğerde yıkılır ve tetra hidroaldosteron oluşur. Diğer metabolit olan

aldosteron-18-glukuronid böbrekte oluşur ve salınan aldosteronun %5-10 kadarından sorumludur. Az miktardaki aldosteron idrara geçer ve kolayca ölçülebilir. Aldosteron salınım hızı Na^+ alımına bağlı olarak 50-250 mikrogram/gün arasında değişmektedir. DOC yaklaşık aldosteron ile aynı oranda salınmakla birlikte kortizola benzer şekilde yaklaşık tümü CBG'ye bağlanır ancak % 5 kadarı serbest formda bulunur. Karaciğerde tetrahidrodeoksikortikosterona dönüştürülür, glukouronik asitle konjuge edilir ve idrarla atılır. İdrarda serbest olarak DOC hemen hemen saptanamayacak düzeydedir. Aldosteron ve DOC mineralokortikoid reseptörler için eşit affiniteye sahiptirler, kabaca eşit konsantrasyonlarda bulunurlar ancak aldosteron çok daha fazla öneme sahiptir. Bunun nedeni aldosteronun çok daha fazla serbest halde bulunmasıdır.

Kortizol da aldosteronla eşit mineralokortikoid affiniteye sahiptir ve plazmadaki serbest konsantrasyonları aldosterondan 100 kat daha fazladır. Bu nedenle kortizol hipofiz ve kalp gibi pek çok dokuda esas mineralokortikoid reseptörleri işgal eder. Bununla birlikte normal dolaşan düzeylerde tipik hedef dokularda (böbrek, kolon ve ter bezleri) lokal olarak kortizona dönüştürüldüğü için (11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz aracılığıyla) mineralokortikoid etkiye katkıda bulunmamaktadır. Kortizol bu enzimlerin yetersizliği yada inhibisyonu durumunda dönüşümün azalmasına bağlı olarak mineralokortikoid hipertansiyona yol açabilir. Mineralokortikoidler hücre membranını geçerler ve sitozoldeki mineralokortikoid reseptörle kombinasyon yaparlar. Aktif steroid-reseptör kompleksi hedef hücrenin nükleusuna hareket eder ve orada mineralokortikoid-responsif genlerin transkripsiyon hızını etkiler. Bunun ardından spesifik mRNA düzeylerini ve onların protein genlerini düzenler. Aldosteronun indüklediği proteinler luminal Na^+ kanalını düzenleyen, Na^+ un hücre içine girişini kolaylaştıran ve Na^+ - K^+ ATPaz pompasının komponentleri olan faktörleri içermektedir. Aldosteronun birincil erken etkisi bir saatten daha kısa sürede başlar ve bu etki Na^+ kanalı üzerinedir. Toplayıcı tübülde ve distal kıvrımlı tübül parçasında aldosteron apikal membran hedeflenmesini artırır, sentezini artırır ve açık kanalların olasılığını artırır. Son zamanlarda erken yanıtın anahtar bir mediatör sodyum kanal aktivitesini artıran aldosteron düzenleyici kinaz olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki etkileri (hormon uygulanmasından 6-24 saat sonra oluşur) Na^+ - K^+ ATPaz aktivasyonunu ve hücre morfolojisi ile enerji metabolizmasını içerir. Bu sayılanların bir kısmı değişen intrasellüler sodyum konsantrasyonundan dolayıdır. Direkt olarak sodyum absorpsiyonuna ek olarak aldosteronun indüklediği iyon transportundaki bu

değişikliklerin esas etkisi renal tübüldeki karşıt elektriksel potansiyel farkını artırmaktır. Artan luminal negatiflik K⁺ un tübüler sekresyonunu kuvvetlendirir. Tübüler sodyum, sodyum pompası aracılığıyla ekstrasellüler sıvıyı içeri sokar böylece normal kompozisyon ve volümün devamlılığına yardım eder. Tüm bu olaylar aynı zamanda tükürük, ter ve kolon gibi diğer salgılayıcı sistemlerde de oluşmatadır ve etkiler bunlarda da ölçülebilir.

2.15. DHEA-S VE ADRENAL YAŞLANMA

Androjenler, puberte döneminde her iki cinste de pübarşı başlatır. Androjenlerin bir diğer biyolojik görevi de östrojen sentezinde prekürsör olmalarıdır. En önemli androjenler; Dihidrotestosteron (DHT) , testosteron (T), A, DHEA ve DHEA-S tır. Bunlardan T ve DHT major androjenler olup, Androstenedion, DHEA ve DHEAS (adrenal androjenler) önemli androjen prekürsörleridir. Androjenik aktiviteleri zayıf olan adrenal androjenler (DHEA, DHEAS), bebeklik ve erken çocukluk döneminde az miktarda salgılanırken, sekresyon miktarı yaşla giderek artış gösterir. Bu maddeler, gebelik döneminde östriol için prekürsör olarak rol oynarlar.

Dolaşımda en fazla bulunan androjen DHEAS' tır. DHEA-S adrenal androjen sekresyonunun stabil bir klinik markerıdır. DHEA ve DHEA-S ın serum konsantrasyonları, üretim hızları, yarı ömürleri ve klerensleri Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda DHEA ve DHEA-S 'ın serum konsantrasyonları, günlük üretim hızları, yarı ömürleri ve metabolik klerens hızları

	Serum Kons.	Üretim Hızı	Yarı Ömrü	Klerens
DHEA	20-2000ng/dl *	16mg/gün	25dk	1600L/dk
DHEAS	82-338µgr/dl	19mg/gün	10st	15L/dk

* Diüenal

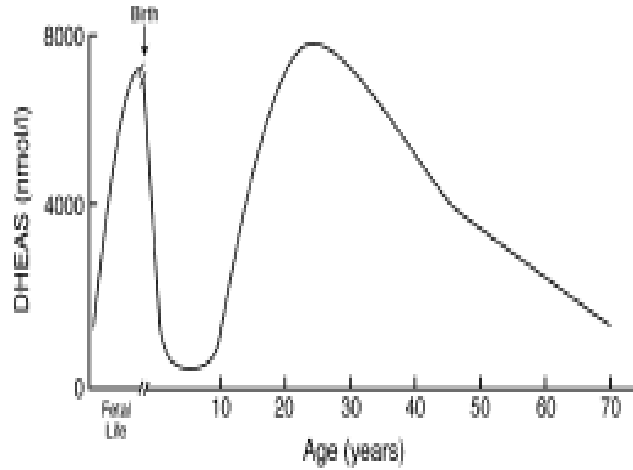
Yaşla ilişkili görülen hormonal değişikliklerden biri de, dolaşımdaki dihidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatının (DHEAS) seviyelerinde kademeli bir düşüşü tanımlayan terim olan adrenopozdur. DHEA'nın adrenal sekresyonu zamanla azalırken, plazma kortizol seviyelerine fizyolojik olarak bağlı olan kortikotropin

salınımı genelde değişmez. Bununla birlikte her iki cinsiyette DHEA ve DHEAS seviyelerindeki azalma; plazma kortizol seviyelerinin idamesi ile zıtlık gösterir ve bunun sebebi, santral (hipotalamik) bir yaşlanma pacemakeri ile kontrol edilmekten ziyade, adrenal kortekste fonksiyonel zona retikularis hücrelerindeki selektif bir azalma gibi görünmektedir (Steven W.Science Vol.278). DHEA-S seviyesi yaşamın ilk yılında hızla düşme eğilimindedir, minimum seviyelere indikten sonra bunu beş yıl kadar sürdürür. 6-7 yaşından sonra önemli artış göstererek kadında 24, erkekte 30 yaşında maksimum seviyelerine ulaşır. Daha sonra da hızla düşme eğilimindedir, ancak bu düşüş 50-60 yaşından sonra daha ılımlıdır. Yaşla ilişkili DHEA seviyeleri ise DHEA-S'den farklılık gösterir.

Yaşamın ilk ayından sonra DHEA göreceli olarak yüksektir ve düşüş daha yavaştır. Minimum seviyeler kız çocuklarında 5-7 yaş arası, erkek çocuklarında 5-9 yaş arasındadır. Daha sonra artarak her iki cinsiyette de yaklaşık 20 yaşlarında maksimum seviyelere ulaşır. Erkeklerdeki seviyesi 80 yaşına kadar düşüş gösterir. Kadınlarda ise 36 yaş civarında ikinci pikini yapana kadar yaklaşık olarak 15 yıl düşüş gösterir, bu ikinci pikten sonra hafif fakat anlamlı bir düşüş devam eder (Sulcova J, 1997).

Serum DHEA düzeylerinin, erkek ve kadınlarda pik yaptığı 20-30'lu yaşlardan sonra, 50-60 yaşlarına kadar sırasıyla %74 ve %70 azalma gösterdiği bildirilmiştir (Labrie F, 1997). Davison ve arkadaşlarının 18-75 yaş arası kadınlarda yaptığı bir çalışmada DHEA-S seviyelerinin yaşla keskin bir düşüş gösterdiği ve bu düşüşün erken on yıllarda daha hızlı olduğu saptanmıştır. Serum androjen seviyelerinin 45-54 yaş arasındaki kadınlarda çalışılması sonucunda menopoza durumunun androjen seviyeleri üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır (Davison SL, 2005). Mazat ve arkadaşları DHEA-S'nin erkeklerde kadınlardan yüksek olduğunu, yaşla azaldığını, erkeklerde DHEA-S seviyeleri ile mortalite arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. 8 yıl takip ettikleri 290 olguda DHEA-S düzeylerinde erkeklerde yıllık %2.3, kadınlarda %3.9 düşüş tespit etmişler; ancak olguların %30'unda DHEA-S'de artış saptamışlardır. Kadınlarda ise DHEA-S ile mortalite ilişkisi saptanmamıştır (Mazat L, 2001). Fizyolojik menopoza sırasında androjen seviyeleri önemli değişiklik göstermez. Dolayısıyla bayanlarda androjen eksikliği sendromu halen tam olarak tanımlanamamıştır. Dolayısıyla androjen replasmanı postmenopozal kadınlarda rutin değildir, ancak androjen eksikliği ile ilişkili semptomların saptandığı kadınlarda

düşünülebilir (Arlt W. 2003). Carlstrom ve arkadaşlarına göre DHEA-S seviyeleri oral kontraseptiflerle (OKS) düşmektedir. DHEA-S albümine sıkı bağlanır ve metabolik klirensi çok yavaştır. OKS'ler DHEA-S ve albümin seviyelerini düşürmüştür. Çoklu regresyon analizi albümindeki değişikliklerin; OKS ile oluşan DHEA-S değişikliklerinde ve diürenal varyasyon değişikliklerinde en etkili faktör olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak serum DHEA-S seviyelerinde gün içinde ve OKS kullanımı sonrası oluşan değişiklikler, bağlandığı ana protein olan albümindeki değişikliklere bağlıdır, adrenokortikal steroid salınımındaki değişikliklere bağlı değildir (Carlstrom K, 2002). DHEA-S düzeyleri ırk, kilo ve hereditör faktörlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Ovarial fonksiyonun olup olmaması da adrenal androjen sekresyonuna katkıda bulunur. Menopoz olayı adrenopozu hızlandırmaktadır (Cumming C, 1982). Böylece menopoz ve adrenopoz; zincirleme endokrinopatiler olarak karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 5. İnsan yaşamı boyunca dolaşımdaki DHEA-S konsantrasyonlarının değişimleri.

Fetal dolaşımda progressif olarak artıp zirveye ulaşan DHEA-S konsantrasyonu ; doğum sonrası hızlıca düşer. 6 yaşında DHEA-S konsantrasyonu tekrar artmaya başlar (adrenarş) ve erken yetişkinlik sırasında pik değerine ulaşır. Daha sonra adrenopoz sürecinde düşer.

2.16. DHEA-S VE ENDOTEL FONKSİYONU

Düşük plazma DHEA düzeyleri koroner ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır, artmış seviyeler ise geciktirir. Kalp hastalığı öyküsü olan erkeklerde olmayanlara göre önemli düşüklük göstermektedir. Elli yaş üstündeki erkeklerde herhangi bir nedene veya kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm ile DHEA-S konsantrasyonları arasında bağımsız ve ters bir ilişki vardır (Barrett-Connor E, 1986). DHEA, DHEA-S, androstenedion, androstenediol glukuronid, kortizol, testosteron ve SHBG düzeylerinin koroner risk faktörleri ile ilişkisinin araştırıldığı Hautanen ve arkadaşlarının çalışmasında; sadece serum DHEA-S düzeyleri kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermiştir, koroner kalp hastalarında kontrollere göre DHEA-S sülfat düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca DHEA-S ile sigara içimi, alkol tüketimi, trigliserid düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı pozitif ilişki; yaş ve yüksek dansiteli lipoprotein (High Density Lipoprotein; HDL) kolesterol arasında negatif ilişki saptanmıştır (Hautanen A, 1994).

Herrington ve arkadaşlarının çalışmasında, erkeklerde kardiyovasküler nedenli ölüm ile serum DHEA-S düzeyleri arasında ters ilişki vardır, ayrıca üriner DHEA düzeyleri ile koroner arter hastalığı kliniği arasında da ters ilişki vardır. Kadınlarda plazma DHEA ve DHEA-S düzeyleri ile koroner hastalık arasında ilişki gösterilememiştir. Erkeklerde ise anjiyografik olarak gösterilmiş koroner ateroskleroz ile DHEA-S düzeyleri arasında bağımsız ters ilişki saptanmıştır (Herrington DM, 1990). Erkeklerde yapılan bir çalışmada La Croix ve arkadaşları nonfatal miyokard infarktüsü (MI) gelişimi ve ateroskleroz progresyonunda DHEA-S'nin rol aldığını destekler bulgular elde edememiştir. Ancak DHEA-S ile fatal koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunmuştur (LaCroix AZ, 1992). Serum DHEA-S seviyeleri ile erkeklerde prematür MI (<59 yaş) gelişimi arasında ters ilişki vardır ve bu ilişki bilinen prematür MI risk faktörlerinden bağımsızdır (Mitchell LE, 1994). Yüksek serum DHEA-S seviyeleri erkeklerde azalmış kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili görünmektedir. DHEA insanlarda trombosit agregasyonunu geciktirir.

DHEA'nın trombosit aktivasyonunu inhibe etmesi antiaterojenik ve kardiyoprotektif etkisine katkıda bulunur. Johannes ve arkadaşlarının çalışmasında DHEA ve DHEA-S'nin diyastolik ve sistolik kan basıncı ile pozitif ilişkisi olduğu, DHEA-S'nin apolipoprotein A ile negatif ilişkisi olduğu saptanmıştır. DHEA ve

DHEA-S ile sigara içimi, alkol, östron ve östradiol seviyesi arasında pozitif ilişki ve yaşla ters ilişki saptanmıştır. Sonuçlar DHEA ve DHEA-S'nin orta yaşlı kadınlarda yüksek olmasının, artmış kardiyovasküler hastalık riskini gösterebileceğini düşündürmektedir (Johannes CB, J Clin Epidemiol. 1999) Düşük androjen seviyelerinin lipid metabolizması, koagülasyon fonksiyonları, insülin duyarlılığı üstünde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu da erkelerde arterioskleroz ile ilişkili bir durumdur (Xu T, 2001).

2.17. ACTH STİMULASYON TESTLERİ

Hipokortizolizm şüphesi olan hastaların değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan test ACTH stimülasyon testidir. Bu testte kullanılan sentetik ACTH analoğu tetrakosaktid (synacthen), insan ACTH 1-39 molekülünün 1-24 aminoasid dizilimine sahiptir ve ACTH 1-39 molekülünün tüm biyolojik aktivitesini oluşturur. ACTH stimülasyon testi uzun yıllardır bütün dünyada kullanılmaktadır ve nisbeten iyi standardize edilmiştir (HPA Kılavuzu 2007).

ACTH stimülasyon testi üç şekilde uygulanabilir:

- 1- Standard, kısa veya hızlı ACTH stimülasyon testi (SDT),
- 2- Düşük doz veya fizyolojik doz ACTH stimülasyon testi (DDT),
- 3- Uzun ACTH stimülasyon testi

Testin Yapılışı;

1- Standard ACTH stimülasyon testi

Test öncesi açlık şart olmamakla birlikte, yaygın olarak açlık durumu tercih edilir. Test sabah yapılmalıdır. 250 mikrogram Synacthen i.v. veya i.m. olarak uygulanabilir. Ancak en çok i.v. yol kullanılmaktadır. Synacthen verilmeden önce (0. dakika) ve verildikten 30 dakika ve 60 dakika sonra plazma kortizol ölçümleri yapılır. Bazı araştırmacılar sadece 30. dakika kortizol ölçümünün yeterli olduğunu kabul ederler. Ancak bazı vakalarda en yüksek kortizol cevabına 60. dakikada ulaşılabileceği unutulmamalıdır. SDT'de kullanılan ACTH dozu farmakolojiktir.

2- Düşük doz ACTH stimölasyon testi

Son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanılmıştır. DDT’de kullanılan 1 mikrogram ACTH’nın adrenal bezi maksimal bir şekilde uyaracak en düşük fizyolojik doz olduğu kabul edilmektedir. Testin yapılması SDT ile aynıdır. Test SDT kadar iyi standardize edilmemiştir. Testin en önemli endikasyonu erken sekonder adrenal yetmezlik düşünölen vakalardır (hipofiz cerrahisinden hemen sonraki erken dönem gibi). En önemli problemlerden birisi henüz 1 mikrogramlık ACTH’nın ticari preparatlarının mevcut olmamasıdır ve dolayısıyla 250 mikrogram ACTH’dan hazırlanması gerekir.

3- Uzun ACTH stimölasyon testi

Günümüzde kullanım alanı çok azdır. Verilen doz aşırı farmakolojik bir dozdur. Bu yöntemde, 1 miligram synacthen i.m. olarak yapıldıktan sonra (yapılmadan hemen önce bazal kortizol tayini için kan alınır) 30, 60, 120.dakikalarda ve daha sonra 4, 8, 12 ve 24. saatlerde kortizol ölçümleri yapılır. Nadiren test 48 hatta 72 saate kadar uzatılır. Primer adrenal yetmezlikte kortizol düzeyi düşüktür ve yükselme göstermez. Fakat sekonder adrenal yetmezlikte 1. saatte normal kortizol düzeyi elde edilmediğı halde 4. saatte artma tesbit edilebilir.

Normal Değerler

Radioimmunoassay yöntemle yapılan plazma kortizolü ölçümlerinde test esnasında herhangi bir anda 18 veya 20 mikrogram/dl veya üzerindeki değerler normal adrenal fonksiyonu gösterir. Testin beklenmeyen yan etkileri yoktur. Bazı olgularda enjeksiyon yerinde kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, dispne ve fenalık hissi oluşabilir.

Yorum

Bir saatlik ACTH stimölasyon testine subnormal kortizol cevabı adrenal yetersizlik için tanı koydurucudur. Normal cevaplar adrenal yetmezliğı ekarte ettirir. Bu testler primer veya sekonder adrenal yetersizlik arasında ayırıcı tanı yapılmasını sağlamaz. Ama teste cevap yetersizse, bazal plazma ACTH konsantrasyonun ölçölmesi yardımcı olabilir. ACTH seviyesi yüksekse hastada primer adrenal yetersizlik mevcuttur; tersine ACTH düşükse, bu durumda tanı sekonder veya tersiyer adrenal yetersizliktir. Ancak birçok vakada ACTH düzeyi yardımcı olmayabilir. Bir saatlik standart ACTH testinin, strese (ör; major cerrahi) yeterli cevabın olup olmayacağını

ortaya koymadaki güvenilirliği halen tartışma konusudur. SDT ile parsiyel adrenokortikal yetmezliği maskeleyebilen suprafizyolojik uyarı oluşturmaktadır.

SDT veya DDT'e normal cevap veren bir kişi, cerrahi veya bir başka stres karşısında glukortikoid desteğine ihtiyaç göstermez. Bunun bir istisnası, hipofizektomi yapılan bir hastada olduğu gibi akut olarak ACTH eksikliği oluşan kişidir. ACTH sekresyonu kesildikten sonraki birkaç gün içinde adrenaller farmakolojik dozlarda ekzojen ACTH'ya normal olarak cevap verebilirler, ama İHT veya DDT'e ise yetersiz cevap alınır. Dolayısıyla bu gibi durumlarda SDT'e güvenmemek gerekir.

2.18. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE ENDOKRİNOLOJİ

Gastrointestinal traktusun normal çalışması birçok farklı hormon ve nöroendokrin maddenin uyumlu etkileşimine bağlıdır. Diğer taraftan karaciğer pek çok hormona yanıt veren bir organdır. Karaciğerin birçok metabolik işlevi hormonlarla kontrol edildiği gibi aynı zamanda birçok hormonun metabolizma ve klerens yeri de karaciğerdir. Bu nedenle gastrointestinal ve endokrin sistemlerin hastalıkları karşılıklı olarak birbirlerini etkiler. Ayrıca barsaklarda sentezlenen birçok hormon ve kimyasal haberci gastrik boşalma, intestinal motilite, bilier ve pankreatik sekresyon, mukozal absorpsiyon ve sekresyon gibi olayların koordinasyonunda önemli rol oynarlar.

Barsakların diffüz nöroendokrin sistemi olarak bilinen bu kimyasal haberciler, otonom sinir sistemi ile uyum içinde çalışan peptidler, prostaglandinler, lökotrienler, serotonin ve histamin gibi maddeleri içerir. Kolesistokinin gibi bazı gastrointestinal peptidlerin hem mukozadaki endokrin hücrelerde, hem de barsaklardaki sinir uçlarında bulunması hormonal ve nörolojik etkiler arasındaki ayrımı daha da güçleştirmektedir. Vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi bazı haberciler sinir uçlarında yerleşim gösterirler ve nörotransmitter olarak işlev yaparlar, fakat lokal dokulara veya kan dolaşımına salgılanarak parakrin ya da hemokrin fonksiyon da gösterebilirler (Halline AG. 2001).

Karaciğer Hastalıklarında Görülen Endokrin Değişiklikler

Genellikle peptid hormonların (insülin, glukagon, TSH, ACTH gibi) reseptörleri karaciğer yüzeyinde bulunur. Buna karşın steroid hormonlar gibi lipofilik hormonların reseptörleri sitozolun içinde veya nükleustadır. Küçük nörotransmitter ve sinyal transmitterlerinin reseptörleri ise karşılık yerleşim gösterirler. Asetilkolin, alfa-adrenerjik nörotransmitterler ve beta-adrenerjik ajanlar hücre yüzeyinde, buna karşın

tiroid hormonu reseptörleri hücre içinde, mitokondride ve nükleustadır. Karaciğer hücrelerinin bir hormona yanıtı hormonun ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonuna, hormonun reseptöre afinitesine ve hücre yüzeyindeki veya içindeki reseptör sayısına bağlıdır. Düşük hormon konsantrasyonlarında sadece yüksek afiniteye sahip reseptörler aktive olur. Suprafizyolojik hormon düzeylerinde ise klasik olmayan reseptörler aktive olarak olağan dışı biyolojik yanıtlara sebep olabilir. Akut hepatitte glukoz intoleransı ve insülin rezistansı beklenirken hepatik nekrozun sık görülen bir komplikasyonu hipoglisemidir (Kaneko K, 1995).

Akut karaciğer yetersizliğinde karaciğerin glukoneogenesis ve glukojenolizis yoluyla glukoz üretme kapasitesi kritik bir dereceye kadar azalmıştır (Arky RA. Endocrinol Metab Clin North Am 1989). Hepatoselüler karsinoma genellikle fazla miktarda insülin-benzeri büyüme faktörü sentezlediği için hipoglisemiye neden olur (De Maria N, 2001). C-peptid, insülinin aksine karaciğerde parçalanmaz. Sirozlu hastalarda hem C-peptid ve hem de insülin düzeyleri, açlıkta ve glukoz yüklemesinden sonra artar. Fakat hepatik insülin tutulumunun bir göstergesi olan C-peptid/insülin oranı sirozlu hastalarda normale göre daha yüksektir. Bu bulgu sirozlu hastalarda insülin tutulumu ve yıkımının azaldığını göstermektedir (Ballmann M, 1986).

Sirozda artan kortizol düzeyi ve glukoz intoleransı arasında bir ilişki saptanamamıştır (Riggio O, 1982). Kronik karaciğer hastalığında hem osteoporoz hemde osteomalazi görülür. GH-bağlayan protein ve IGF-1 (insülin Benzeri Büyüme Faktörü-1) konsantrasyonlarındaki değişiklikler bu soruna katkıda bulunur. Sirozda görülen hipoalbuminemiye bağlı olarak total kalsiyum düzeyi genellikle düşüktür. Buna karşın iyonize kalsiyum normaldir. Beslenme yetersizliği ve malabsorpsiyon da kalsiyum eksikliğine katkıda bulunur. Sirozda paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonu genellikle normaldir (Rittinghaus EF, Acta Endocrinol 1986). Karaciğer, GH yıkımından asıl sorumlu organ olduğu için, karaciğer hasarı GH klerensinde azalmaya ve serum GH düzeyinde yükselmeye neden olur. Bu nedenle, serum GH düzeyi hastalığın derecesiyle ilişkilidir (İlan Y, 1993). Sirozlu hastalarda birçok olağan dışı uyarı (TRH ve oral glukoz gibi) hipofizer GH sekresyonunda artmaya neden olur. Buna karşın, kronik karaciğer hastalığında IGF-1 konsantrasyonu düşüktür ve serum albumin, alkalen fosfataz ve bilirubin konsantrasyonu gibi birçok biyokimyasal parametre ile birlikte hastalığın derecesi ile ilişkilidir (Moller S, 1993).

Karaciğer IGF sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. IGF-1 ve IGFBP-3'ün en önemli kaynağıdır. Yapılan çalışmalarda IGF homeostazının kronik karaciğer hastalığında bozulduğu bulunmuştur. Ancak IGF-1 ve IGFBP-3'ün kronik karaciğer hastalığı patogenezindeki rolü henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır (Novosyadlyy R, 2005).

Akut hepatitli hastalarda klinik hipertiroidi olmaksızın serum T4 konsantrasyonu yüksektir (Ross DS, 1983). Bu yükselmenin nedeni tiroid bezi tarafından yapılan tiroid hormonunun klerensindeki azalma ve akut faz yanıtının bir parçası olarak artan tiroksin bağlayan globulindir (Schlusser GC, 1978). Kronik karaciğer hastalığı T4'ün T3'e dönüşümünde azalma ile birlikte rT3 düzeyinde yükselme görülür. Bu değişiklikler 5-monodeiyodinaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak T3 yapımının ve rT3 atılımının azalması sonucunda ortaya çıkar (Chopra IJ, 1983). Kronik karaciğer hastalığının en istikrarlı sonuçlarından biri serum T3 düzeyindeki düşmedir. En düşük düzeyler son dönem sirozda görülür. Bu düşüş tiroid dışında ve özellikle de karaciğerde 5-monodeiyodinaz enzimindeki azalmaya bağlı hepatik T4-T3 dönüşümündeki azalmaya bağlanmaktadır (Itoh S, 1990).

Karaciğer Hastalıklarının Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal Eksene Etkisi

Hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenin fonksiyonları karaciğer hastalığında sıklıkla bozulmuştur. Ağır sirozda erkeklerin fenotipik feminizasyonu plazma seks hormonlarındaki değişikliklere işaret etmektedir. Alkoliklerde gonadal hasarın da etkisiyle bu değişiklikler daha belirgindir. Sirozlu hastalarda serum estrogen/androjen oranı genellikle artmıştır. Plazma testosteron ve dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) düzeyleri azalmış, estradiol konsantrasyonu normal veya orta derecede yükselmiştir (Demelia L, 1991). Estrojenler tümör 'promoter' veya en azından hepatosit proliferasyonu için bir uyarıcı olarak hareket edebileceği için sirozlu erkeklerde hepatoselüler karsinoma gelişmesinde 'ko-karsinojen' rolü oynayabilir (Frezza EE, 1993).

Hemokromatoziste, demirin hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda birikmesine bağlı olarak normal hormonal fonksiyonlar etkilenebilir. Bazı hastalarda ağır gonadal yetmezliğe rağmen gonadotropinlerin artmaması hipotalamik-hipofizer tutulumu göstermektedir (Walton C. 1983). Hepatik ensefalopatinin geliştiği ileri siroz hastalarında dopamin ve norepinefrin gibi santral nöromedyatörlerin salgılanması

etkilenmekte ve dolayısıyla hipotalamik ‘gonadotropin-releasing’ faktörlerin pulsatil sekresyonu bozulmaktadır. Ayrıca, santral dopamin konsantrasyonunun azalması sirozlu hastalarda bilinen hiperprolaktinemiye ve bu nedenle gonadotropinlerin azalmasına neden olabilir (Van Thiel DH, 1985). Erkeklerde normal üreme fonksiyonları süresince, hipotalamikpituitar gonadal sistem, feedback kontrol mekanizmalarının yönlendirdiği kapalı bir sistemdir. Gonadal hormonlar FSH ve LH sekresyonuna inhibitör etki yaparlar. Testisin majör ürettiği ve sekrete ettiği testosteron erkeklerde, LH sekresyonunu primer olarak inhibe eder. Testiste üretilen diğer androjenler ve östrojende LH sekresyonunu inhibe eder. Dihidrotestosteron (DHT), nonaromatizabl androjen de LH sekresyonunu inhibe eder. Normal erkeklerde %2 serbest testosteron ve % 30 seks-hormon-bağlayıcı globulin (SHBG) ile bağlı testosteron bulunur. Geri kalan testosteron az oranda albümin ve diğer proteinlerle bağlıdır. SHBG ile bağlı olmayan T fraksiyonu ise ölçülemeyecek düzeydedir. SHB protein androjen fonksiyonlarını düzenler. SHB, albümine bağlı testosteronun beyin ve karaciğere taşınmasını sağlar. SHBG un testosterona ilgileri östrojenden fazladır. Yaş ile birlikte plazma serbest testosteron ve SHBG düzeyi düşer, östrojen düzeyi yükselir (Morales A, 2004). Östrojen ve androjen gibi gonad hormonları ile seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) etkileşiminin büyük önemi vardır. Yetişkin erkeklerde dolaşımındaki testosteronun % 45’i SHBG ile bağlıdır, bu hormona ilgileri yüksektir. Dolaşımdaki testosteronun % 50’si ise albümin ile bağlı olup, % 4’ü serbest olarak dolaşır.

SHBG, hepatositlerden sentezlenen karbonhidrattan zengin bir β -globülin’dir. SHBG’in testosteron ve diğer steroid hormonlara afinitesi yüksektir ve bu hormonların metabolik klirensini uzatır. Yetişkin erkeklerde serum testosteron seviyesi ile plazma testosteron bağlayıcı globulin gibi SHBG ile de pozitif korelasyon vardır. Karaciğerde SHBG’in üretimi androjenlerle süprese, serum östrojenlerle stimüle edilir. Yüksek serum östrojen düzeyleri, SHBG düzeylerini arttırmaları sonucunda serbest testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) düzeyleri düşürür, bu durum östrojenin klirens metabolizmasını etkilemez. Östrojenin SHBG yükseltici etkisi ve serum SHBG seviyelerinin yüksek olması, tirotoksikoz ve siroz gibi hastalıklarda feminizasyon bulgularının oluşmasına neden olur (Burke CW, 1972). Etanolün testislere doğrudan toksik etkisine bakılmaksızın, karaciğer hastalıkları, siroz, hipogonadizm ve feminizasyon bulguları ile ilişkilidir. Sirotik erkek hastalarda testiküler atrofi, düşük serum testosteron düzeyleri, libido azalması, sekonder seks karakterlerinde azalma,

infertilite, jinokomasti bulunur. Sirotik erkek hastaların % 50'inde spermatogeneziste düşüklük ve peritubuler fibrozis bulunur.

Karaciğer hastalıklarında, normal hipotalamik-pituitar-gonadal aks etkilenir. LH'n pulsatil sekresyonu ve GnRH, klomifen'e karşı cevabını azalır. İleri dönem siroz hastalarında görülen feminizasyon bulguları, seks hormonlarındaki değişimleri destekler. Sirotik hastalarda, östrojen/androjen oranı genellikle yüksektir. Testosteron ve dihidroepiandrosteron düzeyleri düşüktür, östrodiol seviyeleri normal veya hafif yüksektir. Bu değişiklikler ciddi karaciğer hastalığı veya Child-Pugh skorunun yüksek olmasıyla ilişkilidir (Bannister P, 1987). Yüksek gonadotropin düzeyleri son dönem karaciğer hastalarında ve hepatik komada görülebilir (Baker HW, 1976). Sirotik hastalarda aldosteron ve testosteron antagonisti, spironolakton kullanılması da, testosteron düzeylerini düşürüp, östrodiol düzeylerini hafifçe yükseltir. Testosteron, periferik aktif metaboliti dihidrotestosteron ve 5- α redüktaz ile östrojene dönüşür (Chopra JJ, 1973). DHAES'un testosteron sentezlenmesi Elekima ve arkadaşları DHEA ST aktivitesinin ve konsantrasyonunun normal karaciğere göre primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit ve alkolik sirozda düşük olduğunu, kriptojenik sirozda ise düşüklük olmadığını, hasta grupları arasında anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 1998-Şubat 2010 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dahiliye Servisi'nde, karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen 20 kadın, 39 erkek toplam 59 hasta alındı. Çalışmanın amacı karaciğer sirozunda, sürrenal bezlerin fonksiyonunun değerlendirilmesi, hemostatik parametreler olan aPTT, PT, fibrinojen ve D-dimer faktörlerinin değişimi ve GH, IGF-1 (somatomedin-C) arasındaki ilişkinin karaciğer sirozunda araştırılması amacıyla yapılmış prospektif bir çalışmadır.

Alkolün hormonlara etkisini engellemek için alkol kullanan veya alkolik siroz tanısı almış hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirilerek ve yapılacak olan tetkikler için rızaları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Non-alkolik karaciğer sirozu tanısı, klinik, laboratuvar ve/veya karaciğer biyopsisi ile konulmuş veya konan hastalardı.

Hastaların yaş ortalaması erkeklerde $52.2 \pm 15,5$ kadınlarda $48.2 \pm 15,3$ idi. Hastaların tanıları tablo 6'dadır.

Hastalar CTP skorlaması yapıldı. CTP skorunun hesaplanmasında assit, ensefalopati, total bilirubin, albümin ve PTZ uzama süresi (INR değeri) tespit edildikten sonra, buna karşılık gelen puanları toplanarak yapıldı. Child A 5-6 puan, Child B 7-9 puan, Child C 10-15 puan olarak hesaplandı ve hastalar üç guruba ayrıldı.

Ensefalopati klinik olarak değerlendirildi ve Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 olarak ayrıldı ve CTP skorlamasına göre ensefalopati olmayanlar bir puan, evre 1-2 iki puan, evre 3-4 üç puan şeklinde hesaplandı.

Assit varlığı USG ile belirlenerek asit yok bir puan, asit az-orta iki puan, asit çok üç puan olarak hesaplandı.

Hastalarımızın kanları sabah 8:00 de alınmaya başlandı. Total bilirubin , albümin, bazal ACTH, kortizol, DHEA-S, progesteron, growth hormon ve somatomedin-C (IGF-1), PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer ve amonyak için yaklaşık 6 cc intravenöz kan alındı. Alınan kanlar ACTH ve amonyak EDTA'lı hemogram tüpünde buz üstünde biyokimya laboratuvarına, aPTT, PT, fibrinojen ve D-dimer koagülasyon-

Sodyum Sitratlı tüp ile hematoloji laboratuvarına ve diğer tetkikler biyokimya tüpü ile biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Kan alma işlemi bittikten sonra 250 mikrogram Synacten® ampül (Tetrakosaktid) insülin enjektörü ile deltoid kasına intramusküler yapıldı. Birinci ve ikinci saatlerde kortizol, DHEA-S, progesteron, tetkikleri için tekrar kan alındı.

Kortizol, DHEA-S ve Progesteron, GH, IGF-1 için serum örnekleri standart metodlarla Architect İ4000SR cihazında kemilüminessans yöntemi ile çalışıldı. ACTH için serum örnekleri standart metodlarla İmmülite 2000 cihazında kemilüminessans yöntemi ile çalışıldı.

ACTH uyarı testinde artış miktarını bazale göre birinci saatteki artış miktarı olarak (fark kortizol 0_1, fark progesteron 0_1, fark DHEAS 0_1), bazale göre ikinci saatlerdeki artış olarak (fark kortizol 0_2, fark progesteron 0_2, fark DHEAS 0_2) ve birinci saate göre ikinci saatteki artış olarak (fark kortizol 1_2, fark progesteron 1_2, fark DHEAS 1_2) hesaplandı. Ayrıca ACTH testindeki artış oranları birinci (oran kortizol 0_1, oran progesteron 0_1, oran DHEAS 0_1), ikinci saat değerlerini bazale (oran kortizol 0_2, oran progesteron 0_2, oran DHEAS 0_2) ve birinci saatteki oranı ikinci saatteki orana (oran kortizol 1_2, oran progesteron 1_2, oran DHEAS 1_2) bölerek hesaplandı.

ACTH normal düzeyi 20-60 pg/dl aralığındadır. ACTH' nı düşük olması hipofiz- adrenal aksın suprese olduğunun bir göstergesi kabul edilir. Bu nedenle bazal ACTH'sı düşük olanlarda test sonuçları, bazal ACTH sı normal olanlarla karşılaştırdık.

GH karaciğerde IGF-1 sentezini sağlar. Kronik karaciğer yetmezliğinde IGF-1 düzeyi düştüğü için GH feed-back mekanizması bozulur ve GH düzeyinde artış gözlenir. Artmış GH düzeyleri azalmış karaciğer rezervinin bir göstergesi olabileceği için GH 5 ng/ml 'nin altı ve üstü olarak hesaplandı. GH / IGF-1 oranı hipofiz-karaciğer aksının değerlendirilmesi için hesaplandı.

Fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına, disfibrinojenemiye trombositopeniye ve DİC'e bağlı olarak hemostatik bozukluklar ve D-dimer yüksekliği görülebilir. Artmış D-dimer ve azalmış fibrinojen düzeyleri karaciğer rezervini gösterebilir bu nedenle D-dimer / fibrinojen oranı hesaplandı.

Child gruplarına göre Child A Child B ve Child C olarak üç gruba ayrıldı ve grupları birbirleri ile karşılaştırdı.

Non-alkolik karaciğer sirozu hastalarımızı etiyolojiye göre viral nedenler ve diğer nedenler, cinsiyetlerine göre kadın ve erkek, asit miktarına göre yok, az, çok, ensefalopati durumuna göre ensefalopati yok, evre1-2, evre 3-4 olarak gruplandırıldı ve aralarında farklılık olup olmadığı incelendi.

Hastaları etiyolojiye göre viral nedenler ve diğer nedenler, cinsiyetlerine göre kadın ve erkek, asit miktarına göre yok, az, çok olmak üzere gruplandırıp synacten testine yanıtları incelendi.

Çalışmanın sonuçları hazırlanan formlardan Excel çalışma ortamına alınarak çalışma tamamlandığında elde edilen sonuçlar SSPS-16 paket programı yardımı ile istatistiksel analiz yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında independent-samples T testi, ve pearson korelasyon analizi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi ve $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik Bulgular ve Etiyoloji

Çalışmaya alınan 59 hastanın %66,1 erkek, %33,9' u kadın idi. Hastalarımızda en sık karaciğer sirozu nedeni, bölgemiz için viral nedenler %72,87 ilk sırada idi. Genel olarak bakıldığında en sık neden bölgemiz için HBV+HDV iken, ikinci sırada HBV üçüncü sırada HCV gelmektedir (Tablo 6). Hastalarımızın CTP skorlaması yapıldı. Hastaların 11' i Child A (%19.6), 20'si Child B (%35.7) , 25'i Child C (%44.6) idi.

Tablo 6. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş – Cinsiyet ve Siroz Etiyolojisi

Tanı	Erkek Sayısı	Kadın Sayısı	Total vaka	Oranı %
HBV+HDV	13	8	21	35,59
HBV	13	4	17	28,81
HCV	3	1	4	6,78
HBV+HCV	1	0	1	1.69
KRİPTOJENİK	3	2	5	8.47
BUDD-CHİARİ	1	1	2	3.38
KARDİYOJENİK	3	0	3	5.08
OTOİMMÜN HEPATİT	2	2	4	6,78
YAYGIN METASTAZ	0	1	1	1.69
PBS	0	1	1	1.69
TOTAL	39	20	59	100

Grup istatistikleri

Non-alkolik karaciğer sirozu olan hastalar Child gruplarına göre A,B,C olmak üzere üç gruba, etiyolojiye göre viral nedenler ve diğer, cinsiyetlerine göre kadın ve erkek, assit durumuna göre yok, az, çok olmak üzere üç gruba, ensefalopati durumuna göre yok, evre1-2, evre 2-3 olmak üzere klinik olarak üç guruba ayrıldı.

Child A ve B grupları arasında, Child sınıflandırılmasında kullanılan assit, total bilirubin, albumin, INR ayrıca bazal DHEA-S, synacten testi sonrası bakılan birinci saat DHEAS, ikinci saat DHEAS, bazal İGF-1, GH/İGF-1 oranı istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 7). Child B ve Child C grupları arasında, total bilirubin, albümin, D-dimer, bazal GH istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 7). Child A ile Child C arasında, Child sınıflaması parametrelerinde kullanılan assit, total bilirubin,

albumin, INR ayrıca D-dimer, bazal GH, bazal somatomedin-C, D-dimer/fibrinojen oranı ile istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Child A, B, C Grup İstatistiği

Group statistics								
	CPT	N	Mean	SD	Std. Error Mean	Independent Samples Test / (p değeri)		
						Child A Child B	Child B Child C	Child A Child C
YAŞ	A	11	52,73	16,316	4,920	0,815	0,351	0,358
	B	20	51,35	13,755	3,076			
	C	25	47,28	15,115	3,023			
ASSİT	A	11	1,09	0,302	0,091	<0,001*	0,151	<0,001*
	B	20	2,20	0,894	0,200			
	C	25	2,56	0,712	0,142			
T.BİL	A	11	1,0245	0,43304	0,13057	0,004*	0,035*	0,008*
	B	20	1,7760	0,88781	0,19852			
	C	25	4,4288	5,88616	1,17723			
ALBUMİN	A	11	3,7855	0,54300	0,16372	0,008*	<0,001*	<0,001*
	B	20	3,1765	0,56123	0,12550			
	C	25	2,5132	0,52240	0,10448			
PT	A	11	25,655	35,2939	10,6415	0,518	0,181	0,640
	B	20	18,485	5,2155	1,1662			
	C	25	20,500	4,5591	0,9118			
INR	A	11	1,1736	0,12816	0,03864	0,006*	0,275	<0,001*
	B	20	1,5865	0,58191	0,13012			
	C	25	1,7672	0,49135	0,09827			
a-PTT	A	11	40,827	29,5040	8,8958	0,850	0,349	0,961
	B	20	39,075	7,5960	1,6985			
	C	25	41,276	7,9261	1,5852			
FİBRİNOJEN	A	10	268,00	77,051	24,366	0,202	0,719	0,173
	B	20	226,85	87,324	19,526			
	C	25	213,84	151,019	30,204			
D-DİMER	A	10	2,079	1,9551	0,6183	0,126	0,024*	0,001*
	B	20	3,596	3,2863	0,7348			
	C	25	6,473	4,9155	0,9831			
AMONYAK	A	10	47,230	33,99224	10,74929	0,508	0,435	0,094
	B	17	59,238	58,82186	14,26640			
	C	25	73,162	51,66675	10,33335			
ACTH	A	10	21,860	10,2612	3,2449	0,297	0,540	0,657
	B	18	30,006	29,3423	6,9161			
	C	22	24,629	24,6792	5,2616			
KORTİZOL	A	11	12,373	2,8527	0,8601	0,923	0,765	0,795
	B	20	12,217	6,0168	1,3454			
	C	20	12,739	4,8970	1,0950			
1.KORTİZOL	A	11	23,009	6,4267	1,9377	0,454	0,286	0,927
	B	20	21,155	6,5622	1,4674			
	C	23	23,222	5,8691	1,2238			
2.KORTİZOL	A	11	26,500	7,9865	2,4080	0,555	0,373	0,883
	B	19	24,621	8,7339	2,0037			
	C	23	26,917	7,5378	1,5717			
DHEAS	A	11	72,58	53,680	16,185	0,043*	0,428	0,098
	B	20	33,21	32,358	7,236			
	C	23	41,29	33,749	7,037			
1.DHEAS	A	11	73,56	54,133	16,322	0,047*	0,310	0,137
	B	20	34,84	31,036	6,940			
	C	23	45,29	35,669	7,437			
2.DHEAS	A	11	78,95	58,609	17,671	0,049*	0,418	0,109
	B	19	37,49	33,234	7,624			
	C	23	46,13	35,002	7,298			
PROGESTERON	A	11	0,296	0,2645	0,0797	0,061	0,533	0,057
	B	19	1,052	1,6236	0,3725			
	C	23	0,776	1,0932	0,2280			

1.PROGEST.	A	11	0,6983	0,367491	0,110803	0,152	0,668	0,105
	B	19	1,2053	1,407912	0,322997			
	C	23	1,0458	0,844032	0,175993			
2.PROGEST.	A	11	0,7456	0,45433	0,13699	0,148	0,708	0,138
	B	18	1,2224	1,21990	0,28753			
	C	23	1,0937	0,87684	0,18283			
GH	A	11	3,4024	7,59993	2,29146	0,809	0,006*	0,016*
	B	20	3,9994	3,37022	0,75360			
	C	23	12,634	13,44439	2,80335			
IGF-1	A	5	65,78	12,465	5,574	0,002*	0,977	0,002*
	B	8	33,83	13,936	4,927			
	C	11	34,05	19,271	5,810			
GH/IGF-1 ORANI	A	5	0,0153	0,009973	0,004460	0,0388*	0,2171	0,1680
	B	8	0,1268	0,104235	0,036852			
	C	11	0,3841	0,556493	0,167789			
D-DİMER/ FİBRİNOJEN ORANI	A	10	0,0078	0,006612	0,002090	0,1349	0,0533	0,0311*
	B	20	0,0198	0,023836	0,005330			
	C	25	0,0441	0,050220	0,010044			

Non-alkolik karaciğer sirozu olan hastalar etiyolojiye göre yaş, albumin düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 8). Cinsiyetlerine göre karaciğer sirozunda kadın ve erkek gruplar arasında ACTH da anlamlı fark bulundu (Tablo 8).

Assit grupları arasında albümin, D-dimer, bazal kortizol, bazal GH, bazal DHEA-S, synacten testi sonrası bakılan birinci saat DHEA-S, synacten testi sonrası bakılan ikinci saat DHEAS, bazal IGF-1, CPT puanı ve D-dimer/Fibrinojen oranı arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 9). Ensefalopati grupları arasında amonyak, bazal GH, ACTH, CPT puanı, D-dimer/fibrinojen oranı arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 9).

Tablo 8. Siroz hastalarının etiyolojik ve cinsiyet grup istatistiği

Group Statistics												
	Viral_diger	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P değeri	CİNS	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P değeri
YAŞ	viral	44	53,64	14,392	2,170	0,0027*	erkek	39	52,15	15,593	2,497	0,358
	diger	15	42,53	16,133	4,165		kadin	20	48,20	15,361	3,435	
ASSİT	viral	44	2,20	0,930	0,140	0,784	erkek	39	2,26	0,910	0,146	0,407
	diger	15	2,13	0,834	0,215		kadin	20	2,05	0,887	0,198	
T.BİL	viral	44	2,7093	3,09921	0,46722	0,383	erkek	39	2,8200	3,27044	0,52369	0,519
	diger	15	4,5153	7,57415	1,95564		kadin	20	3,8480	6,61833	1,47990	
ALBUMİN	viral	41	2,8615	0,70865	0,11067	0,015*	erkek	37	2,9916	0,74161	0,12192	0,904
	diger	15	3,3787	0,64317	0,16607		kadin	19	3,0163	0,70748	0,16231	
PT	viral	44	21,302	17,6373	2,6589	0,594	erkek	39	19,128	5,4246	0,8686	0,380
	diger	15	19,667	5,8226	1,5034		kadin	20	24,315	25,5538	5,7140	
CTP PUANI	viral	41	9,20	2,315	0,362	0,597	erkek	36	9,075	2,49494	0,4158	0,904
	diger	15	8,80	2,484	0,641		kadin	19	9,157	2,19414	0,5044	
INR	viral	44	1,5764	0,47131	0,07105	0,550	erkek	39	1,6346	0,59281	0,09493	0,485
	diger	15	1,6893	0,66429	0,17152		kadin	20	1,5475	0,35674	0,07977	
a-PTT	viral	44	41,223	15,5525	2,3446	0,241	erkek	39	41,469	16,5146	2,6445	0,258
	diger	15	37,513	7,9986	2,0652		kadin	20	37,960	6,9730	1,5592	
FİBRİNOJEN	viral	43	216,26	122,876	18,738	0,447	erkek	39	233,38	136,920	21,925	0,230
	diger	15	241,87	106,248	27,433		kadin	19	201,32	64,097	14,705	
D-DİMER	viral	43	4,700	3,7630	0,5738	0,867	erkek	39	4,604	3,8092	0,6100	0,715
	diger	15	4,977	5,9232	1,5294		kadin	19	5,115	5,4366	1,2472	
AMONYAK	viral	40	66,1803	49,92220	7,89339	0,662	erkek	35	58,1034	40,35637	6,82147	0,307
	diger	14	58,6564	56,08375	14,98901		kadin	19	75,5147	66,48599	15,25293	
ACTH	viral	38	22,802	20,9368	3,3964	0,242	erkek	35	30,610	27,0242	4,5679	0,005*
	diger	14	33,332	30,0070	8,0197		kadin	17	15,400	9,9411	2,4111	
KORTİZOL	viral	39	12,721	5,2442	0,8397	0,870	erkek	33	13,374	5,6250	0,9792	0,147
	diger	14	12,471	4,6816	1,2512		kadin	20	11,468	3,7898	0,8474	
DHEAS	viral	41	47,59	40,029	6,251	0,215	erkek	36	49,11	40,276	6,713	0,161
	diger	15	32,74	38,187	9,860		kadin	20	33,70	37,766	8,445	

PROGESTERON	viral	40	0,766	1,1502	0,1819	0,940	erkek	35	0,679	0,9458	0,1599	0,584
	diger	15	0,735	1,3955	0,3603		kadin	20	0,895	1,5871	0,3549	
GH	viral	41	7,8725	10,43473	1,62963	0,569	erkek	36	7,2766	10,18812	1,69802	0,912
	diger	15	6,0875	10,20005	2,63364		kadin	20	7,6063	10,79131	2,41301	
1.KORTİZOL	viral	41	22,534	6,5015	1,0154	0,803	erkek	36	22,058	6,1131	1,0189	0,565
	diger	15	22,107	5,2599	1,3581		kadin	20	23,071	6,3203	1,4133	
1.DHEAS	viral	41	49,81	40,030	6,252	0,251	erkek	36	51,26	40,635	6,772	0,186
	diger	15	35,69	39,727	10,257		kadin	20	36,60	38,267	8,557	
1.PROGT	viral	40	1,10983	1,047389	0,165607	0,230	erkek	35	0,92100	0,808607	0,136679	0,421
	diger	15	0,76587	0,877023	0,226446		kadin	20	1,18230	1,292553	0,289024	
2.KORTİZOL	viral	40	27,035	8,3653	1,3227	0,111	erkek	36	25,303	7,9749	1,3291	0,305
	diger	15	23,627	6,2234	1,6069		kadin	19	27,626	7,8352	1,7975	
2.DHEAS	viral	40	52,60	42,044	6,648	0,258	erkek	36	52,09	42,049	7,008	0,422
	diger	15	37,86	42,051	10,857		kadin	19	41,92	42,748	9,807	
2.PROG	viral	39	1,1637	0,96392	0,15435	0,128	erkek	35	0,9751	0,85313	0,14421	0,757
	diger	15	0,7583	0,80422	0,20765		kadin	19	1,1910	1,07553	0,24674	
SOM.C	viral	19	38,64	19,346	4,438	0,379	erkek	18	36,37	18,522	4,366	0,143
	diger	5	47,96	25,611	11,453		kadin	6	53,23	22,770	9,296	
GH/IGF-1 ORANI	viral	19	0,182153	0,307845	0,070624	0,363	erkek	18	0,27943	0,4538	0,1069	0,315
	diger	5	0,371112	0,689453	0,308332		kadin	5	0,06679	0,0657	0,0293	
D- DİMER/FİBRİNJEN ORANI	viral	36	0,028421	0,030529	0,005088	0,648	erkek	39	0,03153	0,0451	0,0072	0,746
	diger	22	0,033440	0,052928	0,011284		kadin	19	0,02785	0,0283	0,0065	

Tablo 9. Siroz hastalarının assit ve ensefalopati grup istatistiği

Group statistics														
	ASSİT	N	Mean	SD	Independent Samples Test / (p değeri)			ESP	N	Mean	SD	Independent Samples Test / (p değeri)		
					ASSİT 0_1	ASSİT 0_2	ASSİT 1_2					ESP 0_1	ESP 0_2	ESP 1_2
YAŞ	0	19	52,3157	12,347076	0.0194	0.7911	0.0254	0	52	51,7692	14,90179	0.2568	0.5000	0.9525
	1	10	39,9	13,62555				1	5	43,4	22,67818			
	2	30	53,5	16,67488				2	2	44,5	12,02082			
ESP	0	19	1,10526	0,458831	0.9745	0.4994	0.5466	0						
	1	10	1,1	0,316228				1						
	2	30	1,2	0,484234				2						
ASSİT	0							0	52	2,13461	0,908108	0.1132	0.8400	0.2574
	1							1	5	2,8	0,447214			
	2							2	2	2	1,414214			
T.BİL	0	19	3,37052	6,837337	0.9225	0.7517	0.5661	0	52	3,20846	4,93221	0.8940	0.9026	0.9186
	1	10	3,591	2,384503				1	5	2,91	1,341976			
	2	30	2,89966	3,500082				2	2	2,775	2,015254			
ALBÜMİN	0	19	3,33210	0,658791	0.6563	0.0010*	0.0505	0	49	3,04204	0,729797	0.1498	0.9364	0.3782
	1	10	3,199	0,922622				1	5	2,554	0,426533			
	2	27	2,69259	0,565009				2	2	3,085	1,195010			
PT	0	19	23,7842	26,477459	0.6644	0.3718	0.7164	0	52	20,9884	16,46655	0.9308	0.9064	0.7844
	1	10	20,03	6,161178				1	5	20,34	3,180094			
	2	30	19,3366	4,846647				2	2	19,6	2,545584			

INR	0	19	1,47157	0,4136056	0.2618	0.2033	0.8407	0	52	1,58730	0,543623	0.5073	0.7830	0.8534
	1	10	1,7	0,662135				1	5	1,754	0,381091			
	2	30	1,658	0,536093				2	2	1,6995	0,275772			
a-PTT	0	19	43,1789	22,23857	0.5777	0.3280	0.9638	0	52	40,1115	14,85082	0.9065	0.5166	0.0996
	1	10	39,01	9,567305				1	5	39,32	3,368531			
	2	30	38,87	7,165441				2	2	47,05	7,707464			
FIBRINOGEN	0	18	264,833	122,22749	0.0894	0.1347	0.6875	0	51	232,254	121,165	0.0722	0.8295	0.1665
	1	10	191,3	63,5471				1	5	131	62,1289			
	2	30	208,233	126,091				2	2	213,5	55,86144			
D-DIMER	0	18	3,00444	4,497168	0.7051	0.0173*	0.0830	0	51	4,4984	4,142399	0.5700	0.1096	0.4435
	1	10	3,612	2,938241				1	5	5,588	2,975285			
	2	30	6,2176	4,286476				2	2	9,685	11,74504			
AMONYAK	0	18	74,3916	63,98243	0.3849	0.4146	0.6818	0	47	57,0263	47,11302	0.0513	0.0206*	0.4782
	1	9	53,89	37,10647				1	5	102,27	59,02084			
	2	27	60,9014	45,97028				2	2	138,405	44,25781			
ACTH	0	17	20,6764	8,150193	0.1495	0.4363	0.4506	0	45	23,7186	21,14111	0.0356*	0.5308	0.3217
	1	10	33,873	35,49043				1	5	47,5	40,19509			
	2	25	25,7164	25,46479				2	2	14,15	10,53589			
KORTIZOL	0	19	10,5805	4,171817	0.0799	0.0376*	0.7123	0	46	12,45	5,327493	0.5931	0.5756	0.7300
	1	10	13,294	2,95626				1	5	13,76	2,886694			
	2	24	14,0304	5,919631				2	2	14,6	2,121321			
1.KORTIZOL	0	19	22,1315	6,807353	0.3552	0.8653	0.2072	0	49	22,4532	6,360449	0.4821	0.3648	0.1244

	1	10	24,59	6,448333				1	5	20,4	3,256532			
	2	27	21,8188	5,593081				2	2	26,65	6,293251			
2.KORTIZOL	0	19	26,8842	7,8680269	0.8654	0.4450	0.4535	0	48	25,89792	7,988968	0.7945	0.1623	0.1928
	1	9	27,4666	9,508943				1	5	24,92	7,444261			
	2	27	25,1037	7,608572				2	2	34,05	6,434672			
DHEAS	0	19	58,2473	45,494741	0.4183	0.0229*	0.4967	0	49	42,37551	39,4216	0.9598	0.2772	0.4481
	1	10	42,59	54,70085				1	5	43,3	31,52396			
	2	27	33,6851	24,80818				2	2	74,6	79,76164			
1.DHEAS	0	19	60,9894	47,906464	0.3668	0.0220*	0.5996	0	49	45,01633	40,2416	0.9253	0.4232	0.5716
	1	10	43,58	56,69963				1	5	46,78	35,07816			
	2	27	36,4037	26,2615				2	2	68,9	68,02367			
2.DHEAS	0	19	63,8947	47,639683	0.5061	0.0180*	0.4098	0	48	48,175	43,0977	0.7992	0.4544	0.4154
	1	9	49,4888	62,88198				1	5	43,1	30,12225			
	2	27	37,4925	24,64778				2	2	71,9	62,36682			
PROGEST.	0	18	0,719	1,570382	0.8769	0.7759	0.6058	0	49	0,803735	1,272756	0.4712	-----	-----
	1	10	0,6328	0,98912				1	5	0,3866	0,203023			
	2	27	0,83	1,034312				2	1	0,364	--			
1.PROGEST.	0	18	0,96788	1,3421208	0.7769	0.6528	0.3636	0	49	1,056857	1,058005	0.3753	-----	-----
	1	10	0,8353	0,761756				1	5	0,629	0,263616			
	2	27	1,11503	0,840456				2	1	0,95	--			
2.PROGEST.	0	18	1,01488	1.1103453	0.5804	0.6244	0.2577	0	48	1,089292	0,976421	0.2891	-----	-----
	1	9	0,78877	0,660673				1	5	0,6164	0,225035			

	2	27	1,16263	0,892544				2	1	1,39	--			
GH	0	19	3,64289	5,8862254	0.2115	0.0414*	0.4988	0	49	5,433755	7,970837	0.0001*	0.7433	0.1193
	1	10	7,16,89	8,938219				1	5	26,64	13,54633			
	2	27	10,1177	12,45926				2	2	7,315	4,787113			
IGF-1	0	10	52,65	20,310984	-----	0.0169*	-----	0	26	41,26087	20,72664	-----	-----	-----
	1	1	25	-----				1	1	25	--			
	2	13	32,5	16,9394				2						
CPT PUANI	0	19	7,1578	2,141213	0.0092*	0.0001*	0.1571	0	49	8,73469	2,215246	0.0020*	0.2821	0.3406
	1	10	9,4	1,837873				1	5	12	0,707107			
	2	27	10,3333	1,709701				2	2	10,5	3,535534			
CPT EVRE	0	19	1,6315	0,7608859	0.0131*	0.0001*	0.2695	0	49	2,163265	0,773168	0.0200*	0.5481	0.1174
	1	10	2,4	0,699206				1	5	3	0			
	2	27	2,62962	0,4921028				2	2	2,5	0,707107			
D-DMR/FIBR.	0	18	0,01162	0,016367	0.1546	0.0093**	0.2969	0	51	0,024946	0,028034	0.0052*	0.1703	0.7881
	1	10	0,02579	0,035075				1	5	0,075552	0,093329			
	2	30	0,04305	0,047273				2	2	0,054423	0,069251			
GH/IGF-1	0	10	0,68004	0,1028040	----	0.1091	-----	0	26	0,161586	0,283303	-----	-----	-----
	1	1	0,126	-----				1	1	1,6	--			
	2	13	0,34695	0,516728				2						

Parametrelerin birbiri ile korelasyonu incelendiğinde;

CTP puanı ile diğer parametreler karşılaştırıldığında, fibrinojen (p:0,035 r:-0,285) ile negatif korelasyon, D-dimer (p:0,004 r:0,386), bazal GH (p:0,001< r:0,464) synacten testi sonrası bakılan birinci saat GH (p:0,001 r:0,443), synacten testi sonrası bakılan ikinci saatte bakılan GH (p:0,001< r:0,467) ile pozitif korelasyon, synacten testi sonrası ikinci saatte bakılan DHEAS (p:0,047 r:-0,274), bazal somatomedin-C (p:0,002 r:-0,589), ile negatif korelasyon gösterdi.

Total bilirübin seviyesi ile INR (p:0,021 r:0,301), D-dimer (p:0,001< r:0,527) amonyak (p:0,001 r:0,429) arasında pozitif korelasyon vardı.

Albümin miktarı ile bazal DHEA-S (p:0,039 r:0,295), synacten testi sonrası bakılan birinci saat DHEA-S (p:0,054 r:0,264), synacten testi sonrası bakılan ikinci saat DHEA-S (p:0,017 r:0,327), bazal somatomedin-C (p:0,015 r:0,490) pozitif, bazal GH (p:0,046 r:-0,273), arasında negatif korelasyon vardı

Protrombin zamanı ile bazal DHEA-S (p:0,005 r:0,371), synacten testi sonrası bakılan birinci saat DHEA-S (p:0,006 r:0,365), synacten testi sonrası bakılan ikinci saat DHEA-S (p:0,005 r:0,371) arasında pozitif korelasyon vardı.

a-PTT ile bazal somatomedin-C (p:0,018 r:-0,479) arasında negatif korelasyon vardı.

Fibrinojen ile synacten testi sonrası bakılan birinci saat kortizol (p:0,023 r:0,305) ile pozitif korelasyon, synacten testi sonrası bakılan birinci saat GH (p:0,024 r:-0,305) arasında negatif korelasyon vardı.

D-dimer ile amonyak (p:0,049 r:0,271) arasında pozitif korelasyon vardı.

Amonyak ile kortizol (p:0,027 r:-0,318) arasında negatif korelasyon vardı.

Bazal kortizol ile synacten testi sonrası bakılan birinci saat kortizol (p:0,001< r:0,593), synacten testi sonrası bakılan ikinci saat kortizol (p:0,001< r:0,534) arasında pozitif korelasyon vardı. Ayrıca Synacten testi sonrası bakılan birinci saat kortizol ile ikinci saat kortizol (p:0,001< r:0,917) arasında pozitif korelasyon vardı.

Bazal DHEAS ile synacten testi sonrası bakılan birinci saat DHEA-S (p:0,001< r:0,989), synacten testi sonrası bakılan ikinci saat DHEA-S (p:0,001< r:0,975), synacten testi sonrası bakılan birinci saat kortizol (p:0,021 r:0,308) arasında pozitif

korelasyon vardı. Ayrıca synacten testi sonrası bakılan birinci saat DHEA-S ile synacten testi sonrası bakılan ikinci saat DHEA-S ($p:0,001 < r:0,987$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Bazal Progesteron ile synacten testi sonrası bakılan birinci saat progesteron ($p:0,001 < r:0,929$), synacten testi sonrası bakılan ikinci saat progesteron ($p:0,001 < r:0,887$) arasında pozitif korelasyon vardı. Ayrıca synacten testi sonrası bakılan birinci saat progesteron ile synacten testi sonrası bakılan ikinci saat progesteron ($p:0,001 < r:0,979$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Synacten testi sonrası bakılan birinci saat kortizol ile birinci saat DHEA-S ($p:0,023 < r:0,303$), ikinci saat DHEA-S ($p:0,009 < r:0,348$) arasında pozitif korelasyon vardı. INR ($p:0,046 < r:-0,411$) arasında negatif korelasyon vardı.

ACTH 20 pg/dl üstündeki ve altındakiler olmak üzere iki gruba ayrıldı ve parametrelerle korelasyon yapıldı anlamlı bir fark bulunmadı.

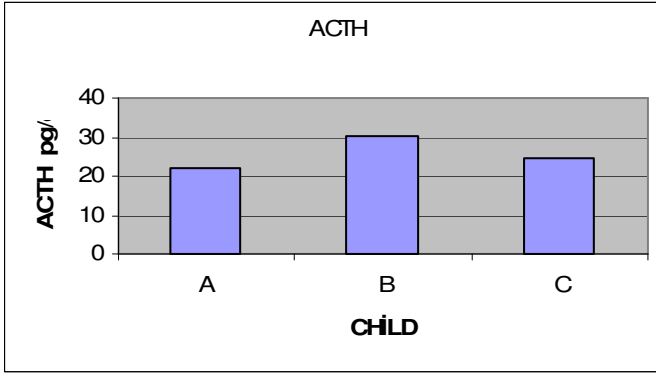
GH 5 ng/ml üstündeki hastalar ve altındaki hastalar diye iki gruba ayrıldı. Amonyak ($p:0,040 < r:0,289$), ACTH ($0,028 < r:0,305$) assit ($p:0,006 < r:0,360$) CPT puanı ($p:0,001 < r:0,461$) ile pozitif korele , albumin ($p:0,02 < r:-0,346$) ile negatif korele idi.

GH ile bazal somatomedin C oranı yapıldı ve bu oran, diğer parametrelerle korelasyonu yapıldı.**GH / Somatomedin-C oranı** ile yaş ($p:0,013 < r:-0,501$) arasında negatif korelasyon, ve CPT puanı ($p:0,004 < r:0,562$) ile pozitif korelasyon bulundu.

D-dimer / fibrinojen oranı hesaplandı ve bu oranın, diğer parametrelerle korelasyonu yapıldı. **D-dimer/ fibrinojen oranı** ile GH / Somatomedin-C oranı ($p:0,001 < r:0,677$), INR ($p:0,003 < r:0,382$), GH ($p:0,01 < r:0,345$), total bilirubin ($p:0,01 < r:0,334$), CPT puanı ($p:0,001 < r:0,469$) arasında korelasyon bulundu.

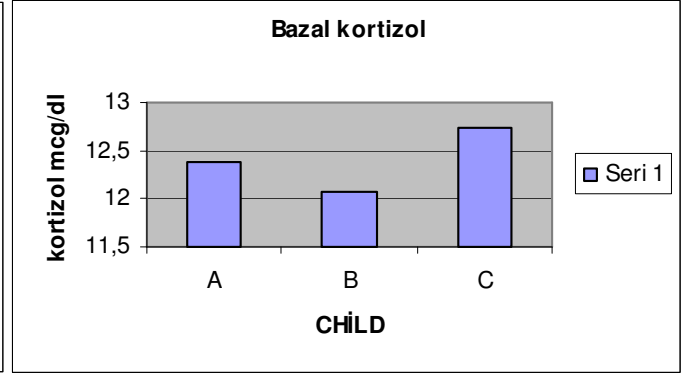
Şekil 6. A-J. Child sınıflamasına göre ACTH, Bazal Kortizol Somatomedin-C, GH, GH/Somatomedin-C oranı, Fibrinojen, D-dimer, D-dimer/Fibrinojen oranı grafikleri

A



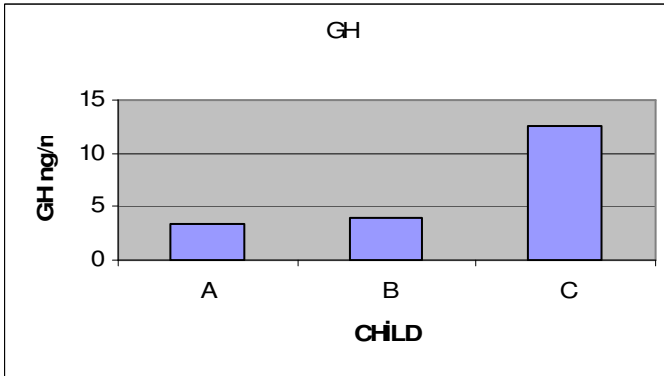
*A-B p:0,032

B



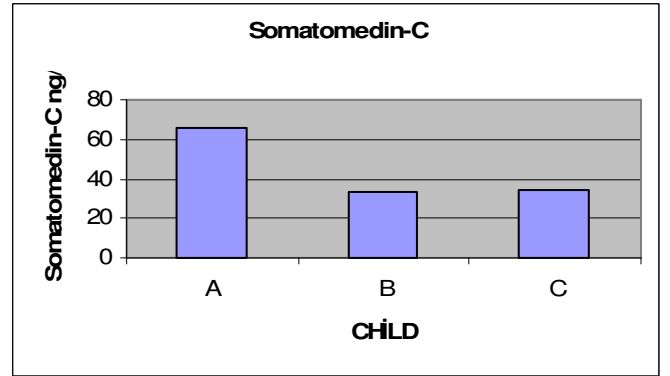
*A-B p:0,024

C



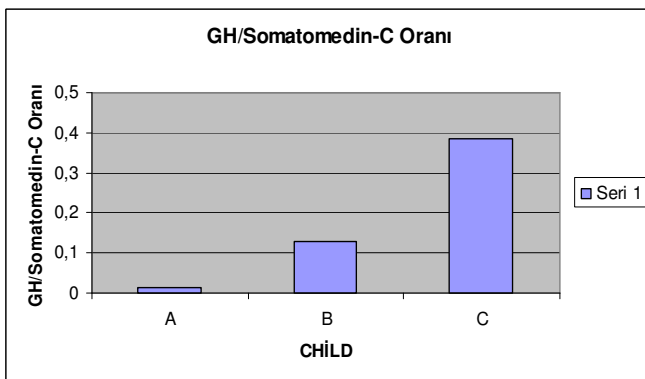
*A-C p:0,016 *B-C p:0,001<

D



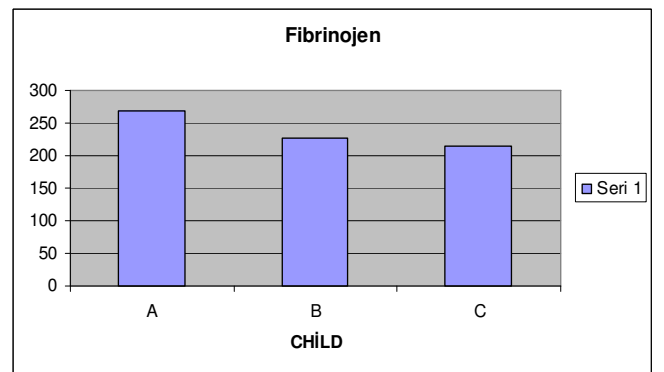
*A-B p:0,02 *A-C p:0,002

E



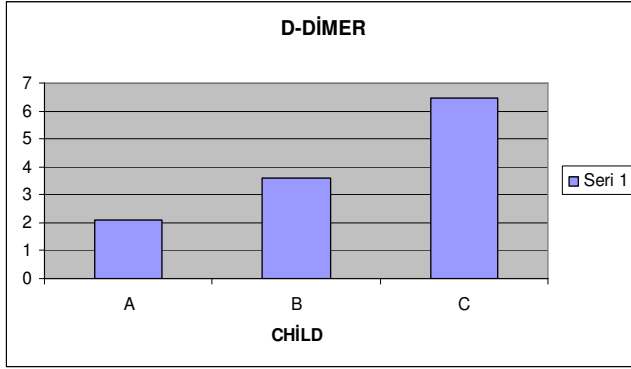
*A-C p:0.039

F



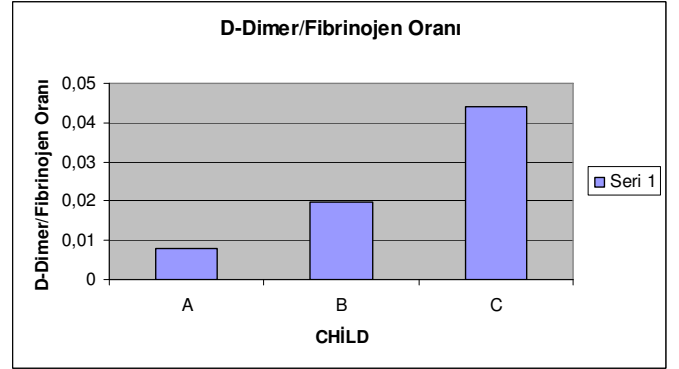
*Gruplar arası p>0.05

G



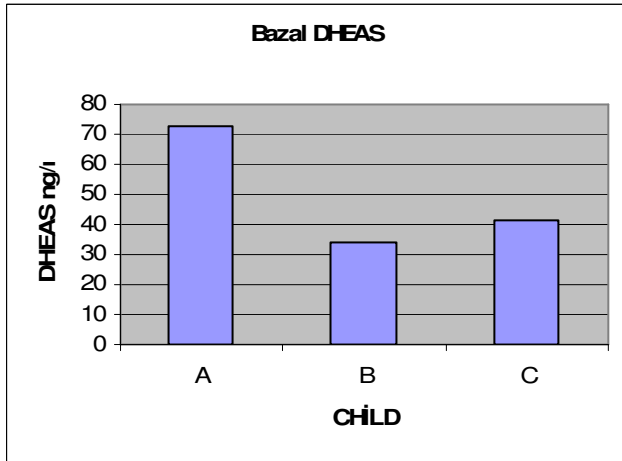
*A-C p:0,001< *B-C p:0,024

H



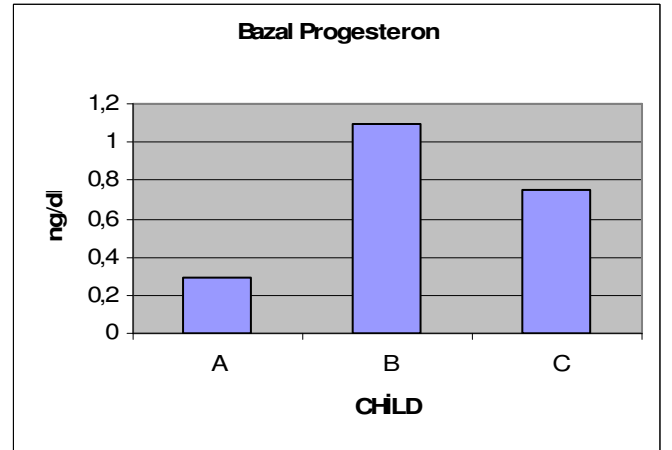
A-C p:0.031

I



*A-B p:0,016 *A-C p:0,046

J



Gruplar arası: P>0.05

Synacten test sonuçları; çalışmaya dahil edilen sirozlu hastalarımızı etiyojilerine göre viral nedenler ve diğer nedenler olmak üzere iki guruba ayrıldı ve synacten testine yanıtları karşılaştırıldı. Kortizol farkı, kortizol oranı, progesteron farkı viral ve diğer nedenli siroz hastaları arasında anlamlı idi (Tablo 10). Non sirotik karaciğer sirozlu hastalarımızın kadın erkek olarak gruplandırdı ve sonra synacten testine yanıtta anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Kortizol farkında ve DHEAS oranlarında kadınlarda anlamlı yükseklik vardı. (Tablo 10). Çalışmaya aldığımız hastalarımızı, CTP sınıflandırmasında kullanılan assit evrelendirmesi göre üç guruba

(1,2,3) ayrıldı. Synacten testi Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark yoktu. Grup 2 ile 3 arasında anlamlı fark yoktu. Grup 1 ile 3 arasında kortizol farkları anlamlı bulundu (p:0.044 p:0.027) (Tablo 11) .

Tablo 10. Synacten testi etiyoloji-cinsiyet grup istatistikleri

Synacten Test Etiyoloji-Cinsiyet Grup İstatistikleri												
	Viral=0 Diger=1	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P değeri	CİNS E=1 K=2	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P değeri
farkKort_01	0	39	10,1131	4,98006	0,79745	0,783	0	20	11,6025	5,65843	1,26526	0,093
	1	14	9,6214	5,89370	1,57516		1	33	9,0018	4,69018	0,81646	
farkKort_02	0	38	14,8526	6,60246	1,07106	0,102	0	19	16,3495	6,49583	1,49025	0,046*
	1	14	11,2714	6,77228	1,80997		1	33	12,4715	6,61321	1,15121	
farkKort_12	0	40	4,5823	3,23345	0,51125	0,001*	0	19	4,6995	3,33313	0,76467	0,131
	1	15	1,5200	2,61239	0,67452		1	36	3,2444	3,29193	0,54866	
oranKort_01	0	39	2,1382	1,48152	0,23723	0,512	0	20	2,9351	4,44344	0,99358	0,411
	1	14	3,1159	5,36745	1,43451		1	33	2,0700	1,61361	0,28089	
oranKort_02	0	38	2,6281	1,89032	0,30665	0,662	0	19	3,4516	4,69782	1,07775	0,384
	1	14	3,3111	5,60353	1,49761		1	33	2,4437	2,05910	0,35844	
oranKort_12	0	40	1,2054	0,14207	0,02246	0,001*	0	19	1,2125	0,14406	0,03305	0,107
	1	15	1,0693	0,10788	0,02785		1	36	1,1450	0,14361	0,02394	
farkDHEAS_01	0	41	2,2220	5,40206	0,84366	0,737	0	20	2,9000	6,16074	1,37758	0,662
	1	15	2,9533	7,65318	1,97604		1	36	2,1500	6,01139	1,00190	
farkDHEAS_02	0	40	4,1950	10,09331	1,59589	0,716	0	19	7,2316	7,83291	1,79699	0,089
	1	15	5,1200	7,57205	1,95510		1	36	2,9778	9,93657	1,65610	
farkDHEAS_12	0	40	1,9175	7,78101	1,23028	0,878	0	19	4,1789	4,91082	1,12662	0,054
	1	15	2,1667	4,08423	1,05454		1	36	0,8278	7,60014	1,26669	
oranDHEAS_01	0	41	1,0710	0,12561	0,01962	0,593	0	20	1,1379	0,36649	0,08195	0,367
	1	15	1,1329	0,43224	0,11160		1	36	1,0596	0,13712	0,02285	
oranDHEAS_02	0	40	1,1309	0,20707	0,03274	0,509	0	19	1,2616	0,35658	0,08180	0,032*
	1	15	1,2069	0,41723	0,10773		1	36	1,0936	0,20925	0,03488	
oranDHEAS_12	0	40	1,0523	0,13099	0,02071	0,555	0	19	1,1118	0,11727	0,02690	0,022*
	1	15	1,0752	0,12461	0,03217		1	36	1,0304	0,12675	0,02112	
farkprog_01	0	40	0,3436	0,36282	0,05737	0,024*	0	20	0,2874	0,40028	0,08951	0,711
	1	15	0,0304	0,61623	0,15911		1	35	0,2415	0,49851	0,08426	
farkprog_02	0	39	0,3913	0,49378	0,07907	0,036*	0	19	0,2766	0,65192	0,14956	0,914
	1	15	0,0229	0,72160	0,18632		1	35	0,2957	0,55229	0,09335	
farkprog_12	0	39	0,0489	0,21591	0,03457	0,416	0	19	-0,0052	0,32271	0,07403	0,452
	1	15	-0,0075	0,22810	0,05889		1	35	0,0541	0,13467	0,02276	
oranprog_01	0	40	2,0904	1,32944	0,21020	0,857	0	20	2,1606	1,18697	0,26541	0,692
	1	15	2,0231	1,17955	0,30456		1	35	2,0215	1,34429	0,22723	
oranprog_02	0	39	2,3170	1,57071	0,25151	0,554	0	19	2,3659	1,27573	0,29267	0,698
	1	15	2,0638	1,31996	0,34081		1	35	2,1819	1,61906	0,27367	
oranprog_12	0	39	1,1416	0,35996	0,05764	0,337	0	19	1,0989	0,28529	0,06545	0,839
	1	15	1,0327	0,36847	0,09514		1	35	1,1182	0,40160	0,06788	

Tablo 11. Synacten testi assit grup istatistikleri

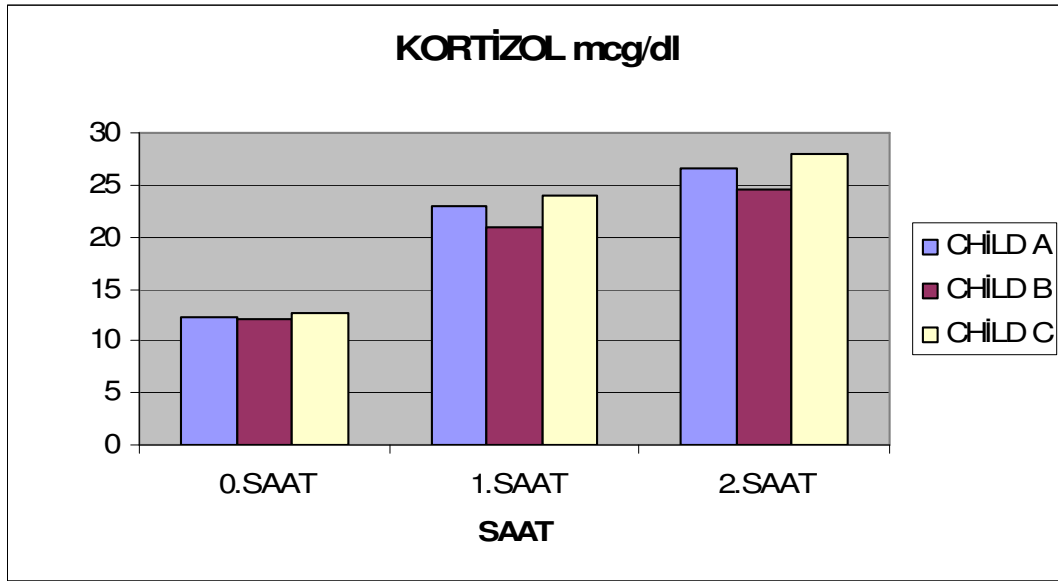
Synacten Testi Assit Grup Statistikleri								
	ASSİT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Independent Samples Test / (p değeri)		
						Assit1_2	Assit2_3	Assit1_3
farkKort_01	1	19	11,5511	5,77893	1,32578	0,901	0,102	0,044*
	2	10	11,2960	4,88441	1,54459			
	3	24	8,1950	4,37365	0,89277			
farkKort_02	1	19	16,3037	6,66484	1,52902	0,538	0,394	0,027*
	2	9	14,3733	7,93970	2,64657			
	3	24	11,7946	5,96480	1,21756			
farkKort_12	1	19	4,7526	2,41738	0,55459	0,279	0,865	0,102
	2	9	3,0111	4,25865	1,41955			
	3	27	3,2848	3,53805	0,68090			
oranKort_01	1	19	3,1321	4,55470	1,04492	0,243	0,665	0,333
	2	10	1,8650	0,34229	0,10824			
	3	24	2,0354	1,83059	0,37367			
oranKort_02	1	19	3,6890	4,74970	1,08966	0,168	0,578	0,279
	2	9	2,1087	0,50747	0,16916			
	3	24	2,3814	2,22171	0,45350			
oranKort_12	1	19	1,2221	0,12930	0,02966	0,087	0,586	0,080
	2	9	1,1160	0,14809	0,04936			
	3	27	1,1479	0,14997	0,02886			
farkDHEAS_01	1	19	2,7421	8,71495	1,99935	0,448	0,221	0,991
	2	10	0,9900	3,41580	1,08017			
	3	27	2,7185	4,36869	0,84075			
farkDHEAS_02	1	19	5,6474	12,94026	2,96870	0,619	0,992	0,581
	2	9	3,8333	6,11474	2,03825			
	3	27	3,8074	7,41651	1,42731			
farkDHEAS_12	1	19	2,9053	9,17094	2,10396	0,948	0,398	0,452
	2	9	2,7333	4,60190	1,53397			
	3	27	1,0889	5,78222	1,11279			
oranDHEAS_01	1	19	1,1205	0,38664	0,08870	0,293	0,094	0,743
	2	10	1,0190	0,10005	0,03164			
	3	27	1,0898	0,13014	0,02504			
oranDHEAS_02	1	19	1,1749	0,39487	0,09059	0,296	0,122	0,908
	2	9	1,0674	0,13168	0,04389			
	3	27	1,1633	0,21024	0,04046			
oranDHEAS_12	1	19	1,0534	0,14556	0,03339	0,850	0,551	0,761
	2	9	1,0457	0,06700	0,02233			
	3	27	1,0663	0,13464	0,02591			
farkprog_01	1	18	0,2489	0,38345	0,09038	0,718	0,561	0,799
	2	10	0,2025	0,28274	0,08941			
	3	27	0,2850	0,56328	0,10840			
farkprog_02	1	18	0,2959	0,60046	0,14153	0,473	0,341	0,844
	2	9	0,1440	0,45611	0,15204			
	3	27	0,3326	0,61986	0,11929			
farkprog_12	1	18	0,0470	0,28730	0,06772	0,436	0,350	0,994
	2	9	-0,0372	0,24430	0,08143			
	3	27	0,0476	0,15192	0,02924			

oranprog_01	1	18	2,3759	1,68449	0,39704	0,386	0,909	0,313
	2	10	1,9530	0,85149	0,26926			
	3	27	1,9137	1,09569	0,21087			
oranprog_02	1	18	2,7293	2,04954	0,48308	0,188	0,844	0,197
	2	9	1,9477	0,94998	0,31666			
	3	27	2,0246	1,14150	0,21968			
oranprog_12	1	18	1,2416	0,51753	0,12198	0,223	0,793	0,156
	2	9	1,0194	0,38429	0,12810			
	3	27	1,0552	0,17008	0,03273			

Synacten Testinin Sirozda Child sınıflamasına Göre Yanıtı

Kortizol yanıtı:

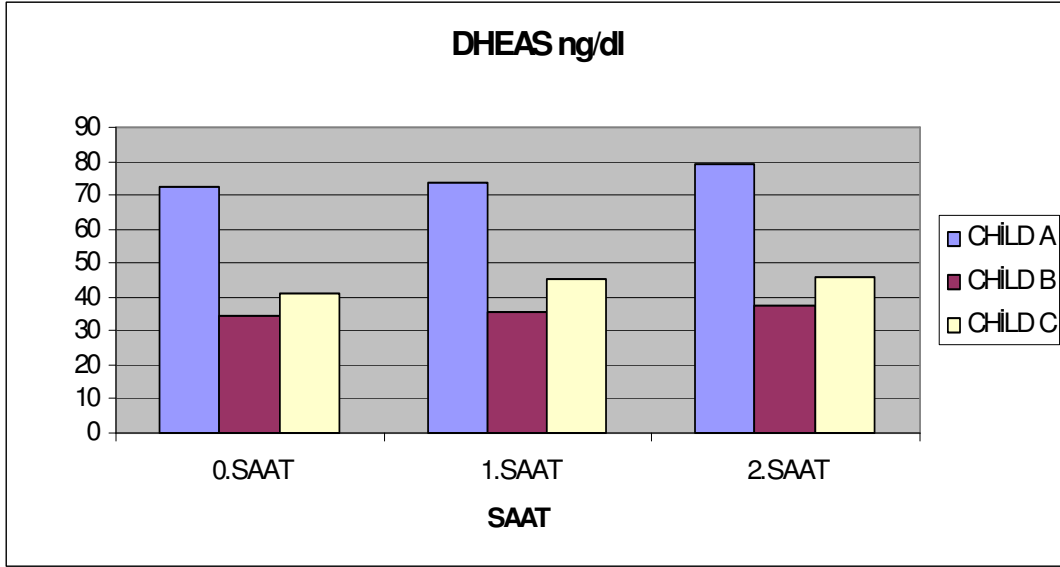
Synacten testine sirozlu hastalarda kortizol cevabı, tüm Child gruplarında, yanıtılı bulundu ve aralarında anlamlı fark bulunmadı.(Şekil 7)



Şekil 7. Sirozlu Hastalarda Synacten Testine Kortizol Yanıtı

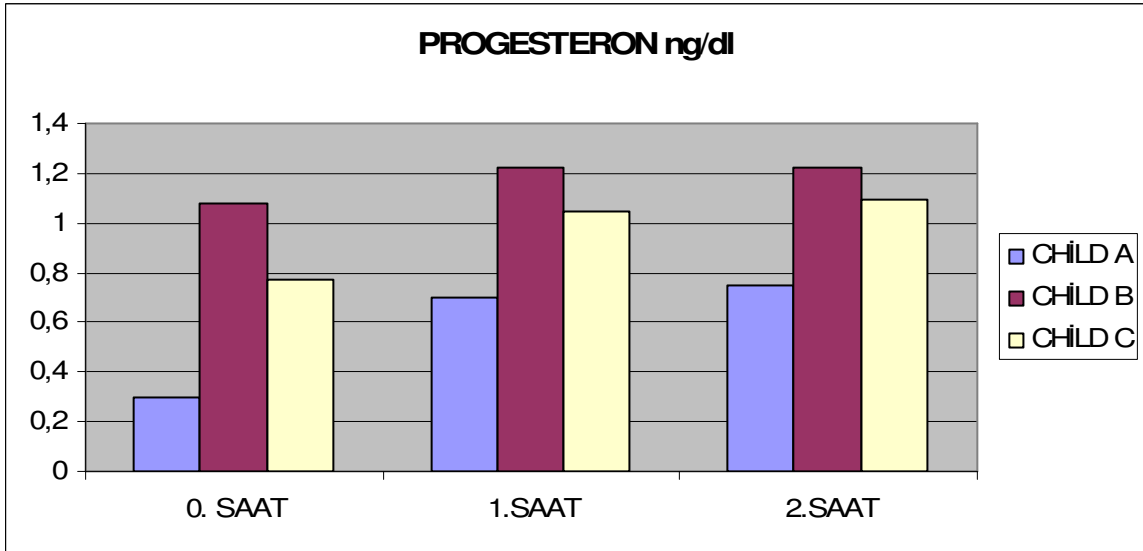
DHEA-S yanıtı:

Synacten testine sirozlu hastalarda DHEAS tüm Child gruplarında, yanıtılı bulundu ve aralarında anlamlı fark bulunmadı.(şekil 8).



Şekil 8. Sirozlu Hastalarda Synacten Testine DHEAS Yanıtı

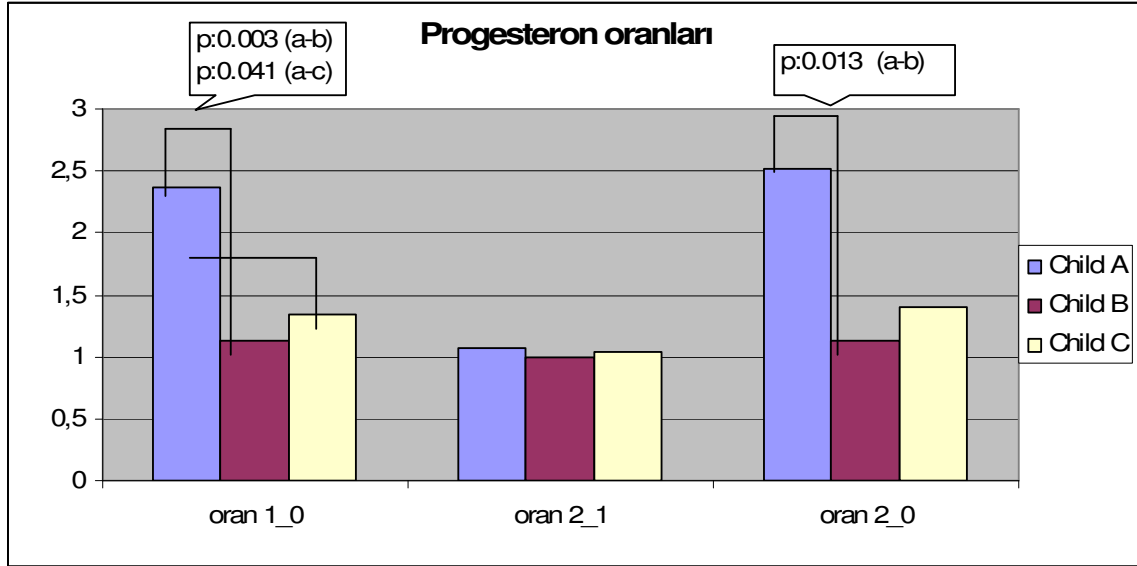
Progesteron Yanıtı:



Şekil 9. Sirozlu Hastalarda Synacten Testine Progesteron Yanıtı

Progesteron yanıtında progesteron farkları arasında anlamlı fark yoktu. Child A ve B arasında bazal progesteron ile birinci saat progesteron ve 2 saat progesteron arasındaki oranlarda anlamlı bir azalma vardı.(p:0.003, p:0.013). Child A ve C arasında

bazal progesteron ve birinci saat progesteron oranı arasında anlamlı bir azalma vardı.(p:0.041) Child A ve Child C arasında anlamlı fark yoktu. (Şekil 8-9)



Şekil 10. Sirozlu Hastalarda Progesteron Oranlarının Child Grupları Arasında Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık problemlerine yol açan hastalıkların başında gelmektedir. Karaciğer sirozu, karaciğer hasarının bir sonucudur. Aşırı alkol kullanımı, hepatit B ve hepatit C gibi virusler, ABD de sirozun en sık nedenidir (W. Sanchez, College of Medicine).

Ülkemizde ise karaciğer sirozunun en önemli nedenleri hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarıdır. Bunu alkol ve diğer nedenler izlemektedir (Memik F, 2004). Ülkemizde Ökten A. ve arkadaşlarının 1994-1997 yıllarını kapsayan dört yıllık dönemde 393 vakalılık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin (Otoimmün hepatit, biliyer sirozlar, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında rol oynadığı saptanmış ve % 16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV'unun katkısı %42.6, HCV'unun katkısı %34.5 ve HDV'nun katkısı ise %15.7 bulunmuştur (Ökten A, 2001).

M.Koruk ve arkadaşlarının Erzurum yöresine ait yapılmış çalışmada 63'ü erkek, 24'ü kadın 87 karaciğer sirozu serisinde yaş ortalaması erkeklerde 50,8 (15- 80), kadınlarda 46,7 (18-73) idi. Siroz etyolojisinde viral hepatitler, genellikle de HBV ilk sırada gözlenmiştir. Hastaların etiyolojik dağılımına baktığımızda kronik viral hepatit 67 (%77), HBV 58 (%86), HCV 6 (%9), HDV 2 (%3), HBV + HCV 1 (%1,5), Alkol 4 (%5), Otoimmünite 1 (%1), Kardiak 1 (%1), Kriptojenik 14 (%16) tespit edilmiş. Child-Pugh evrelemesine göre dağılımları 18 kişi Evre A (% 21), 38 kişi Evre B (% 43), 31 kişi Evre C (% 36) bulunmuştur (M.Koruk, 2000).

Van ve çevresinde yapılan çalışmalarda HBV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığında temel etyolojik faktör olarak bulunmuştur. Prevalansı karaciğer sirozunda %54-79 olarak saptanmıştır (Turkdogan MK, III. National Congress of Hepatology) (Tuncer I, IV National Congress of Hepatology). 2010 yılında Van yöresinde yapılan çalışmada kronik Hepatit B hastalarında Delta virüs enfeksiyonu oranı, Batı Anadolu bölgesine göre oldukça yüksek olduğu saptanmıştı. Hepatit Delta virüs enfeksiyonu 47 HBeAg negatif kronik hepatit B hastasının %36'sında (17 hasta) saptanmıştır (A.C. Dülger 2010). Bu bölgede yapılan başka bir çalışmada HBV ve HDV

enfeksiyonlarında aile içi bulaşma oranı Doğu ve güneydoğu Anadolu Bölgesinde %25 olarak bildirilmiştir (Degertekin H. 2001).

Çalışmamızda hastalarımızda en sık karaciğer sirozu nedeni, Van yöresi için viral nedenler %72,87 ilk sırada idi. Genel olarak bakıldığında en sık neden bölgemiz için HDV (%35.59) iken, ikinci sırada HBV (%28.81), üçüncü sırada HCV (%6.78) idi. CPT dağılımına göre 11 hasta Child A (%19.6), 20 hasta Child B (%35.7), 25 hasta Child C (%44.6) idi. Hastalarımız genellikle Child B ve Child C, orta ve ileri evre karaciğer sirozu hastaları idi. Hastalarımızdaki HDV sıklığı bölgemizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumluydu. HDV sıklığındaki artış, HDV ye bağlı gelişen siroz sıklığında da artışa neden olmuştu. Yöremizdeki alkol tüketiminin az olmasından dolayı alkole bağlı karaciğer sirozu nadir görülmekte idi. Bu veriler ile uyumlu olarak çalışmamızda sirozlu hastalarımızın delta hepatit baskın olarak yüksek çıkması enfeksiyonun sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık aile yapısından kaynaklanan bir hastalık olduğu savını destekler niteliktedir.

Büyüme hormonu (GH), karaciğerde IGF-1 (somatomedin-C) sentezi ve salınmasını uyarmaktadır. Dolaşımda IGF-1 artışı hipofizden GH salınmasını inhibe etmektedir. Dolaşımdaki IGF-1'in % 10'dan daha az kısmı serbest olarak bulunmakta, % 80-90'ı IGFBP-3 ile taşınmaktadır (Botfield C, 1997). Karaciğer IGF sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Karaciğer IGF-1 ve IGFBP-3'ün en önemli kaynağıdır. Yapılan çalışmalarda IGF homeostazının kronik karaciğer hastalığında bozulduğu bulunmuştur. Ancak IGF-1 ve IGFBP-3'ün kronik karaciğer hastalığı patogenezindeki rolü henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır (Novosyadlyy R, 2005). Benzer bir çalışmada da serum IGF-1 düzeyinin siroz hastalarında düşük olduğunu ve bunun sebebinin hepatosit hücre zarında GH reseptör kaybına bağlı olarak GH direnci sonucu meydana geldiğini ileri süren çalışmalar vardır (Donaghy A, 2002). Başka bir çalışmada, siroza bağlı hasar sonucu hepatositlerin ve hepatosit hücre zarında GH reseptörlerinin azaldığı ve bunun serum IGF-1 düzeyini düşüğünü saptamıştır (Conchillo M, 2007).

Dışarıdan GH verilmesinin Child-Pugh skoru yüksek hastalarda serum IGF-1 düzeyini arttırmadığını, karaciğer sirozlu hastalarda GH ile IGFBP-3'ün serumda arttığını göstermişlerdir. Bu farklılığı, IGFBP-3 sentezinin hepatosit dışındaki hücrelerden sentezlenmesine bağlamaktadırlar (Assy N, 1997). Karaciğer sirozunda

fibröz ile karaciğerde IGF-1 ve hepatosit yüzeyinde IGF-1R ekspresyonunun arttığını saptanmış ve bu artışın, IGF-1'in hepatosit çoğalması ve rejenerasyonunu uyarması, antifibrinojenik etkilerinin olmasını göz önüne alarak kompensatuvar bir mekanizma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu artışın serumda gözlenmemesini IGF-1'in karaciğer hasarında otokrin etkili olabileceğine bağlamaktadırlar (Wang XZ, 2003). Karaciğer sirozlu hastalarda büyüme hormonu klerensinde azalma nedeniyle büyüme hormonunda artma, serum büyüme hormonu bağlayıcı protein ve insülin benzeri büyüme faktöründe azalma tespit edilmiştir. (Y. Baruch, 1998). Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin siroz hastalarında düştüğünü ve bu azalmanın Child skorunun yükselmesiyle korele olduğunu gösterilmiştir (Wu YL, 2004).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, karaciğer sirozlu 42 hastada IGF-1 ve İGF-BP3 düzeyleri sirotik grupta kontrol grubuna göre belirgin düşük saptanmış ve İGF-1 ve İGF-BP3 teki azalma ile karaciğer disfonksiyonun derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Sirotik grupta İGF-1, serum albumini ile pozitif, serum kreatinini, serum sodyumu ve dalak boyutuyla negatif ilişki saptanmış ve İGF-BP3 ise sadece serum albumini ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Çolakoğlu Ö. 2007).

Bizim çalışmamızda, non-alkolik karaciğer sirozlu hastalarda, Child puanına göre GH, Somatomedin-C (İGF-1) incelendi ve Bazal GH, CTP puanı ile pozitif korele idi. Karaciğer sirozu ağırlaştıkça GH düzeyinde artış vardı. ($p<0,001$ $r:0.464$). IGF-1 ise Child puanı artıkça İGF-1 düzeyinde belirgin bir düşüş vardı ($p:0.002$ $r:-0.589$). Karaciğer sirozu Child evreleri karşılaştırıldığında, GH da Child A ve Child C arasında anlamlı artış bulundu ($p:0.016$). Child B ve Child C arasında anlamlı artış bulundu ($p<0,001$) (Şekil 6B) IGF-1 de ise Child A ve Child B arasında anlamlı fark vardı. ($p: 0.02$). Child A ve Child C arasında anlamlı fark vardı ($p: 0.002$) (Şekil 6C).

Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda karaciğerde sentezlenen IGF-1 düzeyindeki düşüşe bağlı GH düzeyinde artış olması benzer çalışmaları destekliyordu. Child evresi artıkça GH düzeyinde artış IGF-1 düzeyinde belirgin bir düşüş gözlemlendi ve benzer çalışmalarla bulgularımızı destekliyordu.

Başka bir çalışmada, 28 kronik HBV hastası (=hepatit gurubu), 27 hepatik ensefalopati öyküsü olmayan karaciğer sirozu hastası (=siroz gurubu), 24 sirotik ensefalopati öyküsü olan karaciğer sirozu hastası (=ensefalopati gurubu) olmak üzere,

toplam 79 kronik hepatit B hastası üzerinde yapılan çalışmada, serum albümin düzeyi, total lenfosit sayımı, IGF-1 ve büyüme hormonu, ensefalopati grubunda diğer gruplardan anlamlı ölçüde daha düşük idi. Serum albümin ve IGF-1 düzeyi siroz grubuna göre, ensefalopati grubunda daha düşük, fakat büyüme hormonu siroz grubu ve ensefalopati grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Chung JS, 2008).

Siroz hastalarında serum IGF-1 düzeyinin albümin düzeyi ile pozitif ve Child skoruyla negatif yönde ilişkili olduğunu bulunmuştur ayrıca bu çalışmada, siroz hastalarında serum IGF-1 düzeyinin albümin düzeyi ile pozitif ve Child skoruyla negatif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Caregaro L, 1998). Karaciğer sirozu olan hastalarda serum IGFBP-3 düzeyinin azaldığını ve bunun serum albümini ile pozitif, bilirübin düzeyi ve protrombin zamanı ile negatif yönde ilişkili olduğunu bulunmuştur (Sidlova K, 2002).

Bizim çalışmamızda İGF-1 düzeyi ile albümin pozitif korele ($p:0.015$ $r:0.490$) ve GH ile albümin negatif korele idi ($P:0.046$ $r:-0.273$). Siroz hastalarımız, ensefalopati ağırlığına göre üç guruba ayrıldı ve İGF-1 arasında anlamlı ilişki yoktu. GH ile ensefalopati arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 9). Chung ve arkadaşlarının büyüme hormonu siroz grubu ve ensefalopati grup arasında anlamlı farklılık yoktu bizim çalışmamızda GH ile ensefalopati arasında anlamlı farklılık bulundu.

Child evresi yüksek olan hastaların çoğunda protein alımı kısıtlanmıştır. Bu nedenle, protein-kalori malnütrisyonu daha şiddetli olur ve enfeksiyon ve kötü prognoz gibi daha ciddi sorunlara yol açabilir. Karaciğer sirozu hastalarda albümin alımı ve yapımı kısıtlanmıştır bu sebeplerden dolayı serum albümin ve İGF-1 düzeyi düşüklüğü ile sonuçlanmış ve GH yüksekliğine neden olarak ensefalopati yanı sıra karaciğer hastalığının ağırlığını da artırdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalarımız assit yok, hafif ve çok olmak üzere üç guruba ayrıldı. Assit grupları arasında GH ve İGF-1 anlamlı farklılık bulundu (Tablo 9). Assit arttıkça GH artıyor IGF-1 azalıyordu.

Siroz hastalarında serum IGF-1 düzeyinin albümin düzeyi ile pozitif ve Child skoruyla negatif yönde ilişkili olduğunu bulmuştur (Caregaro L, 1998). Bizim çalışmamız da IGF-1 ile albümin pozitif, GH ile negatif korelasyon vardı. Coregaro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekliyordu. Albumin ve IGF-1 karaciğerde yapılması sebebiyle, Child puanı arttıkça bunların yapımının azalması ve sonucunda GH ve assit artması gelişebilir. GH artışının assit oluşumuna doğrudan katkısının

varlığı ile ilgili yeterli çalışmaya rastlanılmadı. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

GH' nun asit miktarına artışı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, kronik karaciğer hastalarına GH direncini kırmak için rhGH tedavisi verilmiş ve plesebo gurubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada kronik karaciğer hastalarına rekombinant GH ile tedavi edilmeye çalışılmış rhGH verilen hastalar ile plasebo arasında karşılaştırıldığında hastalarda fazla serum IGF-I artış, IGF bağlayıcı protein-3 ve asit labil subunitte artış ile sonuçlanmıştır. Ayrıca hastalarda total vücut potasyumu, vücut ağırlığı ve toplam vücut suyu artmıştır. metabolizma hızı ve lipid oksidasyon artmıştır. Metabolik değişiklikler dahil glukoz , insülin, C-peptit ve serbest yağ asitlerinde artış saptanmıştır. Klinik yan etkiler ödem ve asitte kötüleşme ile sonuçlanmıştır. Hepatosellüler fonksiyon ise değişmemiştir. Kronik karaciğer hastalarında bu nedenle , rhGH tedavisi sonuçları : 1) hepatik GH direnci 2) tüm vücut protein katabolizması gelişmiş 3) artmış lipoliz ve yağ oksidasyonunu 4) artmış insülin direnci 5) güçlü antinatriuretik etkileri olması sebebiyle tedavide tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir (Wallace JD. 2008). Diğer bir çalışmada ise, karaciğer sirozlu hastalarda İGF-1 in renal fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmış, siroz hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında, siroz hastalarında IGF-1 ve IGF-BP3 düşük, IGF-BP1, insulin ve GH değerleri yüksek bulunmuştur. IGF-1 x IGF-BP1/IGF-BP3 indeksi (IGF-1-IGF-BP indeksi, hedef hücrelere IGF-1 erişilebilirliği) asitli hastalarda yüksek , IGF-1 direkt olarak böbrek kan akımını ($p<0.05$) korele, IGF-BP3 ($p<0.001$) ve Pugh skoru ($p<0.02$) ile negatif korele bulunmuştur. Negatif bir korelasyon, IGF-1-IGF-BP indeksi ile fraksiyone sodyum atılımı ($P <0.01$) ve IGF-BP1 ile idrar sodyum atılımı ($P <0.02$) arasında bulunmuştur. Bulgular IGF-1/IGF-BP eksenindeki bozukluk renal vazodilatasyon ve sirozlu hastalarda renal sodyum retansiyonu derecesi ile ilişkili bulunmuştur (F. Rodriguez CM 2001).

Deneyssel bir çalışmada sirozlu sıçanlarda rekombinant IGF-1 replasman tedavisi sonrası sirozun komplikasyonlarından olan insülin direnci malnütrisyon osteopeni hipogonadizm barsak bozuklukları İGF-1 eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve replasman sonrası karaciğer potal hipertansiyon sonucu oluşan hepatosellüler fonksiyonlarında düzelme, kas kütlesi ve kemik kütlesinde artış, gonadal

fonksiyonda düzelme, malabsorbsiyonda iyileşme intestinal bariyerdeki hasarda iyileşme ve serum albümin düzeyinde artış gözlenmiştir (Conchillo M, 2007).

Sirozlu hastalarımızın istatistiksel incelemesinde GH 5 ng/ml üzerinde ve altında olmak üzere iki guruba ayrıldı ve amonyak ensefalopati ACTH, CPT puanı ve evresi ile pozitif, albümin ile negatif korelasyon saptanmıştır (sırası ile p:0,040, p:0,009, p:0,028, p<0,001, p:0,007, p:0,02). Çalışmamızda ayrıca ensefalopati ile amonyak ve bazal GH pozitif korelasyon saptandı (p:0,004, p:0,005). Bu sonuçlarımıza göre GH ile ensefalopati arasında korelasyonun olması, GH seviyesinin ensefalopatiye direk ilişkisi olabileceği sonucuna erişilmiştir ancak bu tezimizi desteklemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Karaciğer sirozlu hastalarımızda GH / IGF-1 oranı incelendi. Bu oran ile yaş negatif, CTP puanı ile pozitif korelasyon saptandı (sırası ile p:0,013, p:0,004). Ensefaopati grupları arasında bu oran anlamlı bulundu (Tablo 9). Özellikle siroz hastalardaki bu oranın ensefalopati ile anlamlı olması dikkat çekici idi. Child grupları arasında bu indeks karşılaştırıldığında Child A ile Child B arasında anlamlı bir artış vardı.(p:0,039) (Şekil 6D). GH / IGF-1 oranı literatürde yeni tanımladığımız bir parametre idi ve bu oran ensefalopati hastaların değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Bu korelasyon GH-İGF sistemimin ensefalopatiye direk etkisini destekleyebilecek bir veri olarak görünmekteydi.

Asit grupları, kortizol, GH, DHEAS, IGF-1 ile anlamlı bulundu (Tablo 9). Assit gruplarının, albümin ile negatif korelasyonu literatür ile uyumlu idi (p:0.002). Normal karaciğerde, albümin düşüklüğü IGF-1 artışına neden olur ancak karaciğer sirozlu hastalarda IGF-1 yapılamadığı için GH artışına neden olmakta gibi görünmektedir. Çalışmamızda da albümin ile GH hormon negatif korelasyon, albumin ile DHEA-S arasında pozitif korelasyonu vardı (p:0.046, p:0.039).

Bu çalışmalar ve elde ettiğimiz bulgulara göre assit miktarı ile IGF-1 ve GH arasında indirek bir ilişki olabileceği sonucuna varılabilir ancak GH nun direk assit düzeyine etkisini desteklemek için daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç vardır. IGF-1 replasman tedavisi siroz komplikasyonlarını azaltmak için yararı olabileceği düşüncesindeyiz.

Hastalarımızı GH 5ng/dl altında ve üstünde olarak iki guruba ayırdığımızda, GH'nu 5 ng/dl üzerinde olanlarda GH düzeyi ile ACTH pozitif korele idi (p:0.028).

Siroz ağırlaştıkça ACTH artışı olmakta, kortizol yanıtının korunmasına yardımcı olmakta ancak yaşla azalan DHEAS düzeyinin buna cevap veremediğini düşünmekteyiz.

Hipofizden, ACTH salgılanması bazı stres faktörleri tarafından stimüle edilir, buna karşılık glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. ACTH adrenal korteksin fonksiyonunu düzenler. İnsanlardaki başlıca glukokortikoid kortizoldür ve sentezi ACTH tarafından stimüle edilir. Başlıca mineralokortikoid ise aldosterondur ve esas olarak anjiyotensin ve potasyum tarafından kontrol edilir. ACTH'nın aldosteron sentezi üzerine etkisi azdır. Adrenal androjenler ise büyük ölçüde ACTH'nın kontrolü altındadır. Kantitatif olarak, dehidroepiandrosteron (DHEA), ve DHEA-S, surrealden salgılanan major androjenlerdir Böbreküstü bezinden salgılanan kortizol ve seks steroidleri, kanda, karaciğerde sentez edilen proteinlere bağlı olarak dolaşmaktadır. Her ne kadar aldosteron dolaşımında, diğer steroid hormonlardan farklı olarak, proteinlere bağlanmadan, serbest olarak bulunmakta ise de, karaciğer tüm bu steroid yapısındaki hormonların, keton gruplarını ve doymamış halkalarını indirgendiği ve daha sonra da konjugasyon ile daha suda çözünür hale getirilip vücuttan atılan majör metabolizma yeridir (Meikle AW. 1989). Dolayısı ile karaciğer yetersizliğinde, steroid hormon sendromları söz konusu olabilir. Karaciğer hastalığı ile böbreküstü bezinin fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma olmasına karşılık, bunların çoğu alkolik hastalarda yapılmıştır (Smals AG, 1977 / Smals AG 1976b / CF. Van Thiel DH. 1982).

Bir çalışmada alkolün, karaciğer hastalığı yapmaksızın, direk etki ile sürrenal disfonksiyonu yapabileceğini, “pseudocushing” sendromuna yolaçabileceğini gösterilmiştir (Smals AG, 1977). Alkol, doza bağımlı olarak testosteron salınımını azaltmakta (Boyden TW. Endocr rev 1983) ve spermatogenezi inhibe etmektedir (Van Thiel DH. 1975). Kadınlarda östradiol yapımını ve ovum gelişimini engellemektedir (Van Thiel DH. 1978).

Çalışmamızda alkolün bu etkilerinden dolayı, alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlu hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda non alkolik siroz hastalarını CTP puanlamasına göre Child A, Child B, Child C olarak 3 guruba ayırdık ve hastaların bazal ACTH, kortizol, DHEA-S, progesteron, GH, IGF-1 düzeylerine baktıktan sonra

standart 250 mikrogram intramusküler Synacten testi yapıldı ve sonrasında 1. saatte ve 2. saatte kortizol, progesteron DHEA-S, GH ve IGF-1 seviyeleri incelendi.

Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada, alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlu toplam 40 hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastalar Child-Turcott sınıflamasına göre evrelendirilmiş, bazal ACTH, kortizol, aldosteron, DHEA-S düzeylerinin yanı sıra 1 mg PO deksametazon verilerek supresyon, ayrıca 1 mg IM Synacten IM uygulanarak 1,3 ve 6. saatlerde kortizol yanıtı araştırılmıştı. Bu çalışma sonucunda hastalar Child grupları arasında bazal ACTH, kortizol, düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, DHEA-S düzeyleri arasında, Child A ile B ve C anlamlı bulunmuş idi (F.Beşışık 1996).

Bizim çalışmamızda Bazal ACTH düzeyi Child A ve Child B arasında anlamlı fark bulundu ($p:0.032$) (Şekil 6). Bazal kortizol düzeyleri arasında Child A ve Child B arasında anlamlı fark vardı($p:0.024$) (Şekil 6A). Bazal DHEAS düzeyleri arasında Child A ve Child B arasında ve Child A ve Child C arasında ise anlamlı fark vardı (sırası ile $p:0.016$ $p:0.046$) (Şekil 6H). Bazal progesteron düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu. (Şekil 6J)

F. Beşışık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastalar 1mg Synacten testine yanıtı bulunmuştu. Bizim yaptığımız çalışmada ise Child sınıfları arasında 250 mcgr Synacten testine kortizol yanıtı vardı ve sonuçlarımız benzerdi. Karaciğer hastalığına bağlı olarak kortizolun metabolik klirensi azalmaktadır (Meikle AW. Endocrinology). Başka bir çalışmada yaptıkları çalışmada, kronik karaciğer hastalığında transkortin yapımının azaldığını, böylece dolaşımda serbest-aktif kortizol fraksiyonunun arttığını göstermişlerdir (Kley HK. 1978). Kanda serbest kortizol fraksiyonunun artmış olmasına rağmen kortizol sekresyonunun devam etmesi, uygunsuz hipofiz sekresyonunu veya surrenallerin ACTH' a artmış duyarlılığını işaret ettiği öne sürülmüştür (Mc Cann VJ. 1975).

Sirotik hastalarda araya giren enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonlardan dolayı, surrenallerden normal kortizol sekresyonu özellikle önem kazanmaktadır. Araştırmamızda, tüm hastalarda synacten testine kortizol cevabı vardı. Dolayısı ile terminal dönemdeki Child C hastalarında bile glukokortikoid sekresyon fonksiyonu korunduğu saptandı. Kantitatif olarak, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sulfatı, surrenalden salgılanan major androjenlerdir. Çalışmamızda, karaciğer hastalığının

ağırlığına paralel olarak, DHEA sülfat düzeylerinde azalma olmasına rağmen Child grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Adrenal androjenlerin salınımı ACTH tarafından uyarılmaktadır ve DHEAS yaşla beraber düzeyinde azalma olmaktadır. Karaciğer hastalığında serbest kortizol fraksiyonunda artış, ACTH daki baskılanmaya neden olsa da bizim çalışmamızda ACTH düzeyinde hafif bir artış saptandı. Bu artış kortizol yanıtının korunmasında ve DHEAS düşüklüğüne karşı androjen seviyesinin korunmasında etkili olmak için artmış gibi görünmektedir. Ancak hastalarımızın çoğunluğu yaşlı olması sebebiyle DHEAS yanıtı yetersiz olmaktadır.

Progesteron steroid sentez yolağında ara ürünlerden biridir. 11 hidroksilaz ve 21 hidroksilaz yolağı ile mineralokortikoidlerin öncüllüğünü yaparken, 17-hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri ile androstenedionun öncüllüğünü de yapar. Çalışmamızda DHEAS bazal düzeylerinin düşük olması ve synactene cevapsızlık, 17-hidroksilaz ve 17 liyaz aktivitelerindeki düşüşe bağlı olabilir. Bu aktivitelerin düşüşü, sürrenal steroid sentezini glukokortikoid ve daha da belirgin olmak üzere mineralokortikoid yolağına kaydırabilir. Child B hastalarında, artmış bazal ACTH ve progesteron ile azalmış kortizol değerleri, bu evrede artmış mineralokortikoid sentezinin bulguları olabilir. Ancak çalışmamızda aldosteron ve mineralokortikoid öncülleri ölçülmediği için bu konnuda net bir sonuca varmak mümkün değildir.

Çalışmamızda yaş arttıkça DHEA-S düzeyi düşmekte idi. (p:0.014 r:0.-325) Bu bulgu literatürdeki bulgular ile benzer idi. Alkol dışı sebeplere bağlı sirozlu hastalarda kortizol ve DHEAS sekresyonunun korunduğu, düşük DHEA-S değerlerinin yaşla azalmasına rağmen karaciğer sirozlu hastalarda hipogonadizme katkıda bulunabileceği, sonucuna varıldı.

Tüm karaciğer hastalıklarında çeşitli düzeylerde hemostatik bozukluklar ve bunların sonucunda tromboz, peteşi, ekimoz, epistaksis, karaciğer biyopsi sonrası kanamalar, varis kanamaları ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) görülebilmektedir. Genel olarak karaciğer hastalıklarının yaklaşık % 75'inde hemostatik problemlere rastlanmaktadır. Bu durum genellikle pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına, disfibrinojenemiye, trombositopeni, trombositopatiye ve DIK'na bağlıdır. Sirotik hastalarda kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesi için klinik ve laboratuvar testlerini içeren pek çok skorlama metodları incelenmiştir. Karaciğer yetmezliğinin, karaciğer hasarını çok hassas olarak gösteren laboratuvar parametrelere dayalı olarak skorlanması,

hastalığın seyir, takip ve tedavisinde önemli gözükmektedir. Bu laboratuvar parametreleri içinde hematolojik testler oldukça önemli bir yere ve değere sahiptir. Karaciğer hastalıklarında karaciğer hücre fonksiyon yetmezliği sonucu birçok laboratuvar bozukluğun geliştiği ve özellikle hemostatik anormalitelerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Genel olarak karaciğer hastalığının derecesi arttıkça laboratuvar ve hemostatik anormaliteler de ağırlaşmaktadır (K.Yalçın 2009).

Protrombin zamanı karaciğer yetmezliğinin şiddetini gösteren değerli ve evrensel bir indikatördür (Caraceni P, 1995). Koagülasyon faktörleri özellikle plazma fibrinojen düzeyi karaciğer fonksiyonlarını yansıtmaktadır. Fakat plazma fibrinojen düzeyindeki belirgin azalma ancak son dönem karaciğer yetmezliğinde olmaktadır. Bu yüzden sirozun erken dönemlerinde sınırlı bir prediktif değere sahiptir (Manzano ML, 2000). Plazma albumin konsantrasyonu Child skorunun önemli bir kriteridir ve karaciğer sirozu olan hastaları takibinde bilinen önemli bir parametredir (Turcotte JG, 1973). Bu yüzden sirozlu hastalarda albumin sentezi ile fibrinojen sentezi karşılaştırıldığında, albumin sentezinin Child skoru ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği ancak fibrinojen sentezinde ise korelasyon saptanmamıştır (Ballmer PE, 1996). Fibrinojen fonksiyon bozuklukları siroz, kronik aktif karaciğer hastalığı ve hepatik yetmezliği olan hastalarda % 80-90 oranında görülmektedir. Bunun yanında fibrinojen konsantrasyonları düşük, normal ve yüksek olabilirken fibrin yıkım ürünleri sıklıkla artmıştır (Carr JM. 1989).

Yaptığımız çalışmada ise CTP puanı arttıkça fibrinogen miktarında azalma saptandı ($p:0.035$). CTP puanı arttıkça D-dimer seviyesinde artma vardı ($p:0.004$). Child grupları arasında fibrinojen düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$) (Şekil 6E). D-dimer ve Child grupları arasında Child arttıkça artan D-dimer seviyeleri Child A ile Child B arasında ve Child B ve Child C arasında anlamlı bir artış saptandı (sırası ile $p<0,001$ $p:0.024$) (Şekil 6F). Karaciğer sirozu ağırlaştıkça fibrinojen arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen, D-dimer miktarında anlamlı bir artış vardı. Bu bulgular Carr JM arkadaşları, Manzano ML arkadaşları ve Balmer PE arkadaşlarının yaptığı çalışmaları destekliyordu. Bu tablo sirozlu hastalardaki fibrinogen yıkım ürünü olan D-dimer düzeyinin artmasına rağmen fibrinogen düzeyinin son evredeki hastalarda bile korunmaya çalışıldığı idi. Çalışmamızdaki bu sonuçlar daha önceki çalışmaları destekliyordu (Ballmer PE, 1996).

Çalışmamızda D-dimer / fibrinogen oranını hesapladık. Bu oranın artmasının artan D-dimer yıkımına karşı yetersiz fibrinojen üretimini gösteren bir dekompanasyon parametresi olabileceğini düşündük. D-dimer / fibrinogen oranı, CPT puanı ile anlamlı bulundu (sırası ile $p < 0,001$ $p:0.006$). D-Dimer / fibrinogen oranı ayrıca GH / IGF-1 oranı, INR, assit grupları, ensefalopati grupları, total bilirübin, GH ile pozitif korelasyon saptandı.(sırası ile $p < 0.001$, $p:0.003$, $p:0.007$, $p:0.017$, $p:0.01$, $p:0.017$) Bu oran, Child A,B,C grupları arasında istatistiksel olarak anlam olup olmadığına bakıldı ve Child A ile Child B arasında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p:0.031$). Karaciğer sirozu ağırlaştıkça bu oran artmakta idi. Bu oranının CPT evrelemede kullanılan INR, assit miktarı, ensefalopati şiddeti, total bilirübin ile korele olması bu oranın, kronik karaciğer hastalığının evrelemede çok önemli parametre olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bu oranın karaciğer sirozunun ağırlığı ile korele olması bu oranın karaciğer hasarının iyi bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer sirozunda hastalığın şiddeti ile paralel şekilde GH nun artması ve IGF-1 in azalması beklenen bir bulgudur. D-dimer / fibrinogen oranının GH ve GH / IGF-1 oranı ile pozitif korelasyon saptanması karaciğer hasarını gösteren bir parametre olarak kullanılabileceği göstermektedir. Literatürde karaciğer sirozunda D-Dimer / fibrinogen oranı ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu oranla ilgili yapılan pulmoner emboli vakaları arasında anlamlı korelasyon olmasına rağmen karaciğer sirozunda böyle bir çalışma yoktu. Siroz hastalarında fibrinogen düzeyinden ziyade karaciğer hasarını göstermede D-dimer ve d-dimer / fibrinogen oranının daha güvenli parametre olabileceği kanaatindeyiz.

Bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalar ile hepatoselüler karsinomlu hastaların, D-dimer düzeyleri karşılaştırılmış D-dimer ile assit ve HCC arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Asitli hastalarda D-dimer yüksek bulunmuş, D-dimer yüksek ancak asiti olmayan hastalarda ise HCC oranı yüksek bulunmuştur (A. Spadaro, 2008).

İleri karaciğer hastalıklarında asit torasik duktus yoluyla doğal bir periton şanti ile sistemik dolaşıma katılarak fibrinolitik sisteme katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. “İleri karaciğer hastalarında hiperfibrinolisis için muhtemel bir kaynak olarak asit sıvısı” adlı yapılan çalışmada, sirotik asitli hastalarda, assitte fibrinolitik aktivite artışı saptanmıştı. Bu hastaların %93 ünde, plazma D-dimer olarak yüksek bulunmuş ve ortalama plazma plazminojen de düşük saptanmıştır. Assiti olmayan sirotik hastaların,

sadece % 33ünde plazma D-dimer seviyesinde artış vardı. Assit sıvısının fibrinolitik aktiviteye sahip olduğu bulundu. (S. Agarwal 2000). Bizim çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda assit ile D-dimer korelasyonu saptanmıştır (p:0.009). Bu bulgu yapılan çalışmalar ile uyumlu idi. Karaciğer sirozlu hastalarda D-dimer düzeyi dekompanseasyonun bir bulgusu gibi görünüyordu. Asitli olan siroz hastalarında assit takibinde veya asiti olmayan karaciğer sirozlu hastalarda HCC markerı olarak kullanılabilir. Ayrıca asitin miktarının azaltılması, asitin fibrinolitik etkisi azaltarak koagülopatiyeye bağlı kanama komplikasyonlarını azaltabilir.

Çalışmamızda non alkolik sirozlu hastalarda D-dimer ile total bilirubin , D-dimer ile amonyak arasında pozitif anlamlı korelasyon vardı.(sırası ile $p<0,001$, $p:0.049$). Bir çalışmada bilirubin konsantrasyonu gibi birçok biyokimyasal parametre ile birlikte hastalığın derecesi ile ilişkilidir (Moller S, 1993). Çalışmamızda da hastalığın ağırlığı ile korelasyon saptandı benzer çalışmalar ile uyumlu idi.

6. ÖZET-SONUÇ

Non-alkolik karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen 20' si kadın, 39' u erkek toplam 59 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması kadın $48.2 \pm 15,3$, erkek $52.2 \pm 15,5$ idi. Hastalarımızda en sık karaciğer sirozu nedeni, Van yöresi için viral nedenler %72,87 ile ilk sırada idi. Genel olarak bakıldığında en sık neden bölgemiz için HDV (%35.59) iken, ikinci sırada HBV (%28.81), üçüncü sırada HCV (%6.78) idi.

Çalışmamızda karaciğer sirozu ağırlaştıkça, GH düzeyinde artış ve İGF-1 düzeyinde düşüş saptandı. İGF-1 düzeyi ile albümin pozitif, GH ile albümin arasında negatif korelasyon vardı. GH ile ensefalopati arasında anlamlı pozitif bir korelasyon vardı. GH ile ensefalopati ve Child grupları arasında pozitif korelasyon vardı. Çalışmamızda assit ağırlığı ile GH pozitif , İGF-1 ile negatif korelasyon saptandı. Ayrıca assit miktarı ile albümin arasında negatif korelasyon mevcuttu. Karaciğer sirozlu hastalarımızda GH / IGF-1 oranı, yaş ile negatif, ensefalopati şiddeti ve CTP puanı ile pozitif korelasyon vardı. Özellikle hastalardaki bu oranın ensefalopati ile anlamlı pozitif korelasyonu dikkat çekici idi. Asit miktarı ile kortizol, GH pozitif korele, DHEAS ve IGF-1 ile negatif korele idi.. Hastalarımızı GH 5ng/dl altında ve üstünde olmak üzere iki guruba ayırdığımızda, GH düzeyi ile ACTH arasında pozitif korelasyon saptandı. Siroz ağırlaştıkça, GH ve ACTH artışı olmakta bu artış da kortizol yanıtının korunmasında etkili olmaktadır. Bu çalışmada, elde ettiğimiz bulgulara göre assit miktarı ile İGF-1 ve GH arasında indirek bir ilişki olabileceği sonucuna varılabilir ancak GH'nun doğrudan ensefalopati ve assit ağırlığına etkisini desteklemek için daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Hormonal dengede İGF-1 ve GH arasındaki değişiklikler göz önüne alındığında hastalarda GH direncinden ziyade İGF-1 sentezindeki azalmaya bağlı arttığını düşüncesindeyiz ve beklide siroz hastalarında komplikasyonları azaltmada ve albümin sentezinde ve barsaklardan emiliminde İGF-1 verilmesinin daha yararlı olabileceği düşüncesindeyiz

Karaciğer sirozlu hastalarımızda GH / IGF-1 oranı yapıldı parametreler arasındaki korelasyonu incelendi. Yaş ile negatif korele, ensefalopati şiddeti ve CTP puanı ile pozitif korelasyon vardı. Özellikle hastalardaki bu oranın ensefalopati ile anlamlı pozitif korelasyonu dikkat çekici idi. GH / IGF-1 oranı literatürde yeni tanımladığımız bir parametre idi ve bu oran ensefalopatili hastaların

değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Bu korelasyon GH-İGF sistemimin ensefalopatiye direk etkisini destekleyebilecek bir veri olarak görünmekte idi.

Non alkolik sirozlu hastalarda Child sınıfları arasında 250 mcgr synacten testine kortizol yanıtı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Araştırmamızda, tüm hastalar synacten testine yanıtı bulunmuştur. Dolayısı ile terminal dönemdeki Child C hastalarında bile glukokortikoid sekresyon fonksiyonu korunmaktadır.

Yaptığımız çalışmada Child grupları arasında fibrinojen düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. CTP evresi ile D-dimer seviyeleri arasında anlamlı bir artış vardı. Karaciğer sirozu ağırlaştıkça fibrinojen arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen, D-dimer miktarında anlamlı bir artış vardı.

D-dimer / fibrinogen oranı hesaplandı ve D-dimer /fibrinogen oranı CPT puanı ile anlamlı bulundu. D-Dimer / fibrinogen oranı ayrıca GH/IGF-1 oranı, INR, ensefalopati şiddeti, total bilirübin, GH ile korele idi. Bu oran karaciğer sirozu ağırlaştıkça artmakta idi. Bu oranının CTP evrelemesinde kullanılan INR asit miktarı, ensefalopati şiddeti, total bilirübin ile korele olması bu oranın CTP evrelemesinde çok önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda asit ile D-dimer korelasyonu saptanmıştır. Karaciğer sirozlu hastalarda D-Dimer düzeyi dekompanasyonun bir bulgusu gibi görünüyordu. Asitli olan siroz hastalarında asit takibinde veya asiti olmayan karaciğer sirozunda HCC markerı olarak kullanılabilir. Ayrıca asitsin miktarının azaltılması asitin fibrinolitik etkisi azaltarak koagülopatiye bağlı kanama komplikasyonlarını azaltabilir. Siroz hastalarındaki hematolojik değişikliklerden en önemlisi fibrinojen sentezinin siroz hastalarının son evresine kadar korunma çalışılması fibrinojen yıkımında muhtemel asitsin fibrinolitik özelliğinde dolayı yıkımının artması idi. Hastalarda DiC tablosu gibi görünsede gerçek bir DiC tablosu olmadığı idi. D-dimer hastaların kompanze dekompanze ayrımı ve asit tedavisine yanıtı değerlendirmede önemli bir parametre olabileceği düşüncesindeyiz.

Siroz hastalarının değerlendirilmesinde yeni parametre olarak öne sürdüğümüz D-dimer/ fibrinojen oranının ve GH/ İGF-1 oranının hastaları değerlendirmede daha etkin olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızı desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. GH/IGF-1 oranı literatürde yeni tanımladığımız bir parametre idi ve bu

indeks ensefalopatili hastaların değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kullanılabilir. Bu korelasyon GH-İGF sistemimin ensefalopatiye direk etkisini destekleyebilecek bir veri olarak görünmekte idi.

Sonuç olarak, non alkolik sirozlu hastalarda hormonal ve hematolojik değişiklikler karaciğer hasarı ile anlamlı olarak değişmektedir ve fizyolojik denge karaciğer sirozunun son evresine kadar korunmaktadır

7. SUMMARY

Totally 59 patients, whose 20 are women and 39 are men, followed with the diagnose of non-alcoholic liver cirrhosis were taken to the study. The mean age of women was 48.2 ± 15.3 , men was 52.2 ± 15.5 . For Van region, the most common cause of liver cirrhosis in our patients was viral causes with 72.87% in the first place. When looked up in general, while the most common cause for our region was HDV (35.59%), HBV was in the second place (28.81%), and HCV was in the third place (6.78%).

As the liver cirrhosis became severe in our study, an increase in GH level and a decrease in IGF-1 level were determined. Albumin with IGF-1 level was positive, and there was a negative correlation between GH and albumin. There was a significant positive correlation between GH and the encephalopathy. There was a positive correlation between Child groups, GH and encephalopathy. In our study, GH with the weight of ascites was positive, negative correlation with IGF-1 was determined. Furthermore, there was a negative correlation between the amount of ascites and albumin. In our patients with liver cirrhosis, the rate of GH / IGF-1 was negative with the age, and there was a positive correlation between the severity of encephalopathy and CTP score. The significant positive correlation of this rate especially in patients with encephalopathy was remarkable. The amount of acid and cortisol was GH positive correlated, but was negative correlated with DHEAS and IGF-1.

When we divided our patients into two groups as GH 5ng/dl below and above, a positive correlation was determined between ACTH and GH level. As the cirrhosis becomes sever, GH and ACTH have increased and this increase has been effective in the protection of the cortisol response. In this study, according to the findings we obtained, it may be concluded that there will be an indirect relationship between the amount of ascites and IGF-1 and GH, but in order to support GH's direct effect onto the encephalopathy and ascites interval, a larger study is needed. When the changes between IGF-1 and GH are taken into consideration in the hormonal balance, we have thought that the IGF-1 synthesis rather than the GH resistance has increased due to reduction and we are in opinion that giving IGF-1 may be more useful in reducing complications in patients with cirrhosis and in the albumin synthesis and in the intestinal absorption. In our patients with liver cirrhosis the rate of GH / IGF-1 was

done and the correlation among the parameters was analyzed. There was a negative correlation with the age, but there was a positive correlation with the severity of encephalopathy and CTP score.

Especially, the significant positive correlation of this rate with encephalopathy in patients was attractive. The rate of GH / IGF-1 was a parameter in the literature that we have just described and this rate can be used as an important parameter in the evaluation of patients with encephalopathy. This correlation has been seen as a data which could support the direct effect of GH-IGF system to the encephalopathy. There was not a significant difference in terms of cortisol response in patients with non-alcoholic cirrhosis among Child class in 250 mcgr Synacten test. In our research, all patients have been found responsive to the synacten test. That's why, the function of glucocorticoid secretion even in the patient of Child C in the terminal phase has been protected. There was no significant correlation between the fibrinogen level in the study we have carried out among the Child groups. There was a significant increase between the CTP stage and D-dimer levels. Although there was a significant relationship between the fibrinogen as the cirrhosis of the liver became severe, there was a significant increase in the amount of D-dimer. The rate of D-dimer / fibrinogen was performed and the rate of D-dimer / fibrinogen was found significant with the CPT score and stage. The rate of D-dimer / fibrinogen was also correlated with the rate of GH/IGF-1, INR, the amount of ascites, the severity of encephalopathy, total bilirubin, and GH. This rate was in the increase as the liver cirrhosis became severe. Being correlated with the severity of encephalopathy, total bilirubin, INR amount of ascites, used in the CTP staging of this rate has indicated that this rate will be able to be a very important parameter in the CTP staging. The correlation of ascites and D-dimer in patients with liver cirrhosis has been determined in our study. D-dimer level in patients with liver cirrhosis was being seen as a finding of decompensation. HCC can be used as a marker in the cirrhotic patients with ascites, in the follow-up of ascites or in the liver cirrhosis, which does not have the ascites. The reduction of the amount of ascites by reducing the effect of ascites fibrinolytic can also lower the bleeding complications which belongs to the coagulopathies. The most important of the hematologic changes in patients with cirrhosis was that the synthesis of fibrinogen in patients with cirrhosis was to be tried to be protected up to the last stage and was the increase of demolition in the fibrinogen demolition of the possible ascites due to its fibrinolytic property. There was no real DIC

table even if it was seen like the DIC table in patients. We are in the opinion that the D-dimer patients in the evaluation of the response against the distinction of compensated, decompensated, and ascite treatment may be an important parameter. We think that, in the evaluation of the patients with cirrhosis, the rate of the D-dimer / fibrinogen and the GH / IGF-1 that we suggested as a new parameter will be able to be more effective in the evaluation of the patients. More studies are needed in order to support our study. The rate of GH/IGF-1 was a new parameter that we described in the literature, and this index can be used as an important parameter in the evaluation of the patients with encephalopathy. This correlation has been seen as a data which will be able to support the direct effects of the system of GH-IGF to the encephalopathy. As a result, hormonal and hematological changes in the patients with non-alcoholic cirrhosis have significantly changed with the damage of the liver, and the physiological balance has been protected until the last stage of the liver cirrhosis.

8. KAYNAKLAR

- Adrenal ve Gonadal Hastalıklar çalışma gurubu HPA Kılavuzu 2007 © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2007
- Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MW. Ascites fl uid as a possible origin for hyperfi brinolysis in advanced liver disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3218-24
- Ahmet Cumhur Dülger¹, Ramazan Esen² Kronik delta hepatitli hastaların HBe antijen negatif kronik hepatit B hastaları ile karşılaştırılması Tıp Araştırmaları Dergisi: 2010 : 8 (1) :15 - 17
- Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Malin-ero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. JHepatol 2005;43:990-6
- Aldo Spadaro, Vincenza Tortorella, Carmela Morace, Agostino Fortiguerra, Paola Composto, Caterina Bonfiglio, Angela Alibrandi, Carmelo Luigiano, Giuseppe De Caro, Antonino Ajello, Oscar Ferraù, Maria Antonietta Freni High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis World J Gastroenterol 2008 March 14; 14(10): 1549-1552 www.wjgnet.com World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327
- Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. Hepatology 1996; 23(2): 264 73.
- Arky RA. Hypoglycemia associated with liver disease and ethanol. Endocrinol 24:453-464.
- Arlt W. Management of the androgen-deficient woman. Growth Horm IGF Res 2003 Aug;13 Suppl A:S85-9.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23:164-176.
- Assy N, Hochberg Z, Amit T, Shen-Orr Z, Enat R, Baruch Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. J Hepatol 1997;27:796-802.
- Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Dulmanis A, Hudson B,O'Connor S, et al. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. Q J Med 1976;45(177):145-78.
- Ballmann M, Hartmann H, Deacon CF, et al. Hypersecretion of proinsulin does not explain the hyperinsulinemia of patients with liver cirrhosis.Clin Endocrinol (Oxf) 1986;25:351-8.

- Ballmer PE, Reichen J, McNurlan MA, Sterchi AB, Anderson SE, Garlick PJ. Albumin but not fi brinogen synthesis correlates with galactose elimination capacity in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatology* 1996; 24:53-9.
- Bannister P, Oakes J, Sheridan P, Losowsky MS. Sex hormone changes in chronic liver disease: a matched study of alcoholic versus nonalcoholic liver disease. *Q J Med* 1987;63(240):305-13.
- Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986 Dec;315(24):1519-24.
- Beishuzien A, Thijs LG, Hanen C, Vermez I. Macrophage migration inhibitory factor and hyphotalamopituitary-adrenal function during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2811-2816
- Biswas KD, Jain AK. Hepatorenal syndrome. *Trop Gastroenterol*. 2002; 23:113-116
- Botfield C, Ross RJM, Hinds CJ. The role of IGFs in catabolism. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1997;11:679-92
- Boyden TW, Pameter RW. Effects of ethanol on the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Endocr rev* 1983;4:389-95
- Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann Ge, Buchler M, Uhl W, Peter K. Low dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The phospholipase A2 study group. *Clin Invest* 1994;72:782-787.
- Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. *Radiology* 1997; 202:1-1699)
- Bruce A. Runyon Care of patients with ascites. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330:337.
- Burke CW, Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin is an oestrogen amplifier. *Nature* 1972;240(5375):38-40.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30:890-895
- Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345:163-69.
- Caregaro L, Alberino F, Angeli P, Gatta A. Insulin-like growth factor I (IGF-1) in liver cirrhosis: a marker of hepatocellular dysfunction. *J Hepatol* 1998;29:342.
- Caregaro L, Alberino F, Angeli P, Gatta A. Insulin-like growth factor I (IGF-1) in liver cirrhosis: a marker of hepatocellular dysfunction. *J Hepatol* 1998;29:342.)

- Carlstrom K, Karlsson R, Von Schoultz B. Diurnal rhythm and effects of oral contraceptives on serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) are related to alterations in serum albumin rather than to changes in adrenocortical steroid secretion. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(5):361-8
- Carr JM. Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 103-110
- Centers for Disease Control, and Prevention/National Center for Health Statistics. Monthly Vital Statistics Report 1997; 45: (Suppl 2)
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. Philadelphia, Pa: Saunders 1964; 50-58.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. Philadelphia, Pa: Saunders 1964; 50-58
- Cholongitas E, Senzolo M, Patch D. et al. Burroughs Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 24:453-464
- Chopra II, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983;98:946-53
- Chopra II, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Studies in 13 male patients. *Ann Intern Med* 1973;79(2):198-203.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362
- Chung JS, Kim JI, Cho SH, Park SH, Han JY, Kim JK, Lee YS, ChungKW, SunHS. Biochemical assessment of protein-calorie malnutrition in hepatic encephalopathy. Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea
- Cobb CF, Van Thiel DH. Mechanism of ethanol-induced adrenal stimulation. *Alcoholism* 1982;6:202-6)
- Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:156-164
- Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis. Unidad de Hapatología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 Mar;99(3):156-64.)
- Cumming C, Rebar RW, Hopper BR, Yen SSC: Evidence for an influence of the ovary in circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 54: 1069-1071, 1982

- Çolakoğlu Ö. Taşkiran B. Çolakoğlu G. Kızıldağ S. Özcan F.A Ünsal B. Turkish Journal of Gasroenterology 2007 ,18(4):245-249)
- D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31:468-475.
- Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 2005 Jul;90(7):3847-53
- De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis an therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43:167-176.
- De Maria N, Colantoni A, Van Thiel DH. The liver and endocrine function. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1870-912.
- Degertekin H. Chronic hepatitis B and D in eastern and southeastern Anatolia. I.Symposium of Hepatogastroenterology in Eastern and South Eastern Anatolia,Turkey, 2001; 1-8
- Demelia L, Solinas A, Poma R, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal function in liver cirrhosis of viral etiology. Ann Ital Med Int 1991;6:203- 9.
- Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. Gastroenterology 1992; 102: 2108-13.
- Donaghy A, Delhanty PJD, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. J Hepatol 2002;26:751-758.
- European Societi of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2(4): 345
- Fattovich G, Giustina G; Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. Gastroenterology 1997; 112:463 72
- Fernández Rodriguez CM, Prada I, Andrade A, Moreiras M, Guitián R, Aller R, Lledó JL, Cacho G, Quiroga J, Prieto J. Disturbed synthesis of insulinlike growth factor I and its binding proteins may influence renal function changes in liver cirrhosis. Dig Dis Sci. 2001 Jun;46(6):1313-20.)
- Frezza EE, Gerunda GE, Farinati F, et al. Sex hormones and trace elements in rat CCL4-induced cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Prev 1993;2:357-66.
- Friedman LS. Cirrhosis. Current Medical Diagnosis and Treatment 2007. p.684

- Friedman SL. Pathogenesis of Hepatic Fibrosis UpToDate 2006. p.1-12. Date 20.12.2006.
- Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2005 Aug;181(2):339-44
- Gennaro D'Amico¹, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 217-231.
- Gennaro D'Amico¹, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 217-231
- Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of Long-term Mortality in Patients With Cirrhosis of the Liver Admitted to a Medical ICU. *Chest*. 2004; 126:1598-1603.
- Gines, P, Quintero, E, Arroyo,V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
- Halline AG. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1865-82.
- Hautanen A, Manttari M, Manninen V, et al. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis* 1994 Feb;105(2):191-200.
- Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S. Dooley J, eds. *Disease of the Liver and Biliary System*. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365 380
- Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, et al. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990 Nov;16(6):862-70.
- Ho YP, Chen YC, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2004; 19:105-110.
- Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:826-832
- Ilan Y, Oren R, Tur-Kaspa R. Elevated growth hormone levels in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:448-54.

- Infante-Rivard, C, Esnaola, S, Villeneuve, JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7:660-664.
- Itoh S, Matsuo S, Oda T, et al. Triiodothyronine level and triiodothyronine/thyroxine ratio in HbAg-positive chronic hepatitis patients treated with prednisolone-withdrawal. *Dg Did Sci* 1990;35:1110-6.
- İlçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları* 2003
- Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000; 20(3): 286-92.
- Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, et al. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999 Feb;52(2):95-103.
- Jorgensen B, Fischer E, Ingeberg S, Hollaender N, Ring-Larsen H, Henriksen JH. Decreased blood platelet volume and count in patients with liver diseases. *Scan J Gastroenterol* 1984; 19: 492-5.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33:464-470
- Kaneko K, Arai M, Funatomi H, et al. Change in immunoreactive insulin, C-peptide immunoreactivity, and immunoreactive glucagon in acute viral hepatitis. *J Gastroenterol* 1995;30:624-31.
- Kley HK, Both B, Krashkemper HL. Hypercortisolism in patients with cirrhosis of the liver due to decreased binding of plasma cortisol. *Horm Metab Res* 1978;10:569-70
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13:818-829.
- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46(1): 1-4.
- K. Yalçın ,O. Ayaydın *Dicle Tıp Dergisi*, 2009 Cilt: 36, Sayı: 2, (127-133) Araştırma Yazısı / Original Article Hemostatic abnormalities in liver cirrhosis Karaciger sirozunda hemostatik bozukluklar
- Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2396-402.
- LaCroix AZ, Yano K, Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992 Nov;86(5):1529-35.

- Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-1292.
- Lima B, Martinelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41(4):250-8.
- Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the
- Mammen EF. Clinical relevance of antithrombin deficiencies. *Semin Hematol* 1995; 32: Supp 2, 2-6.
- Manzano ML, Arocena C, Tomas JF, Hedner U, Quiroga JA, Carreno V. Measurement of the procoagulant activity of factor VII in patients with liver cirrhosis and normal prothrombin activity: evaluation of the bleeding risk. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;1:95-9.
- Mazat L, Lafont S, Berr C, et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10- year mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Jul 3;98(14):8145-50.
- Mc Cann VJ, Fulton TT. Cortisol metabolism in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:1038-44
- M.Koruk, M.D. Onuk, A.Yılmaz Etiologic and Clinical Features Of Patients with Cirrhosis in Erzurum Region *T Klin J Gastroenterohepatol* 2000, 11:17-20
- Meikle AW. Secretion and metabolism of the corticosteroids and adrenal function and testing. In: De Groote LJ, ed. *Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1989:1610-32.
- Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevleri 2004-2005
- Micheal A, Heneghan and James P. Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'Grady J, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1st ed. Elsevier Mosby; Printed in China; 2006: 191-202
- Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, et al. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994 Jan;89(1):89-93.
- Moller S, Gronbaek M, Main K, et al. Urinary growth hormone (U-GH) excretion and serum insulin-like growth factor 1(IGF-1) in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1993;17:315-23.
- Moore KP, Wong F, Gine's P et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38: 258-266.

- Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. J Sex Med 2004;1(1):69-81.
- Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549-558.
- Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. Chest.
- Novosyadlyy R, Dargel R, Scharf JG. Expression of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins during thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. Growth Horm IGF Res 2005;15:313-323.
- Novosyadlyy R, Dargel R, Scharf JG. Expression of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins during thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. Growth Horm IGF Res 2005;15:313-323.)
- Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. In Williams Textbook of Endocrinology. Ed by Wilson JD, Foster DW. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992;489-531
- Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji NobelTıp Kitabevi 2001
- Ökten A. Türkiye’de karaciğer sirozunun sempozyumu kitabı,1998
- Örmeci N. Karaciğer Sirozunda Etiyopatogenez. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;16 :6-18.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94:153-156
- PDQ Hematoloji William f. Kern Türkçe çeviri 2005 1.baskı 130-131 baskı
- Pere Ginès, Mónica Guevara, Vicente Arroyo, Juan Rodés. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003; 362:1819-1827
- Pises P, Bick R, Siegel B. Hyperfibrinolysis in cirrhosis. Am J Gastroenterol 1973; 60: 280-89.
- Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis 1986, 8(4): 318-31.
- Powell LW, Halliday JW, Cowlshaw JL. Relationship between serum ferritin and total body iron stores in idiopathic hemochromatosis. Gut 1978; 19: 538-42
- Prof.Dr.T.Kabalak Endokrinoloji El Kitabı 2004 3. baskı 407.sayfa

- Pugh RNH, Muray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus in the bleeding esophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60:648-652
- Pugh RNH, Muray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus in the bleeding esophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60:648-652.
- Reif S, et al. Portal hypertension and ascites *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 3rded. 2000. p.233
- Riggio O, Merli M, Cangiano C, et al. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metabolism* 1982;31:627-34
- Rittinghaus EF, Juppner H, Burdelski M, Hesch RD. Selective determination of C-terminal (70-84) hPTH: elevated concentrations in cholestatic liver disease. *Acta Endocrinol* 1986;111:62-9.
- Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liv Dis* 2006;10:459-479
- Ross DS, Daniels GH, Dienstag JL, Ridgway EC. Elevated thyroxine levels due to increased thyroxine binding globulin in acute hepatitis. *Am J Med* 1983;74:564-70.
- Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
- Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. *Friedman Gastroenterology* 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639 63
- Schlusser GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 1978;299:510-6.
- Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. *Crit Care Clin* 1996; 12:515-523
- Sherlock S, Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. *Disease of the Liver and Biliary System.* 11ed: Blackwell Science, 2002: 365 380.
- Sherlock S, Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. *Disease of the Liver and Biliary System.* 11
- Shiano TD, et al. Complications of chronic liver disease. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology* 2003;639

- Sidlova K, Pechova M, Kotaska K, Prusa R. Insulin-like growth factor binding protein-3 in patients with liver cirrhosis. *Physiol Res* 2002;51:587-59
- Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatology* 1995; 22(6): 633-41.
- Smals AG, Kloppenberg PW. Alcohol-induced cuhingoid syndrome. *Lancet* 1977; 1:1369
- 2005; 242:244-251
- Smals AG, Kloppenberg PW. Alcohol-induced cuhingoid syndrome. *Br Med J* 1976;2:1298.)
- Smals AG, Kloppenberg PW. Alcohol-induced cuhingoid syndrome. *Lancet* 1977; 1:1369.)
- Steven W. J. Lamberts. *Endocrinology and Aging. Science* Vol.278
- Sulcova J, Hill M, Hampl R, et al. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 1997 Jul;154(1):57-62.
- Swati Agarwal MD¹, Kelly A Joyner Jr MS, MT (ASCP)SH² and Mark W Swaim MD, PhD³ Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease *American Journal of Gastroenterology* (2000)
- Şirin Aytac, Cansel TÜRKEY Güncel Gastroenteroloji 8/4 Karaciğer Hastaları ve Hematolojik Bozukluklar Fatih Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
- Terrault. Cirrhosis of the liver American Association for the study of liver disease october 27-28, 2000 Dallas 2005; 242:244-251
- Thomas D. Schiano, MD, Henry C. Bodenheimer, Jr. Complication of Cronik liver disease. *Diagnosis and Treatment In Gastroenteroloji* 2003; 639-663
- Tözün N, Şimşek H, Özkan H, şimşek İ, Gören A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2007
- Tuncer I, Uygan I, Turkdogan MK. Regional analysis of cirrhosis cases. IV NationalCongress of Hepatology, Turkey, 2001; poster no: 210.
- Turcotte JG, Lambert MJ. Variceal hemorrhage, hepatic cirrhosis, and portal portocaval shunts. *Surgery* 1973; 73: 810-17.
- Turkdogan MK, Tuncer I, Hekim H. Retrospective evaluation of liver cirrhosis in Van region.. III. National Congress of Hepatology, Turkey, 1999; poster no:114.
- Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastrohepatoloji cilt 3 sayı 16 2007 sayfa 45-50

- Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic- pituitary-gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985;5:35-44
- Van Thiel DH. Gabaler JS. Lester r. et al. Alcohol-induced testicular atrophy: an experimental model for hypogonadism occurring in alcoholic men. *Gastroenterology* 1975;69:326-32
- Van Thiel DH. Gabaler JS. Sherins RJ. Alcohol-induced ovarian failure in the rat. *J Clin Invest* 1978;61:624-32.
- VanDeWater L, Carr JM, Aronson D, McDonagh J. Analysis of elevated fibrinogen degradation product levels in patients with liver disease. *Blood* 1986; 67: 1468- 73.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on “sepsis related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-710.
- Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:236- 243.
- Wallace JD, Abbott-Johnson WJ, Crawford DH, Barnard R, Potter JM, Cuneo RC. GH treatment in adults with chronic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Metabolic Research Unit, Department of Medicine, University of Queensland, Princess Alexandra Hospital, Woolloongabba, Brisbane 4102, Australia.
- Walton C, Kelly WF, Laing I, Bullock OE. Endocrine abnormalities in idiopathic hemochromatosis. *QJ Med* 1983;52:99-105.
- Wang XZ, Chen ZX, Zhang LJ, Chen YX, Li D, Chen FL, Huang YH. Expression of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 1 receptor and its intervention by interleukin-10 in experimental hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1287-1291
- Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems *Hepatology* 2001; 34:255-261.
- William F Ganong. *Ganong Medical Physiology* 22. Edition 2002
- William Sanchez, M.D. & Jayant A. Talwalkar, M.D., M.P.H. Advanced Liver Disease Study Group Miles and Shirley Fiterman Center for Digestive Diseases Mayo College of Medicine Rochester, MN
- Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2740 2743

- Xu T, Wang X, Hou S. Effect of lower androgen levels on arteriosclerosis. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2001 Sep;39(9):698-701.
- Yaacov Baruch, Nimer Assy, Tamar Amit, Norberto Krivoy, Dorette Strickovsky, Zila Shen Orr and Zeev Hochberg Spontaneous pulsatility and pharmacokinetics of growth hormone in liver cirrhotic patients Journal of Hepatology Volume 29, Issue 4, October 1998, Pages 559 564

ÖZGEÇMİŞ-I

Dr.Mustafa Yılmaz

26/06/1976 tarihinde Sivas'ın Zara ilçesinde doğdu. İlk orta ve lise eğitimimi Sivas'ta tamamladı.1995 yılında Adana Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesini kazandı. 2002 yılında mezun oldu. Aynı yıl içerisinde Sivas Gölova İlçe Devlet Hastanesi Acil Servisinde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2004 yılında Kayseri 2.H.İ.B.M.K da asteğmen olarak askeri görevimi yaptıktan sonra Sivas Gölova İlçe Devlet Hastanesinde 6 ay başhekimlik ve İlçe Sağlık Grup Başkanlığı görevlerinde bulundu. 2005 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD' nda Araştırma görevlisi olarak başladı ve halen görevini sürdürmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

ÖZGEÇMİŞ-II

Dr. A.Cumhur Dülger

1970 yılında Giresun Görele'de doğdu. İlk, Orta ve Lise tahsilini doğduğu yerde tamamladı. 1987 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi. 1995 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Van'da mecburi hizmete başladı. 1999 yılına kadar Van Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü, Sağlık Müdür Muaviniği, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mediko- Sosyal doktorluğu, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hemodiyaliz Hekimliği, görevlerini yürüttü. 2000 TUS sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıbbî Parazitoloji asistanlığını kazandı ve 9 ay devam etti. Bu arada Van Erciş 10. Dağ Piyade Tugayında kısa dönem Askerlik görevini tamamladı. Eylül 2000 TUS sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na girdi.2005 yılında İç hastalıkları uzmanı oldu ve aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğinde yan dal asistanı olarak çalışmaya başladı.2009 yılında Yard. Doç Dr. görevine atandı. Evli ve iki çocuk babası olup halen aynı fakültede Gastroenteroloji uzmanı olarak görev yapmaktadır.