



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2002-2017 YILLARI ARASINDA D.Ü.T.F. HASTANESİNE BAŞVURAN
KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA HEPATİT B, C, DELTA
İNFEKSİYONLARININ PREVALANSI VE KLİNİK ÖZELLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ziver GÜN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR – 2018

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2002-2017 YILLARI ARASINDA D.Ü.T.F. HASTANESİNE BAŞVURAN
KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA HEPATİT B, C, DELTA
İNFEKSİYONLARININ PREVALANSI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ziver GÜN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR – 2018

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten,engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof.Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr.Öğr.Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr.Öğr.Üyesi Feyzullah UÇMAK, Dr.Öğr.Üyesi Zafer PEKKOLAY, Dr.Öğr.Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr.Öğr.Üyesi Emre AYDIN, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA ,Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Belma Özlem TURAL BALSAK, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin yapım sürecinde büyük emeği olan, yardımlarını büyük bir samimiyet ve içtenlikle esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kendal YALÇIN' a ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimim her aşamasında yanımda olup desteğini her zaman arkamda hissettiğim, sevinç kaynağım, kıymetli eşime; bugünlere gelmemde pay sahibi olan annem ve babam başta olma üzere değerli aileme; hayatıma renk katan biricik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ziver GÜN

Diyarbakır,2018

ÖZET

Giriş ve amaç: Karaciğer sirozu; hepatik rejenerasyon, nodüler formasyon, yaygın fibrozis, hepatosellüler nekroz ile karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır. Viral hepatitler Türkiye de karaciğer sirozu vakalarının çoğunluğunu oluşturur. Bu çalışmamızda amacımız bölgemizde karaciğer sirozlu hastalarda viral hepatitlerin oranları, komplikasyon ve klinik farklılıklarını ,diğer etyolojik nedenler ile de kıyaslayarak son 15 yıldaki değişiklikleri ortaya koymaktır.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Ocak 2001-Ekim 2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji bölümüne başvuran karaciğer sirozu olan 196 hasta dahil edildi. Tıbbi kayıtlarda yer alan yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ile hastanemizde yapılmış olan; viral replikasyon, hepatit serolojisi, biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkiklerinden yararlanıldı.Bu bilgiler ışığında karaciğer komplikasyonları; özafagus varisleri, asit, ensefalopati, portal ven trombozu varlığı ayrıca alkol kullanımı ve diyabetes mellitus varlığı belirlendi. HCC(Hepatoselüler karsinom) hariç bırakma ölçütü olarak belirlendi.

Bulgular : Çalışmaya 152 'si erkek ,44' ü kadın olmak üzere toplam 196 hasta dahil edildi. Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda tüm etyolojiler içersinde ilk sırada HBV enfeksiyonunun yer aldığı görüldü(%53.1). Delta enfeksiyonu %29.6, HCV enfeksiyonu %6.1, diğer etyolojiler %11.2 oranında saptandı. Demografik olarak bakıldığında; erkek cinsiyet HBV enfeksiyonu olan karaciğer sirozu hastalarında %81,7 (n:85) en yüksek bulunurken, HCV li siroz hastalarında kadın ve erkekler eşit oranda saptandı(%50-%50). Yaş ortalaması en yüksek grup HCV pozitif siroz hastaları olarak bulundu(49,7). HbsAg pozitif olan hastalarda Anti-delta pozitiflik oranı %36 (n:58) olarak saptandı. Anti-delta pozitif olanların yaş ortalaması (41.6), negatif olanların ortalamasına göre (46.3) anlamlı ölçüde küçük bulundu. Child-Pugh skoru 10 ve üzeri ileri evre karaciğer sirozu hastalarıyla MELD Skoru arasında (10 ve üzeri) güçlü bir ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda; karaciğer sirozunda HBV infeksiyonunun tüm etyolojiler içerisinde halen ilk sırada yer aldığı, HCV ve delta infeksiyonunun önceki çalışmalar ile kıyaslandığında oranının azaldığı ancak halen bölgemizde önemli bir sorun olduğu görölmektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, Anti-delta, HBsAg, MELD



ABSTRACT

Introduction and objectives : Liver cirrhosis; is a chronic progressive disease characterized by hepatic regeneration, nodular formation, diffuse fibrosis, hepatocellular necrosis. Viral hepatitis in Turkey constitute the majority of liver cirrhosis. Our aim in this study is to compare the rates, complications and clinical differences of viral hepatitis in patients with liver cirrhosis in our region compared to other etiologic factors.

Materials and Methods: Between January 2001 and October 2017, 196 patients with liver cirrhosis who were referred to the gastroenterology department of Dicle University Medical Faculty Hospital were included. The age, sex, and body mass index in the medical records were compared with those in our hospital. viral replication, hepatitis serology, biochemical parameters and imaging studies were used. This information revealed liver complications, esophageal varices, ascites, encephalopathy, presence of portal vein thrombosis, alcohol use and diabetes mellitus. HCC (hepatocellular carcinoma) exclusion criteria were determined.

Results : A total of 196 patients, 152 male and 44 female, were included in the study. In our study, it was seen that HBV infection was the first in all etiologic patients (%53.1) in patients with liver cirrhosis. Delta infection was detected in %29.6, HCV infection in %6.1 and other etiologies in %11.2.

When viewed demographically; male sex was the highest in liver cirrhosis patients with HBV infection (%81.7, n: 85), while males and females were equally present in HCV cirrhosis patients (%50-50). The highest age group was HCV positive cirrhosis (49,7). Anti-delta positivity rate was %36 (n: 58) in HbsAg positive patients. The mean age of the subjects with anti-delta positive (41.6) was significantly smaller than the average of those with negative (46.3). A strong correlation was found between Child-Pugh score 10 and above, and between advanced liver cirrhosis patients and MELD Score (10 and above)

Conclusion: In our study; the rate of HBV infection in liver cirrhosis is still the highest among all etiologists, compared with the previous studies, but it is still seen as an important problem in our region.

Key words: Liver cirrhosis, Anti-delta, HBsAg, MELD



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer Sirozu.....	2
2.1.1.Sınıflama.....	2
2.1.1.2.Morfolojik Sınıflama.....	2
2.1.2.Etyoloji	3
2.1.2.1.Etyolojik faktörler	3
2.1.3.Patogenez.....	3
2.1.4.Klinik	4
2.1.5.Tanı.....	5
2.1.5.1.Karaciğer biyopsisi.....	7
2.1.6.Prognoz.....	7
2.1.6.1.Child-Turcotte-Pugh skorlaması.....	7
2.1.6.2.MELD skorlaması.....	8
2.1.7.Karaciğer sirozu komplikasyonları.....	9
2.1.7.1.Portal hipertasyon	9
2.1.7.2.Varis ve varis kanamaları.....	11
2.1.7.3.Asit	12
2.1.7.4.Hepatorenal sendrom.....	13
2.1.7.5.Spontan bakteriyel peritonit.....	14
2.1.7.6.Hepatik ensefalopati.....	14
2.1.7.7.Hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyon.....	15
2.2.Kronik Hepatit B.....	16
2.2.1.Epidemiyoloji.....	16
2.2.2.Patogenez.....	16
2.2.3.Klinik bulgular	17

2.2.4.Tanı	18
2.2.5.Prognoz	19
2.3.Kronik Hepatit C	19
2.3.1.Epidemiyoloji.....	19
2.3.2.Klinik bulgular	20
2.3.3.Tanı.....	21
2.3.4.Prognoz	21
2.4.Kronik Hepatit D.....	22
2.4.1.Klinik bulgular.....	22
2.4.2.Korunma.....	22
3.MATERYAL VE METOD.....	23
3.1.Etik.....	23
3.2.Veri Toplama.....	23
3.3.İstatistiksel Yöntemler.....	24
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	45
6.KAYNAKLAR.....	48
7.EKLER.....	53

TABLO LİSTESİ

Tablo.1: Karaciğer sirozu sınıflaması	2
Tablo.2: Modifiye "Child-Pugh" sınıflaması	8
Tablo.3: Siroz komplikasyonları.....	9
Tablo.4: Portal hipertansiyon sınıflaması.....	10
Tablo 5: Özofagus varislerinde endoskopik sınıflama	11
Tablo.6: Hepatik ensefalopati evrelemesi	15
Tablo.7: Karaciğer Sirozu Hastalarının Vücut Kitle İndekslerinin, Hepatomegali, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Diyabetes Mellitus, HBsAg ve Anti-Delta Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması.....	36
Tablo.8: Vücut kitle indeksinin portal ven trombozunun varlık yokluk durumuna göre karşılaştırılması.....	38
Tablo. 9: Vücut kitle indeksinin Anti-HCV değerine göre karşılaştırılması.....	38
Tablo.10: Çalışmamızda Bulunan Karaciğer Sirozu Hastalarının Yaşlarının, Hepatomegali, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Diyabetes Mellitus, HBsAg ve Anti-Delta Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması.....	39
Tablo.11: Cinsiyet ile Hepatomegali, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Diyabetes Mellitus, HBsAg ve Anti-Delta Değişkenleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi.....	41
Tablo.12: Replikasyon düzeyi İle ALT, AST, GGT, Albumin, Bilirubin, Trombosit sayısı, Child Skoru ve Meld Skoru Arasındaki İlişkiler.....	42
Tablo.13: Karaciğer Sirozu Hastalarının Replikasyon Düzeyinin, Karaciğer Boyutu, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması.....	42
Tablo. 14: Child Skoru ile Meld Skoru, Vücut Kitle İndeksi, HBV DNA, HCV RNA,HDV RNA Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil .1:Hastaların etyolojiye göre dağılımı.....	25
Şekil. 2: Hastaların vücut kitle indeksinin etyolojiye göre ortalaması.....	26
Şekil.3: Karaciğer sirozu hastalarının cinsiyetlerinin etyolojiye göre dağılımı.....	27
Şekil.4: Karaciğer sirozu hastalarının yaşlarının etyolojiye göre ortalamaları.....	27
Şekil.5:Karaciğer sirozu hastalarının yaşlarının cinsiyete göre ortalamaları	28
Şekil.6: HBsAg değeri pozitif olan hastaların Anti-delta, HBeAg ve HBV-DNA dağılımı..	28
Şekil.7: Karaciğer sirozu hastalarında ALT, AST, Albumin, Bilirubin ve AFP değerlerinin etyolojiye göre ortalamaları.....	29
Şekil.8: Child-Pugh sınıflamasına göre etyolojik grupların dağılımı.....	30
Şekil.9: Etyolojik faktörlere göre hepatomegali varlığı.....	31
Şekil.10: Etyolojik faktörlere göre asit varlığı.....	31
Şekil.11: Etyolojik faktörlere göre özafagus varisi varlığı.....	32
Şekil.12: Etyolojik faktörlere göre hepatik ensefalopati varlığı.....	33
Şekil.13: Etyolojik faktörlere göre portal ven trombozu varlığı.....	33
Şekil.14: Etyolojik faktörlere göre diabetes mellitus varlığı.....	34
Şekil.15: Etyolojik faktörlere göre alkol alımının dağılımı.....	35

KISALTMALAR

AFP : Alfa-Feto Protein

ALT : Alanin Aminotransferaz

ALP : Alkalen Fosfataz

AST : Aspartat Aminotransferaz

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

GGT : Gama Glutamil Transferaz

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüs

HCV: Hepatit C virüs

HDV: Hepatit D virüs

HCC : Hepatosellüler Karsinom

INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

MELD : Model for End-stage Liver Disease

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TIPS : Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

VKİ: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu; hepatik rejenerasyon, nodüler formasyon, yaygın fibrozis, hepatosellüler nekroz ile hepatik morfolojik yapıların geniş ölçüde bozulması ile karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır(1,2). Siroz gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmakta, ölüm nedenleri arasında Orta Avrupa’da dördüncü sırada bulunmaktadır (3).

Siroz; infeksiyöz, eksojen/toksik, otoimmün, vasküler ve metabolik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (4).

Dünya genelinde yaklaşık olarak 350-400 milyon kadar HBV enfeksiyonu,170 milyon kadar da HCV enfeksiyonu raporlanmaktadır (5,6). Viral hepatitlerle ilgili Türkiye’de yapılmış çalışmalardan biri olan TURHEP çalışmasında 23 ayrı bölgeden seçilen populasyonda HBsAg pozitifliği %4 oranında, Anti-HCV pozitifliği %1 oranında saptanmıştır. Bu popülasyonun üçte birinin HBV enfeksiyonuna maruz kaldığı gösterilmiştir (7).

HBV enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde sirozun ana nedenidir. Viral hepatitler Türkiye’de karaciğer sirozu vakalarının yaklaşık %60 ında etyolojik faktör olarak bulunmuştur (8,9).

Bu çalışmamızda amacımız bölgemizde karaciğer sirozlu hastalarda viral hepatitlerin oranları, komplikasyon ve klinik farklılıklarını ,diğer etyolojik nedenler ile de kıyaslayarak ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, devamlılık gösteren bir hasarlanma sonucu gelişen ve zaman içinde hepatosit kitlesinde azalma ile beraber diffüz fibrozis, rejeneratif nodüller, bozulmuş lobüler yapı ve karaciğer içi vasküler şantların görüldüğü ciddi bir hastalık tablosudur(10). Karaciğer yapısının, yaygın olarak hepatoselüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (11).

2.1.1.Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir . Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (11).

Tablo.1:Karaciğer sirozu sınıflaması (11)

MORFOLOJİK	FONKSİYONEL	KLİNİK EVREYE GÖRE	ETYOLOJİK
1-Mikronodüler	1-Aktif	1-Kompanze	1-Viral (B,C,D)
2-Makronodüler	2-İnaktif	2-Dekompanze	2-Otoimmün
3-Karışık (miks)			3-Biliyer
			4-Metabolik
			5-İlaç ve toksinler
			6-Vasküler
			7-Diğer

2.1.1.2.Morfolojik sınıflama

1.Mikronodüler patern:Sirotik karaciğerde nodüllerin neredeyse hepsinin boyutu 3 mm den küçük olarak saptanır. Alkolizm, safra yolları tıkanıklığı, venöz çıkış obstrüksiyonu, hemokromatoz mikronodüler kategoriye girer (12).

2.Makronodüler patern:Bir çoğunun 3 mm den bir kaç santimetre büyüklüğe kadar ulaştığı nodüller saptanır. Post nekrotik siroz bu grup içerisinde yer alır.

3.Miks Pattern:Mikro ve makro nodüller bir arada görülür (12).

2.1.2.Etyoloji

Komplikasyonları ve doğrudan tedavi kararlarını öngörebildiği için sirozun etyolojisini bilmek önemlidir. Aynı zamanda, örneğin alkolik sirozlu hastaların veya kronik viral hepatitli hastaların aile üyeleri ile önleyici tedbirlerin tartışılmasına ve hemokromatoz ya da Wilson hastalığı gibi genetik hastalıklara sahip hastaların yakınlarına (genetik) test ve önleyici tavsiyelerin ele alınmasına olanak sağlar (13).

2.1.2.1.Etyolojik faktörler

- 1.Kronik hepatitler (B,C,Delta)
- 2.Otoimmün hepatitler
- 3.Alkolik siroz
- 4.NASH (non alkolik steatohepatit)
- 5.Metabolik bozukluklar(hemokromatoz,wilson hastalığı,galaktozemi,alfa-1 antitripsin eksikliği,kistik fibrozis)
- 6.Biliyer hastalıklar (primer biliyer siroz,sekonder biliyer siroz,primer sklerozan kolanjit)
- 7.Hepatik ven obstrüksiyonu
- 8.Kalp hastalıkları(sağ kalp yetmezliği,perikardiyal hastalıklar)
- 9.Kriptojenik
- 10.Diğer nedenler(sarkoidoz,şistosomiyazis,.)

2.1.3.Patogenezi

Karaciğer fibrozis, karaciğerde artmış ve değişime uğramış hücre dışı matriks birikimi ile ilişkili bir skar oluşum sürecidir (14).

Hastalık ilk olarak karaciğerde ekstraselüler matriks miktarında artma ve hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ile başlar. Bu aşamayı progresif fibrozis takip eder. Karaciğerde artan fibrozis ve salınan anjiyogenik sitokinlerin etkisi ile bozulan karaciğer içi sinüzoidal vasküler yapı ve neoanjiyojenez, zaman içinde sinüzoidal basıncın artmasına neden olur. Hepatik venöz basınç gradienti 10-12 mm/Hg'yi geçtiğinde ise hastalık sistemik bir özellik kazanır. Bu aşamadan sonra gastrointestinal sistem kaynaklı toksik maddeler, bakteri artıkları, DNA-RNA'lar ve sitokinlerin de etkisi ile fibroziste ilerleme hızlanır ve ölümcül komplikasyonlar ortaya çıkar (15).

2.1.4.Klinik

Sirozun klinik özellikleri hepatik hücre disfonksiyonu, portosistemik şantlar ve portal hipertansiyondan kaynaklanır. Hastalar uzun süre boyunca semptomsuz yaşar. Semptomların başlangıcı yavaş seyirli veya daha az sıklıkta ani olabilir. Güçsüzlük, kolay bitkin düşme, uyku bozukluğu, kas krampları ve kilo kaybı yaygındır. İlerlemiş sirozda genellikle anoreksi vardır ve anoreksi, mide bulantısı ve ara sıra kusma ile birlikte ciddi boyutta olabilir. Karın ağrısı görülebilir ve ağrı karaciğerin büyümesi, Glisson kapsülünün gerilmesi veya asite bağlı gelişmektedir. Menstrüel anormallikler (genellikle amenore), impotans, libido kaybı, sterilit ve erkeklerde jinekomasti görülebilir. Hastaların %15-25'inde hematemez başvuru anındaki semptomdur.

Deri manifestasyonları spider anjiyom (değişmez şekilde vücudun üst kısmında), palmar eritem (tenar ve hipotenar eminenslerde benekli kızarıklık) ve Dupuytren kontraktüründen oluşur. Vitamin eksikliklerine ait bulgular (glossit ve dudak kenarlarında çatlama) yaygındır. Kilo kaybı, aşırı zayıflama (sarkopeniye bağlı) ve kronik hastalık görünümü gözlenir. Genellikle ilk işaret olmayan sarılık ilk başlarda hafif olup, hastalığın daha sonraki evrelerinde şiddeti artar. Olguların %70'inde karaciğer büyümüş, palpabl ve sıkı, hatta serttir ve keskin ya da nodüler kenarlara sahiptir; sol lob belirgin olabilir. Splenomegali olguların %35-50'sinde görülür ve yüksek bir portal hipertansiyon komplikasyon riski ile ilişkilidir. Karında ve torakstaki yüzeysel damarlar genişlemiştir ve bu, rektal varislerde(hemoroidler) olduğu gibi, portal kan akışında intrahepatik obstrüksiyonu yansıtmaktadır. Karın duvar damarları, baskı uygulandığında aşağıdan dolar. Asit, plevral efüzyon, periferik ödem ve ekimozlar daha sonra gelişen bulgulardır. Akut hepatosellüler atak veya gastrointestinal kanama nedeniyle ortaya çıkmaları haricinde, hastada gece-gündüzün tersine dönmesiyle karakterize ensefalopati, asteriksis, titreme, disartri, hezeyan, uyuşukluk ve en sonunda koma, geç dönemde görülür. Ateş, hastaların %35'inde başvuru sırasındaki bir semptom olabilir ve genellikle ilişkili alkolik hepatiti, spontan bakteriyel peritoniti veya araya giren bir enfeksiyonu yansıtır (16).

2.1.5. Tanı

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 (11).

Kronik karaciğer hastalığı bulunan her hastada siroz tanısı mutlaka değerlendirilmelidir. Kompanse sirozu olan asemptomatik hastalarda sirozun tipik bulguları olmayabilir ve tanı için genellikle sirozun tanısında “altın standart” olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi ile histolojik değerlendirme gerekir. Kronik karaciğer hastalığının semptomları ve işaretleri olan hastalarda ise siroz tanısı karaciğer biyopsisi gerekmeksizin noninvazif görüntüleme yöntemleri ile konulabilir.

Fizik muayenede siroz stigmataları, özellikle bitemporal kas bölgeleri, tenar ve hipotenar çıkıntıları içeren kas atrofileri; çoğunlukla gövde, yüz ve üst extremitelerde yer alan spider anjiomalar, tenar ve hipotenar alanlarda, parmak uçlarında yer alan palmar eritem gibi bulgulardan oluşur. Kas atrofileri, karaciğer yetersizliğinin bir bulgusuysa spider anjiomalar ve palmar eritem vazodilatasyon ve hiperdinamik dolaşımın bulgusudur. Erkeklerde göğüs ve karın kollarında azalma, jinekomasti ve testiküler atrofi görülebilir. Peteşi ve ekimozlar, trombositopeni ya da uzamış protrombin zamanına bağlı olarak oluşabilir. Palmar fasyanın kalınlaşması olan dupuytren kontraktürü genellikle alkolik siroza bağlı oluşur. Sirozun patognomonik bir bulgusu, karın muayenesinde perkusyonda 7 cm den küçük bir açıklığı olan küçük bir sağ karaciğer lobu ile palpasyonda ele gelen noduler yapıda büyümüş bir sol lob varlığıdır. Splenomegali varlığı ise portal hipertansiyona işaret eder. Portal hipertansiyon sonucu ayrıca karın duvarında kollateral dolaşım (caput medusa) gelişmiş olabilir. Bu fizik muayene bulgularının yokluğu sirozu dışlamaz.

Serum albumin ve billirubin düzeylerindeki çok ufak değişiklikler ya da INR'deki hafif yükselmeler bile siroz düşündüren laboratuvar bulguları içinde yer alabilir. Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen siroz için en sensitif ve spesifik laboratuvar bulgusu portal hipertansiyon ve hipersplenizm sonucu oluşan düşük trombosit sayısıdır ($<150,000/\text{mm}^3$). Genellikle anormal saptanan diğer laboratuvar bulguları aspartat ve alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, γ -glutamil transpeptidaz, hyaluronik asit, α_2 -makroglobulin, haptoglobin ve

apolipoprotein A düzeyleridir. Ancak bunların hiçbirinin klinik kullanımda siroz tanısı için yeterli spesifite ve sensitivitesi yoktur (17).

Sirozda görülen biyokimyasal değişiklikler içersinde en önemlisi karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren serum albümin düzeyinde düşme, karaciğer dışı retiküloendotelial sistemde yapılan gama globülin düzeyinde artış olmasıdır. Normalde 1 olan albümin / globülin oranı sirozda tersleşir. Protein elektroforezinde albümin düşük, gama globülin yüksek saptanır. Poliklonal gamopati görülür. Elektroforezde gamaglobülin artışı kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir parametredir (18).

Doğrulama için yapılan görüntüleme testleri, bilgisayarlı tomografi, ultrason ve manyetik rezonans görüntülemelerdir. Sirozla uyumlu bulgular karaciğer konturunda nodülerite, sol/kaudat lob hipertrofisi ile birlikte ya da birlikte olmaksızın karaciğer boyutunda küçülme, splenomegali ve özellikle portal hipertansiyon bulgusu olan intraabdominal kollateral damar oluşumunun görülmesidir. Ultrasonda dalga ilerlemesi temeline dayanan yeni bir noninvaziv yöntem olan transient elastografi karaciğer sertliğini ölçerek karaciğer sirozunun tanısında yararlı olmaktadır. Bu görüntülemelerin herhangi birindeki tipik bulgular uyumlu bir klinik tablonun da varlığında siroza işaret eder; inflamasyonun derecesi ya da diğer bulgular daha ileri araştırmaları gerektirmediği sürece karaciğer biyopsisi gerekmez. Dekompanse siroz varlığında kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmiş asit, varis kanaması ya da ensefalopati varlığı siroz tanısı koydurur; tanı için karaciğer biyopsisine gerek yoktur.

Portal basıncın direkt ölçümü, portal ven kateterizasyonunu gerektiren, daha zor ve komplikasyona açık bir yöntemdir. Hepatik ven kateterizasyonu ile wedge basınç ya da serbest basınç ölçümü portal ven basıncının indirekt ölçümünde en basit, en güvenilir ve dolayısıyla en çok kullanılan metoddur. Portal basınç, hepatik venöz basınç gradienti ile ifade edilir ve bu da sinuzoidal basıncı gösteren wedge hepatik venöz basınçla, başlangıç referans sıfır noktası olarak kabul edilen serbest hepatik basınç (ya da inferior vena cava basıncı) arasındaki gradient olarak kabul edilir. Portal hipertansiyonun klinik bulguları olan bir hastada (ör. varis), hepatik venöz basınç gradienti portal hipertansiyonun ayırıcı tanısının yapılmasında kullanışlıdır. Portal ven trombozu gibi portal hipertansiyonun prehepatik nedenlerinde ya da şistozomiyazis gibi intrahepatik presinuzoidal portal hipertansiyonda hepatik venöz basınç gradienti normal (3-5 mmHg) saptanır; ama siroz gibi portal

hipertansiyonun sinuzoidal nedenlerinde ve ven- okluzif hastalık gibi post sinusoidal nedenlere bağlı portal hipertansiyonda anormal bulunur (>6 mmHg). 10 mm Hg düzeyinin üzerinde bir portal basınç gradient (klinik olarak ciddi portal hipertansiyon) portal hipertansiyon komplikasyonlarının gelişimi hakkında önceden bilgi verir ve farmakolojik ajanlarla bu basınç gradientinin düşürölmesi sirozlu hastalarda uzun dönemde faydalı sonuçlar sağlar (17).

2.1.5.1.Karaciğer biyopsisi

En kesin tanı kriteri karaciğer biyopsisidir (19). Karaciğer inflamasyonu ve fibrozisi en iyi gösteren yöntemdir.Ancak yapılan örneklemlerde hataların oluşabilmesi ve invaziv bir işlem olması nedeniyle beraberinde oluşabilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda altın standart terimi yerine en iyi tanı yöntemi denmesi daha uygundur (20).

2.1.6. Prognoz

Prognoz; siroz etyolojisine, hastanın kliniğı ve laboratuvar değerlerine, histolojik lezyonun şiddetine ve tedavi edilebilirliğine göre değişir. Genel olarak dekompanse sirozda tanı sonrası 3 yıllık sağkalım %15, 5 yıllık sağkalım %10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların yıllık %10 kadarında dekompanseasyon gelişmektedir (21).

Sirozda prognozu belirlemede kullanılan yöntemler Child-Turcotte-Pugh skoru ve MELD skorudur (22).

2.1.6.1. Child-Turcotte-Pugh skorası

Sirozlu hastalarda prognozu belirlemede halen en sık kullanılan ve esas alınan skorlamadır(23).

Bu skorlama sistemi subjektif verilerin varlığı ve ekstrahepatik olarak prognoza yönelik testlerin bulunmayışı nedeniyle yeterli değildir (24,25).

Tablo.2: Modifiye "Child-Pugh" sınıflaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)*	< 2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	> 3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
İNR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

Grup A= 5-6 puan; Grup B= 7-9 puan; Grup C=10-15 puan

(*) Primer bilier sirozda bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dL (1 puan), 4-10 mg/dL (2 puan), > 10 mg/dL (3 puan).

2.1.6.2. Model for End-stage Liver Disease (MELD) skorlaması

Malinchoc ve arkadaşları tarafından tanımlanan MELD skorlaması, başlangıçta transplantasyon önceliğinin saptanması, mortalite ve hastalık şiddetini belirlemek amacıyla kullanılması planlanmıştır (26,27). Sonrasında bu skorlama sisteminin hem ayaktan hem de yatan hastalarda güvenli olduğu görülmüştür (28). MELD skoru UNOS (United Network for Organ Sharing) skorlama sistemine göre hesaplanarak kullanılabilmektedir (29).

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e (\text{bilirubin in mg/dl}) + 11.2 \times \log_e (\text{INR}) + 9.57 \times \log_e (\text{creatinine in mg/dL}) + 6.43$$

2.1.7.Karaciğer sirozu komplikasyonları

Tablo.3:Siroz komplikasyonları

1.Pulmoner hipertansiyon	7. Hematolojik Bozukluklar
-Gastroözofageal varisler	-Anemi
- Asit	-Trombositopeni
- Splenomegali	-Nötropeni
- Portal hipertansif gastropati	-Hemoliz
2.Hepatik ensefalopati	8. Koagulaopati
3.Hepatorenal sendrom	-Faktör eksikliği
-tip 1	-fibrinoliz
-tip 2	9.Kemik hastalıkları
4. Hepatopulmoner sendrom	-osteoporoz
5. Portopulmoner hipertansiyon	-osteomalazi
6. Malnutrisyon	-osteopeni

2.1.7.1.Portal hipertansiyon

Portal hipertansiyon; hepatik venöz basınç gradiyentinin (HPVG) > 5 mmHg şeklinde yükselmesidir (30). Portal venöz basıncın normal değeri 5-10 mmHg arasındır. Portal ven basıncı intraabdominal basınç, solunum ve santral venöz doluş basıncından etkilenecek belirli bir seviyede devamlı değişkenlik gösterir (31). Portal basınç gradiyenti 12 mmHg veya daha üzerine çıktığında, portal hipertansiyon portosistemik kollateraller geliştirecek düzeye gelmiş demektir (32).

Portal hipertansiyon nedeniyle hastalarda asit, splenomegali, kollateraller, portal hipertansif gastropati gelişebilmektedir (13).

Tablo.4:Portal hipertansiyon sınıflaması

1.Prehepatik Portal Hipertansiyon

- Portal ven trombozu
- Portal venöz akımın artışı
- Splenik ven trombozu

2. İntrahepatik Portal Hipertansiyon

Presinüzoidal

- Konjenital hepatik fibroz
- İdiopatik portal hipertansiyon
- Biliyer hastalıklar
- Metastatik tümörler
- Granülomatöz karaciğer hastalıkları
- Şistosomiasis

Sinüzoidal

- Siroz
- Depo hastalıkları(hepatosteatoz, amiloidoz ,.) -
- Sitotoksik ilaçlar
- Akut karaciğer yetmezliği

Postsinüzoidal

- Siroz
- Budd-Chiari sendromu
- Venooklüziv hastalık

3. Posthepatik Portal Hipertansiyon

- Hepatik ven trombozu
- Vena kava inferior trombozu
- Restriktif kardiyomiyopati

Non invaziv olarak ultrason veya renkli doppler ultrason ile portal venöz basınç ölçülebilir. Portal ven çapının 13 mm üzerinde olması portal hipertansiyonu göstermektedir(33). Normalde süperior mezenterik ve splenik ven çapı inspirasyonda %50-100 artış göstermekte, ekspirasyonda ise azalmaktadır. Portal hipertansiyonda ise bu değişikliklerde azalma olur. Derin inspirasyonda portal ven çapında %20'den daha az bir artış olması %81 sensitivite ve %100 spesifite ile portal hipertansiyon lehinedir (34). Sıklıkla özafagus varislerine neden olan portal hipertansiyonlu hastalarda daha nadir olarak rektum, kolon, duodenum, jejunum ve ileum gibi bölgelerde de varislere rastlanılabilir. PHT, varisler dışında gastrointestinal mukozada portal hipertansif gastropati, portal hipertansif kolopati gibi bazı yapısal değişikliklere sebep olmaktadır (35).

2.1.7.2. Varis ve varis kanamaları

Üst GIS endoskopisi varis ve varis kanamalarının tanısında ilk başvuru olan yöntem olmaya devam etmektedir. Varisler küçük (düz, özofageal mukozal yüzeyden minimal olarak yükselmiş), orta (özofageal lümenin üçte birinden daha az yer kaplayan tortuoz venler), geniş (özofageal lümenin üçte birinden fazla yer kaplayan) olmak üzere sınıflandırılır(17).

Siroz hastalarında yaşam boyunca varis oluşma prevalansı %60-70 civarındadır. Kompanse sirozlu hastalarda tanı anında % 50 civarında varis bulunmaktadır. Varisi olmayan yeni tanı siroz hastalarında yeni varis oluşması 1 yıllık takipte %8-23 arasında değişmektedir (36).

Tablo 5: Özofagus varislerinde endoskopik sınıflama (37)

F0: Varis yok	F2: Lümenin üçte birinden az yer kaplayan, hava vermekle kaybolmayan, orta büyüklükte varisler
F1: Hava vermekle kaybolan, düz küçük kalibreli varisler	F3: Belirgin geniş,özofageal lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %10-30'u varis kanamalarından oluşmaktadır (38). Her bir aktif varis kanaması % 30 ölüm ile neticelenir ve ilk kanama sonrasında yaklaşık % 70 tekrar kanama riski vardır (39).

Varis kanamalarının tedavisi primer profilaksi, aktif kanama tedavisi ve sekonder profilaksiden oluşur. Henüz varis kanaması olmamış varisli bir hastanın kanama oluşmasını önlemek için verilen tedavi primer profilaksi; daha önce kanamış hastanın yeniden kanama oluşumunun önlenmesi amacıyla verilen tedavi sekonder profilaksidir. Primer profilakside farmakoterapi ve endoskopik varis ligasyonu uygulanmaktadır (36). Farmakoterapide amaç portal ven basıncını düşürüp kanama riskini azaltmaktır (40). Primer profilaksi de kullanılan en önemli ilaçlar beta-blokerlerdir (41).

Endoskopik skleroterapi ve varis ligasyonu özofagus varislerini tedavi etmede etkili yöntemlerdendir. Ancak skleroterapinin komplikasyonunun daha fazla, etkinliğinin de varis ligasyonuna göre daha az olmasından dolayı ligasyon yöntemi tercih edilmektedir. Bir çok çalışma da skleroterapi primer profilaksi de avantajlı görülmemektedir (42). Akut hayatı tehdit eden kanamaların tedavisinde medikal olarak vazopressin, somatostatin, oktreotid kullanılabilmektedir. Endoskopik ve farmakolojik yöntemlerle durdurulamayan kanamalarda balon tamponad, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve cerrahi alternatif tedaviler uygulanabilir.

2.1.7.3. Asit

Asitin en sık nedeni vakaların %80'inde görülen sirozdur; peritoneal malignite (örn., GI tümörler ya da over kanserinin peritoneal metastazı), kalp yetersizliği ve periton tüberkülozu ise diğer %15'lik dilimde kalan nedenleri oluştururlar. Asit varlığını değerlendirmede en kost-effektif, en az invazif olan başlangıç yöntemi abdominal ultrasonografidir.

Diagnostik parasentez, yeni gelişen asiti olan her hastada, koagulopatisi olanlarda dahi uygulanması gereken güvenli bir prosedürdür. Perkusyonla asitin lokalize edilemediği ya da ilk parasentez girişiminde sıvının alınamadığı durumlarda ultrason rehberliğine başvurulmalıdır. Yeni gelişen asiti olan hastalarda sıvı mutlaka albumin (eş zamanlı serum albumin ile birlikte), total protein, polimorfonukleer (PMN) hücre sayımı, bakteriyel kültür

ve sitoloji açısından değerlendirilmelidir. PMN hücre sayımı ve bakteriyolojik kültür, enfeksiyonun (spontan ya da sekonder bakteriyel peritonit) dışlanması açısından önemlidir. Sitolojik değerlendirme, peritoneal karsinomatozisten şüphelenildiğinde gereklidir. Glukoz ve laktat dehidrogenaz düzeyleri (sekonder bakteriyel peritonitten şüpheleniliyorsa), asite dirençli bakteri için yayma ve kültür (peritoneal tuberkülozisten şüpheleniliyorsa) ve amilaz düzeyi (pankreatik asitten şüpheleniliyorsa) gibi ek testler klinik duruma bağlı olarak yapılabilir.

Serum-asit albumin gradienti ve asit protein düzeyleri asitin ayırıcı tansında önemlidir. Serum-asit albumin gradienti, sinuzoidal basınç ile uyumludur ve bu nedenle de asitin nedeni hepatik sinuzoidlere (siroz ya da kardiak asit) bağlı olan hastalarda bu gradient artmış (>1.1 g/dL) bulunur. Asit sıvısındaki protein düzeyleri hepatik sinuzoidlerin bütünlüğünün dolaylı bir göstergesidir; normal sinuzoidler protein “kaçığı” ile sonuçlanan oldukça geçirgen yapılardır, sirozdaki sinuzoidler ise “kapillarize” olup daha az protein kaçığına neden olur. Asitin üç ana nedeni-siroz, peritoneal malignite ya da tüberküloz ve kalp yetersizliği- serum-asit albumin gradienti ve asitin total protein içeriği sonuçları kombine edilerek kolayca ayırt edilebilir. Sirotik asit tipik olarak yüksek serum-asit albumin gradienti ve düşük protein içerir, kardiak asit yüksek serum-asit albumin gradienti ve yüksek protein, peritoneal maligniteye sekonder gelişen asit ise tipik olarak düşük serum-asit albumin gradienti ve yüksek protein içerir.

2.1.7.4.Hepatorenal sendrom

Hepatorenal sendrom, sirotik asite neden olan anomalite spektrumunun en uç noktasını temsil etmekte olup maksimal periferik vazodilatasyon ve renal arter vazokonstriksiyonu ile su ve tuz tutulumuna neden olan hormonal sistemlerin aktivasyonu ile karakterizedir. Asit diüretiklere yanıtıdır ve dilusyonel hiponatremi hemen her zaman tabloya eşlik eder.

Hepatorenal Sendrom, bir dışlama tanısı olup, ancak diüretikler kesildikten, albumin replasmanı ile intravasküler hacim genişletildikten ve sirotik hastada hemodinamik statüsün kötüleşmesine neden olabilecek tüm koşullar düzeltildikten sonra konulmalıdır.

Ayırıcı tanıda vazodilatasyonu ağırlaştıran sepsis, vazodilatasyon yapıcı ajanların kullanımı, albumin infuzyonu desteği ile yapılmayan geniş hacimli parasentez; efektif arteriyel kan hacmini azaltan aşırı diürez ya da diare (çoğunlukla laktuloz aşırı dozu nedeniyle) gibi durumlar; renal vazokonstriksiyonu indükleyen nonsteroid antiinflamatuvar

kullanımı ve aminoglikozidler gibi nefrotoksik ajanların kullanımı yer alır(17).Terlipressin+Albümin infüzyonu hepatorenal sendrom tedavisinde günümüzde en geçerli yöntemdir (43).

2.1.7.5.Spontan bakteriyel peritonit

Olgulara şüphe ile yaklaşım ve erken tanı spontan bakteriyel peritonitin yönetiminde anahtar kuraldır.Açıklanamayan ensefalopati ve renal disfonksiyon gibi spontan bakteriyel peritonitin semptom ve bulgulan olan, her hastada diagnostik parasentez mutlaka yapılmalıdır. Spontan bakteriyel peritonit çoğunlukla asemptomatik seyrettiğinden ve sıklıkla toplum kökenli olduğundan sirotik hastaların her hastaneye yatışında yatış nedenine bağlı olmaksızın diagnostik parasentez uygulanmalıdır,

Spontan bakteriyel peritonit tanısı, asit sıvısında PMN sayısının; $250/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması ile konulur. Hasta başı ekim gibi sensitif metodların uygulanması ile bile vakaların sadece %40 ile 50'sinde asit sıvısından bakteri izole edilebilir. Spontan bakteriyel peritonit çoğunlukla gram negatif enterik organizmalarla gelişen monobakteriyel bir enfeksiyondur. Anaeroplara ve mantarlar çok nadiren spontan bakteriyel peritonite neden olurlar; bunların varlığı polimikrobiyal bir enfeksiyonun yanı sıra sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesi uyandırmalıdır.

2.1.7.6.Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopati tanısı, anamnez ve fizik muayenede bilinç durumu ve davranışlarda değişiklik tespit edilen ve asteriksis saptanan hastalarda klinik olarak konulur. Amonyak düzeyleri güvenilir değildir ve hepatik ensefalopatinin evresi ile kan amonyak düzeyleri arasında zayıf korelasyon vardır. Bu nedenle amonyak ölçümleri faydalı olmaz. Psikometri testler ve elektroensefalogram araştırmalarda kullanılabilir ancak klinik tanıda değeri yoktur. Önceleri “subklinik” hepatik ensefalopati olarak adlandırılan ve belirgin hepatik ensefalopatisi olmayan sirotik hastaların %30 ile 70'inde görülen “minimal hepatik ensefalopati” tanısı psikometrik ve nörofizyolojik testlerle (sayı bileştirme testi, rakam-sembol testi) ve psikomotor fonksiyon testleri ile konulabilir. Diğer taraftan sirotik hastaların asemptomatik hepatik ensefalopati açısından takibi, tanısal testler standardize olmadığından ve tedavinin yararı kanıtlanmış olmadığından önerilmez (17).

Tablo.6:Hepatik ensefalopati evrelemesi (44)

Evre 0: Minimal hepatik ensefalopati; Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışlarda değişiklik yoktur. Psikometrik testler ile saptanabilir.
Evre 1: Uygunsuz 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 vardır.
Evre 3: Stupor, belirgin konfüzyon, ağırlı stimuluslara uyarı vardır. Flapping tremor mevcut. Klonus, rijitide, extensör cevap olabilir
Evre 4: Derin koma, genellikle stimulusa cevap yok. Adele tonusu kaybolmuş. Reflekslerde depresyon, paralizi, vardır. Flapping kaybolur

Hepatik ensefalopati oluşan hastalarda 1 yıllık survey %42 ve 3 yıllık survey %23 olarak saptanmıştır. Hepatik ensefalopati görülen hastalar transplantasyon adayı olarak değerlendirilmelidir (45).

2.1.7.7.Hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyon

Hepatopulmoner sendrom için tanı kriterleri, PaO₂ nin 80 mm Hg'nın altında olduğu arteryel hipoksemi, kontrast ekokardiyografide pulmoner vasküler şant bulguları ile birlikte olan 15 mm Hg'nın üzerindeki alveolo-arteriel oksijen gradienti ve ^{99m}Tc ile işaretli makro- agrage albumin sintigrafisinde beyine anormal radyoaktivite şantının görülmesi şeklinde özetlenebilir.

Portopulmoner hipertansiyon tanısı ise pulmoner kapiller wedge basıncının 15 mm Hg'nın altında olduğunun bilindiği durumlarda, sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının 25 mm Hg'nın üstünde saptanması ile konur (17).

2.2.Kronik Hepatit B

2.2.1.Epidemiyoloji

Tüm dünyada 350 milyondan fazla kişi, diğer bir deyişle dünya nüfusunun %8,5 kadarı kronik Hepatit B taşıyıcısıdır. İki milyon kişi yani her 3 kişiden biri de hayatı boyunca bu virüsle mutlaka karşılaşmıştır. Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa ve Avustralya'da yaşayan popülasyonun yaklaşık %2 kadarında HBsAg (hepatit B yüzey antijeni) pozitifdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde popülasyonun yaklaşık olarak %0,4'ü Hepatit B ile enfektidir ve bu da yaklaşık olarak 1,25 milyon kişi etmektedir. Avrupa'nın doğusunda, Güney Amerika, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan'da ise taşıyıcılık %2-8 arasındadır. Çin, Asya'nın güneyi, sahra altı Afrika ve Kuzey Amerika yerlilerinde taşıyıcılık %8'lere kadar çıkmaktadır.

HBV, hepatoselüler karsinomun primer nedeni olarak kabul edilmekte ve her yıl HBV'ye bağlı 350.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Hepatoselüler karsinom sıklıkla siroz zemininde gelişse de onkojenik özelliklere sahip olan Hepatit B virüsü de sirotik olmayan karaciğerde kansere yol açabilir.

2.2.2.Patogenez

HBV sitotoksik bir virüs değildir. Kronik Hepatit B enfeksiyonundaki karaciğer hasarının nedeni immün eliminasyon fazında virüse karşı oluşan lokal immün yanıttır. HBV'nin karaciğerde yol açtığı hasar daha çok, yüzeyinde HBV antijeni eksprese eden hepatositleri tanıyarak bunlara karşı sitokin üreten sitotoksik T hücrelerine bağlıdır. Kronik inflamasyon hepatik yıldız hücrelerdeki fibrozisi uyarır. Bunun yanı sıra Hepatit B virüsüne ait X proteini de direk olarak fibrozise yol açabilir. Sonuç olarak, çok sayıda hastada siroz gelişimine yol açan bu progresif fibrotik süreçtir.

Akut Hepatit B enfeksiyonundan sonra kronikleşme, doğum sırasında enfekte olan bireylerde %95'den fazladır. Kronikleşme riski yaşla birlikte azalır, bu risk erişkinlerde %5'ten azdır. Kronik HBV enfeksiyonu 6 aydan uzun süre devam eden HBsAg taşıyıcılığı olarak tanımlanır. Kronik taşıyıcılık 3 fazı içerir; immün toleran, immün klirens ve inaktif faz.

İmmun toleran faz; erişkin dönemde edinilen enfeksiyon durumlarında kısa sürmekte iken, doğumda yada erken çocukluk döneminde enfekte olmuş kişilerde yıllarca sürebilir. İmmun toleran fazda; Hepatit B virüsüne karşı immün yanıt oluşmaz ve hepatosit hasarı gözlenmez. Bu fazda; HBeAg pozitifdir, kanda yüksek düzeyde HBV DNA saptanabilir, serum ya da plazmada aminotransferazlar normaldir ve biyopsi yapılırsa minimal inflamasyon görülebilir.

İmmun klirens faz; hepatositlerde yaygın inflamasyon ve nekroz, yüksek serum aminotransferaz seviyeleri ile karakteristiktir. Bu dönemde bakılan HBV DNA düzeyi genellikle immün toleran dönemde bakılandan düşüktür ve sıklıkla dalgalanma gösterir. İmmun klirens fazı birkaç hafta sürebildiği gibi yıllarca da sürebilir. HBeAg serumda saptandığında HBeAg pozitif kronik Hepatit B, anti HBe antijeni saptandığında HBeAg serokonversiyonu, HBeAg negatif bulunduğuda ise HBeAg negatif kronik Hepatit B enfeksiyonundan söz edilir.

HBeAg pozitif hastalar; HBe antijeni sentezleyebilen wild tip virüsle enfektidir. HBeAg negatif olan hastalar precore mutant diye de adlandırılan bir türle enfektidir ve bu türde pre-core geninde bir stop kodon bulundurduğundan HBe antijeni üretememekte yada az miktarda üretebilmektedir.

HBe serokonversiyonu ile inaktif taşıyıcılık fazına geçilir. Bu fazda serum aminotransferaz düzeyleri normaldir ve HBV DNA kanda ölçülemez ya da çok düşük düzeylerde olur. Presirotik evrede olanlar dışındaki hastalarda karaciğer histolojileri normaldir.

2.2.3. Klinik bulgular

Kronik hepatit B genellikle asemptomatik seyreder. Hastalarda sıklıkla görülen ortak semptomlar; yorgunluk, uyku düzeninde değişiklik, konsantrasyon güçlüğü ve sağ üst kadranda ağrıdır. Biyokimyasal olarak; serum aminotransferazları yüksektir ve ALT seviyeleri immün eliminasyon fazında dalgalı bir seyir izler. Sirotik hastalarda; kolestaza bağlı olarak hafifçe yükselmiş ALP ve GGT düzeyleri görülebilir.

HBeAg negatif hastalarda seyir HBeAg pozitif olanlara göre daha ağırdır. HBe serokonversiyonu genellikle ALT nin serumda pik yaptığı dönemi takip eder ve immün eliminasyon fazındaki hastalarda yılda %8-%12 arasında spontan olarak gerçekleşir. Bu hastaların bazıları inaktif taşıyıcılık fazına geçtikleri halde, bir kısmı da yüksek ALT

seviyeleri ve 2000 IU/ml'den daha yüksek HBV DNA seviyeleri ile seyreden HBeAg negatif forma döner.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda siroz gelişim oranı 1 yıl içinde %2-10 iken, 5 yıllık takiplerde bu oran %20'lere çıkmaktadır. HBeAg negatif hastalarda siroz riski HBeAg pozitif olanlara göre 2-4 kat yüksektir. Bunun nedeni de bu hastaların, tanı anında yaşça daha ileri olmaları ve komorbiditelerin eşlik etmesidir. Hepatit B enfeksiyonunda senelik hepatoselüler karsinom insidensi sirozu olmayanlarda %1 iken, . sirozlularda bu risk %2-8'lere kadar çıkmaktadır. Siroz ve/veya hepatoselüler karsinom olan hastalarda bu hastalıklar için tipik olan bulgular görülür.

Kronik HBV enfeksiyonunda nadiren karaciğer dışı hastalıklar da görülür, örneğin; glomerulonefritler genç hastalarda görülürken, poliarteritis nodosa genellikle yetişkin hastalarda kliniğe eşlik eder.

2.2.4.Tanı

Kronik hepatit B tanısı için kullanılan serolojik markerlar; HBsAg, anti HBs antikor, anti HBe, HBeAg dir. Moleküler markırlar da; HBV DNA ve HBV enfeksiyonuna karşı gelişmiş direnci belirlemek, HBV DNA tespiti ve miktar tayini için kullandığımız real-time PCR'dır .

Kronik Hepatit B'de; akut periodun üzerinden 6 ay geçmiş olmasına rağmen serumda HBsAg pozitifdir. İzole Anti HBe antikorlu bulunan hastaların çoğu viremik değildir. Buna karşılık; anti HBe antikorlu pozitif olup HBsAg veya anti HBs antikorlu pozitif olan hastalar viremik olabilir, bu son durumda virüsün HBsAg aminoasit diziliminde meydana gelen bir değişikliğe bağlı olarak HBsAg nin mevcut enzim immüne assey yöntemi ile saptanamaması söz konusudur. Bazı hastalarda da düşük düzeyli HBV replikasyonu nedeniyle serumda HBV DNA saptanamayabilir (Occult Hepatit B).

Serum ya da plazma ALT ve HBV DNA düzeyleri hastalığın ciddiyeti ve prognoz için önemli belirleyicilerdir. Nekroinflamasyonu ve fibrozun derecesini içeren ağırlığın değerlendirilmesi, karaciğer biyopsisine dayanır . Serolojik belirteçler ya da elastografi yöntemi kullanılarak yapılan non invaziv değerlendirme, sirozu hafif hepatit ve fibrozisten ayırır. Bunlar orta dereceli değişiklikleri göstermek için yeterli olmamakla birlikte bu metotlar gelecekte kronik hepatitin tedavi öncesi değerlendirmesinde birçok hastada karaciğer biyopsisinin yerini alacaktır.

2.2.5.Prognoz

Her yıl, yaklaşık olarak % 0,5 inaktif HBsAg taşıyıcısında spontan HBsAg kaybı gelişir ve bunların çoğunluğunda anti-HBs antikorları oluşur. İnaktif HBV taşıyıcılarında reaktivasyonlar mümkündür, özellikle de kemoterapi ya da kortikosteroid uygulanması gibi immunsupresif hale gelen hastalarda reaktivasyonlar gerçekleşir. HBV de reaktivasyonlar genellikle subfulminan veya fulminan formda gelişir.

Kronik hepatit B de siroz gelişme riski her yıl için %2 ila 10'dur ve bu önemli ölçüde daha yüksek HBV DNA seviyesi, ileri yaş, alkol tüketimi, diğer hepatotropik virüslerle enfeksiyon ve HIV ile koenfeksiyon durumlarıyla ilişkilidir. Kompanse karaciğer sirozlu hastalarda 5 yıllık dekompanseasyon kümülatif insidansı yaklaşık %15 ila 20'dir.

Hepatosellüler kanser dahil siroz komplikasyonları, HBV ile enfekte hastalarda mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almakta ve yıllık ölüm insidansı yaklaşık 3 ila %4'tür.

Senelik hepatosellüler karsinom insidansı sirozu olmayanlarda %1 iken, sirozlularda bu risk %2-8'lere kadar çıkmaktadır ve yüksek HBV DNA seviyesi, erkek cinsiyet, ileri yaş Anti HBe pozitifliğinden HBeAg pozitifliğine dönüş ve diğer hepatotropik virüsler ile enfekte olma durumu ile yakından ilişkilidir. HBV taşıyıcıları hepatosellüler kanser yönünden 6-12 ay arayla ultrasonografi ve alfa- fetoprotein ile araştırılmalıdır.

2.3.Kronik Hepatit C

2.3.1.Epidemiyoloji

HCV'nün tüm kıtalarda, yaklaşık 170 milyon kişide ya da dünya nüfusunun %3'ünde kronik enfeksiyona neden olduğu tahmin edilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu prevalansı coğrafi olarak değişmekle beraber, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık %1.3 (3.200.000 bireyin etkilendiği), Asya'da %3.5, Amerika genelinde %1.9, Afrika'da %5.2, Avrupa'da %1.7 ve Okyanusya'da %1.8 olduğu tahmin edilmektedir. En yüksek prevalans Mısır'da bulunmaktadır (Genelinde %9, bazı kırsal alanlar- da%40 a kadar). Buralarda enfeksiyon birkaç dekad önce schistosomiasis için yapılan tedavi kampanyaları sırasında kas içi enjeksiyonlar yoluyla yayılmıştır.

Akut HCV enfeksiyonu olguların % 50-80 kadarında kronikleşir. Spontan iyileşme ve tespit edilebilir anti-HCV antikor yanıtı görülen hastalarda bile mevcut durum koruyucu olmayıp reinfeksiyon riski söz konusudur. Enfeksiyon devamlılığı virüsü eradike edemeyen, kantitatif ve kalitatif olarak yetersiz CD4+ T helper ve sitotoksik T lenfosit yanıtı ile ilişkilidir. Viral genomun göstermiş olduğu değişkenlik replikatif ortamda birbirleriyle yakından ilişkili ancak genetik olarak farklı, denge halinde varlıklarını sürdüren viral popülasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Devamlı olarak gelişen varyant viral popülasyonların seleksiyonu replikatif ortamda zamanla gelişen değişikliklere neden olur.

Kronik HCV enfeksiyonu farklı derecelerde nekroenflamatuvar lezyonlara yol açar ve bazen hepatositlerde trigliserid birikimi sonucu ortaya çıkan steatoza neden olur. HCV sitopatik bir virüs değildir. Karaciğer hasarından yüzeylelerinde HCV antijenini eksprese eden enfekte hepatositleri tanıyıp öldüren efektör immun sistem hücreleri sorumludur. Kronik enflamasyon hepatik stellat hücre aktivasyonuna neden olarak fibrojenezi tetikler. Fibrojeniz nonlinear bir hız gösterir ve genellikle yaşlı hastalarda, erkeklerde ve kronik alkol alımı, viral koinfeksiyon varlığı ya da immunsupresyon durumunda bu süreç daha hızlı gelişir. Kronik enfeksiyonun ciddiyeti HCV RNA titresi ve HCV genotipi ile herhangi bir ilişki göstermemektedir. Kronik enflamasyon ve fibrozisin ilerlemesi hastalarda siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riskini artırmaktadır.

2.3.2.Klinik Bulgular

Akut hepatit C çoğu zaman asemptomatiktir ve bundan dolayı tanı konulmayan bir durumdur. Yorgunluk, kronik HCV enfeksiyonunda en sık görülen semptomdur, fakat yıllar boyunca kendini göstermeyebilir. Genellikle orta derecede yüksek, artıp azalan ALT seviyeleri sık görülen bir durumdur. Orta derecede kolestaz sirozlu hastalarda görülebilir. Sirozu ve/veya hepatosellüler karsinomu olan hastalarda her iki durum ile ilişkili tipik bulgular görülür.

HCV, tip II ve III mikst kriyoglobulineminin temel nedenidir. Kanda, HCV RNA, anti-HCV antikor, romatoid faktör ve düşük miktarda kompleman içeren düşük seviyelerde kriyoglobulin olguların %50-70'inde tespit edilebilmekle beraber yüksek romatoid faktör düzeyleri olguların %70'inde görülür. HCV ile enfekte hastalarda %1'den az bir oranda yorgunluk, myalji, artralji, döküntü (purpura, ürtiker, lokositoklastik vaskulit), noropati ve membranoproliferatif glomerulonefrit gibi kriyoglobulinemik vaskulit ile ilişkili bulgular

ortaya çıkar. Kriyoglobulinemi ağır seyir gösterebilir, son dönem böbrek yetersizliği yada ağır nöropatiye yol açabilir ve uzun süreli kriyoglobulinemi non-Hodgkin lenfoma ile ilişkilendirilmektedir.

HCV ile enfekte hastalarda düşük titrelerde anti-nükleer ve anti-düz kas antikorları tespit edilebilir ancak herhangi bir klinik öneme sahip değildir. HCV'nin porfria kutenea tarda semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir ve liken planus ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

2.3.3.Tanı

Kronik HCV enfeksiyonundan HCV RNA'nin 6 aydan uzun süre boyunca tespit edilmesi halinde söz edilebilir. Klinik ve/veya biyolojik kronik karaciğer hastalığı bulguları olan hastalarda kronik hepatit C tanısı anti-HCV antikor ve HCV RNA'nin tespiti ile konulabilir. HCV RNA'nin pozitif olmasına rağmen anti-HCV antikorunun negatif olduğu durum hemen hemen sadece ağır immunsupresyonu olan, hemodiyalize giren ya da agamaglobulinemik hastalarda görülmektedir. HCV RNA miktarı karaciğer hastalık durumu, siroz ya da hepatosellüler karsinoma ilerleme riski ile korelasyon göstermez.

Tedaviye etkisi olması nedeni ile HCV genotipi tespit edilmelidir. Hastaların %50'sinde tespit edilebilen anti-HCV IgM antikorunun herhangi bir önemi yoktur. Laboratuvar tetkiklerinde genellikle yüksek romatoid faktör titresi ve kriyoglobulinler tespit edilebilir

2.3.4.Prognoz

Kronik hepatit C'li hastalarda spontan HCV klirensi olağan bir durum değildir. HCV RNA düzeyinin kronik hepatit C de prognostik değeri yoktur.

Kronik hepatit C'li hastalarının %20'sinde siroz geliştiği tahmin edilmektedir; siroza ilerleme ortalama 20 yıllık bir surede gerçekleşir. Siroz hastalarının büyük çoğunluğu yıllarca kompanse halde kalırlar, bu hastaların yıllık %2 ila 5 inde dekompanseasyon gelişmektedir. İlk dekompanseasyon geliştikten sonra, mortalite portal hipertansiyon, karaciğer yetersizliği ve hepatosellüler karsinom ile ilişkilidir. Hepatosellüler karsinom gelişme oranı yıllık %10 olup 5 yıllık survi %50'dir. ölüm riski ileri yaş, erkek cinsiyet ve sirozun şiddeti ile artar.

Hepatosellüler karsinom siroz olmayan kronik hepatit C'li hastalarda nadirdir. Sirozlu hastalarda, hepatosellüler karsinoma insidansı yıllık %2 ile 4 olmakla beraber daha çok

kompanse siroz mevcut olan hastalarda görülür. HCV daha çok sanayileşmiş ülkelerde hepatosellüler karsinomun yaygın sebebi haline gelmiştir.

HCV, kalıcı virolojik yanıt alınmış hastaların uzun süreli takibinde, hatta immunsuprese ve kemoterapi alanlarda bile %99'dan fazlasında tekrar etmemektedir. Ancak enfeksiyon eradike edilse bile karaciğer hastalığı gelişmeye devam edebilir. Ayrıca, kronik hepatit C'li hastalar alkol alımından kaçınmalı ve diğer kontrendikasyonlar olmadığı sürece, hepatit A ve B aşısı yapılmalıdır.

2.4.Kronik Hepatit D

HDV enfeksiyonu sadece HBsAg taşıyıcılarında oluşur. HDV ve HBV ile akut koinfekte hastaların yaklaşık %2 sinde kronik hepatit D geliştirmektedir. HDV tarafından süperenfekte edilmiş kronik HBV taşıyıcılarında ise %90 oranında kronik HDV taşıyıcısı olur.

2.4.1.Klinik bulgular

Kronik hepatit D, genellikle ciddi seyretmekte ,hastaların %80'den fazlası siroz geliştirmektedir. Hem HBV hem HDV sahip kronik enfeksiyonlu hastalar sadece kronik hepatit B ye sahip olan hastalar ile karşılaştırıldığında, üç kez daha sık hepatosellüler karsinom geliştirme ihtimali ve iki kat daha fazla ölüm riskiyle beraberdir.

HDV enfeksiyon markırı her kronik HBsAg taşıyıcısında en az bir kez araştırılmalıdır. Kronik HDV enfeksiyonlarında hem total anti-HD antikorları hem de anti-HD IgM düzeyleri yüksek seviyelerde kalır ve HDV RNA kanda saptanır. Tüm kronik HDV taşıyıcıları kronik HBsAg taşıyıcısı olmasına rağmen, kronik HDV taşıyıcılarında HDV, HBV replikasyonunu inhibe ettiğinden düşük veya saptanamayan HBV DNA düzeyleri bulunabilir.

2.4.2.Korunma

Kronik HDV enfeksiyonundan en iyi korunma, primer HBV enfeksiyonun önlenmesi ile olur. HBV 'ye karşı korunmalı bireyler HDV ile enfekte olamaz . Kronik HBsAg taşıyıcılarında, standart hijyen ve davranışsal önlemlerin alınması HDV ile süperenfeksiyonu önlemek için uygulanmalıdır. Akut HDV enfeksiyon oluştuktan sonra, tam anlamıyla başarılı sekonder bir önleme stratejisi yoktur (46).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Etik

Helsinki deklarasyonu ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış olan çalışmamız için, 24.11.2017 tarihli Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen karar ile onay alındı.

3.2.Veri Toplama

Çalışmamıza Ocak 2001-Ekim 2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji bölümüne başvuran karaciğer sirozu olan 196 hasta dahil edildi.

Retrospektif ve kesitsel olarak yapılması planlanmış olan çalışmamızda hastaların; hastanemizde yapılmış olan poliklinik , servis tetkikleri ve geçmişe dönük tıbbi kayıtları incelendi.

Yaş ,cinsiyet,vücut kitle indeksi mevcut tıbbi kayıtlarında yer alan hastaların, hastanemizde yapılmış olan; hepatit serolojisi,biyokimyasal parametreler ve görüntüleme tetkiklerinden yararlandı.Bu bilgiler ışığında karaciğer komplikasyonları;özafagus varisleri,asit,ensefalopati,portal ven trombozu varlığı ayrıca alkol kullanımı ve diyabetes mellitus varlığı belirlendi.HCC(Hepatoselüler karsinom) hariç bırakma ölçütü olarak belirlendi.

Biyokimyasal parametrelerden;ALT,AST,GGT,İNR,albumin,total bilirubin,kreatinin, AFP, hemoglobin,trombosit sayısı kullanıldı.Hepatomegali varlığı hepatobilier ultrasonda 120 mm üzerinde değerler ile kabul edildi. ALT, AST, GGT, total bilirubin, albumin, AFP, hemoglobin,trombosit sayısı,İNR normal laboratuvar değerleri sırasıyla 10-35 U/L ,10-40 U/L, 5-55 U/L, 0.2-1 mg/dl, 3.5-5 gr/dl, 0.5-5.5 IU/ml, 12.2-18.1 g/dl, 142-424 K/uL, 0.88-1.2 arasında bulunmaktaydı.

Hastaların Child-Pugh skorları ve evresi, MELD skorları hesaplandı.(Child-Pugh: Grup A= 5-6 puan; Grup B= 7-9 puan; Grup C=10-15 puan).

Viral replikasyonlar HBV DNA,HCV RNA ve HDV RNA düzeyleri log10 copies/ml olarak ortak birime çevrildi.

HBV DNA düzeyi COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test yöntemi ile (v2.0 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) çalışılmış olup, alt sınır: 20 IU/ml, lineer aralık: 20 – 1.7x10⁸ IU/ml, 1 IU/ml = 5.82 copies/ml.

HDV RNA düzeyi Roche firmasının Light Cycler 2.0 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Germany) cihazında real time RT-PCR yöntemi ile çalışılmış olup, alt sınır 100 IU/ml, lineer aralık: 100 – 4x10⁷ kopya/ml.

HCV RNA düzeyi COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test yöntemi ile(Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany.) çalışılmış olup, alt sınır: 15 IU/ml, Kantitasyon alt limiti: 25 IU/ml, Lineer aralık: 15 – 6.9x10⁷ IU/ml, 1 IU/ml = 2.7 copies/ml.

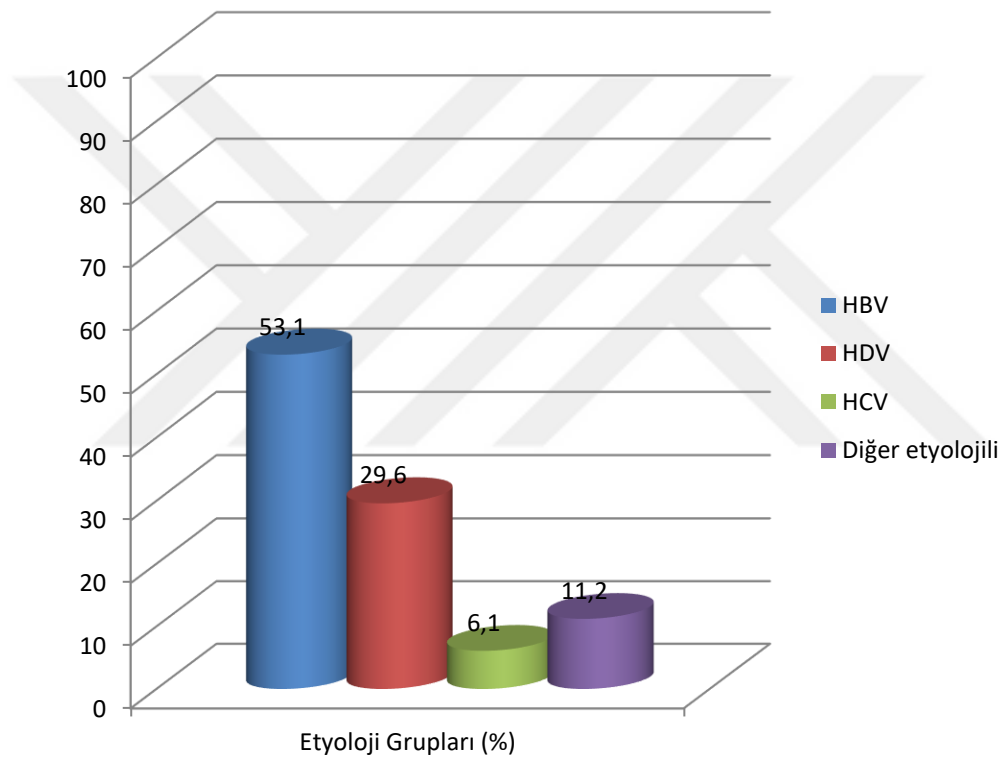
3.3.İstatiksel Yöntemler

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular için istatistik analiz programı SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı.Oran ve yüzdeler hesaplandı.Kategorik değişkenlerin hesaplanmasında ki-kare testi kullanıldı.İstatiksel olarak P<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.Değişkenler arasındaki ilişki pearson ve spearman korelasyon testleri ile incelendi. Sürekli değişkenlerin, süreksiz değişkenlere göre anlamlı fark gösterip göstermediği ölçümlerde bağımsız örneklem t testi ve mann whitney u testleri kullanıldı.

4.BULGULAR

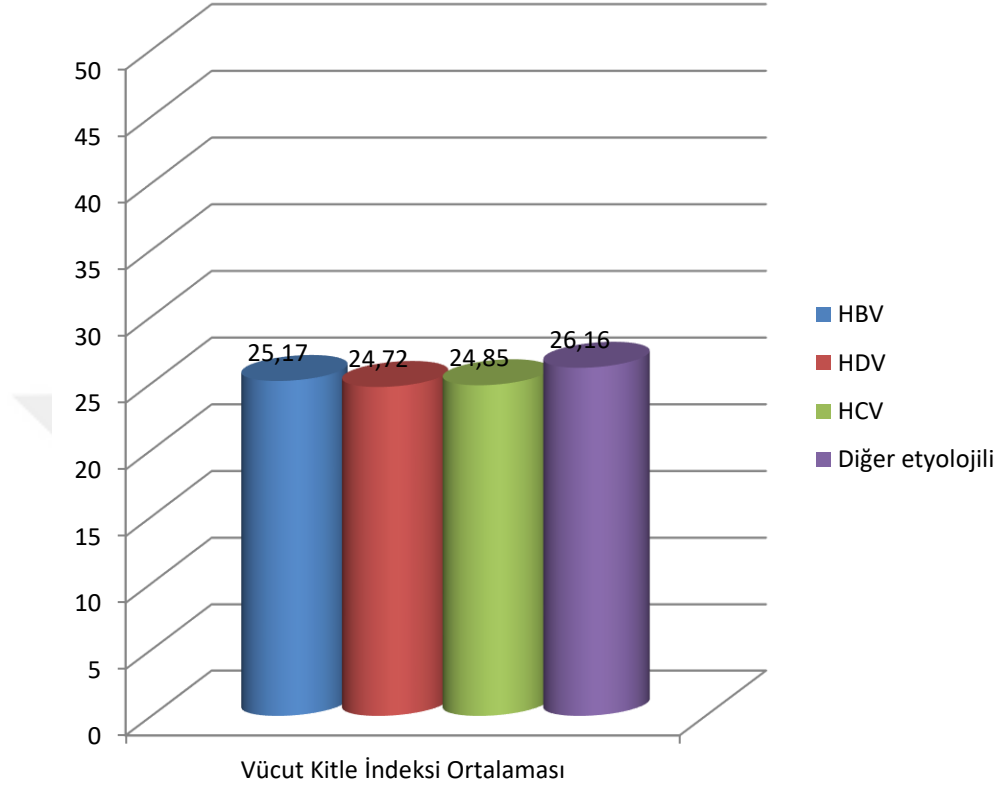
Çalışmaya karaciğer sirozlu 196 hasta alındı.Hastaların 44 'ü kadın ,152'si erkek cinsiyetti.

Çalışmamızda; karaciğer sirozunda viral etyolojik faktörler dışında kalan tüm gruplar diğer etyolojili olarak değerlendirildi.Demografik özellikler ve betimsel istatistikler şekiller yardımıyla açıklanmaya çalışıldı.



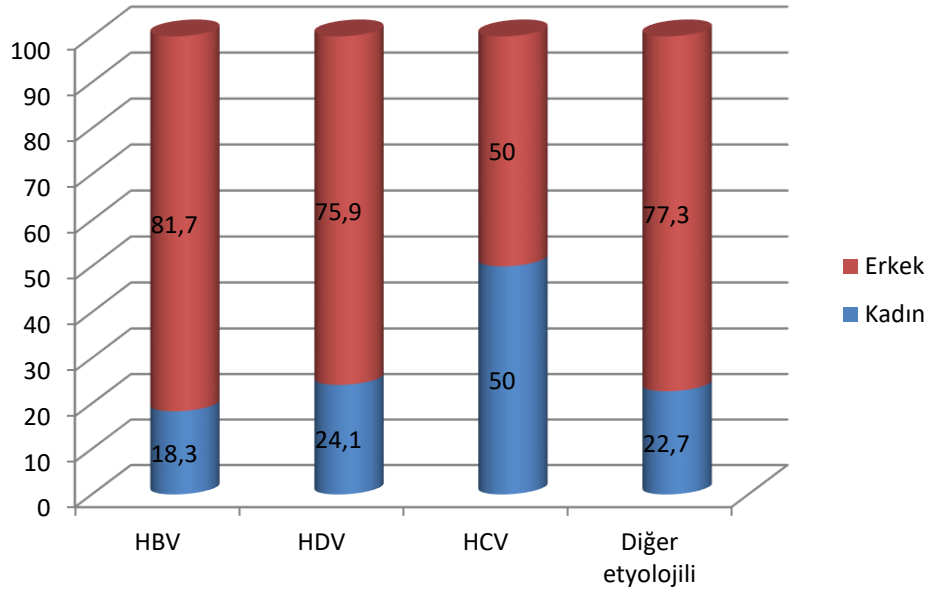
Şekil .1:Hastaların etyolojiye göre dağılımı

Şekil 1'e göre, hastaların 104'ü (% 53,1) HBV, 58'inin (% 29,6) HDV, 12'sinin (%6,1) HCV ve 22'si ise (%11,2) diğer etyolojiler içerisinde yer almaktadır.



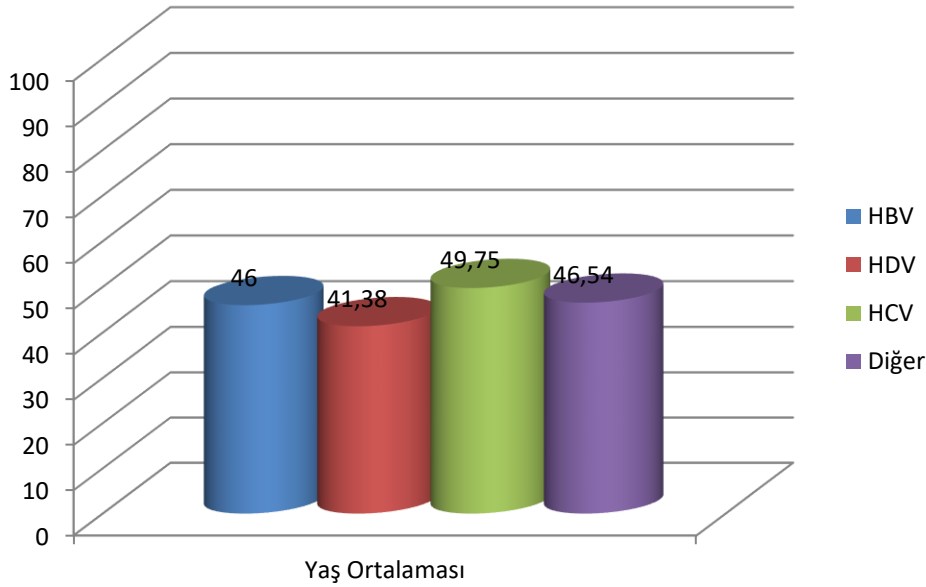
Şekil. 2: Hastaların vücut kitle indeksinin etyolojiye göre ortalaması

Şekil 2'ye göre; karaciğer sirozu hastalarında etyolojisi HBV olan hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 25,17, HDV olan hastaların 24,72, HCV olan hastaların 24,85 ve Diğer etyolojili olan hastaların ise 26,16'dır.



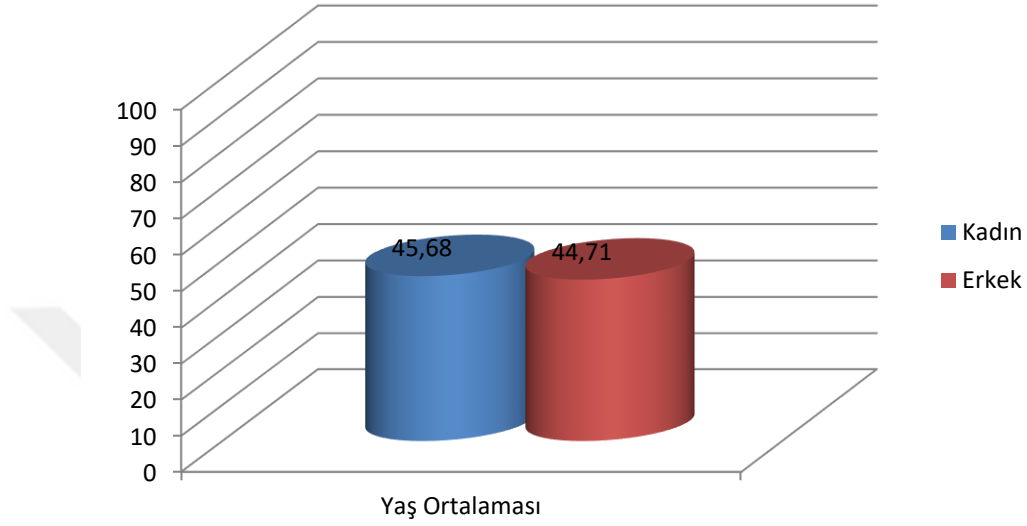
Şekil.3: Karaciğer sirozu hastalarının cinsiyetlerinin etyolojiye göre dağılımı

Şekil 3'e göre, etyolojisi HBV olan hastaların 19'u (%18,3) kadın ve 85'i (%81,7) erkek, etyolojisi HDV olan hastaların 14'ü (%24,1) kadın ve 44'ü (%75,9) erkek, etyolojisi HCV olan hastaların 6'sı (%50) kadın ve 6'sı (%50) erkek ve diğer etyolojili olan hastaların 5'i (%22,7) kadın ve 17'si (%77,3) erkektir.



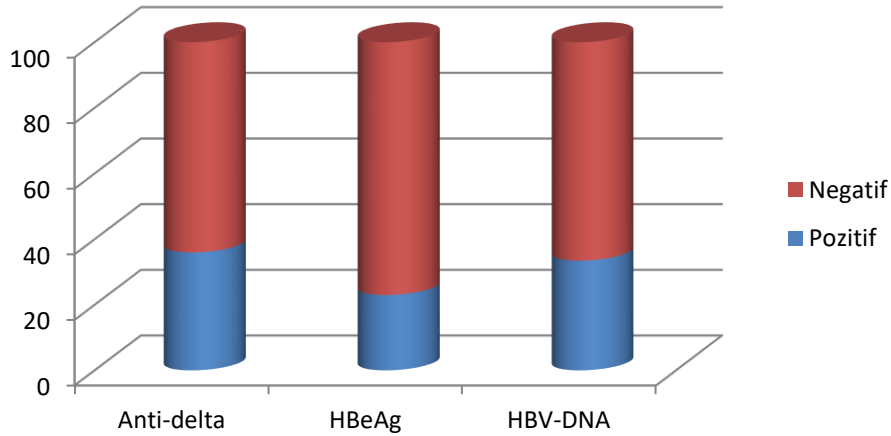
Şekil. 4: Karaciğer sirozu hastalarının yaşlarının etyolojiye göre ortalamaları

Şekil 4'e göre, karaciğer sirozu hastalarında etyoloji grubu HBV olan hastaların yaş ortalaması 46, HDV olan hastaların 41,38, HCV olan hastaların 49,75 ve Diğer etyolojili olan hastaların ise 46,54' tür.



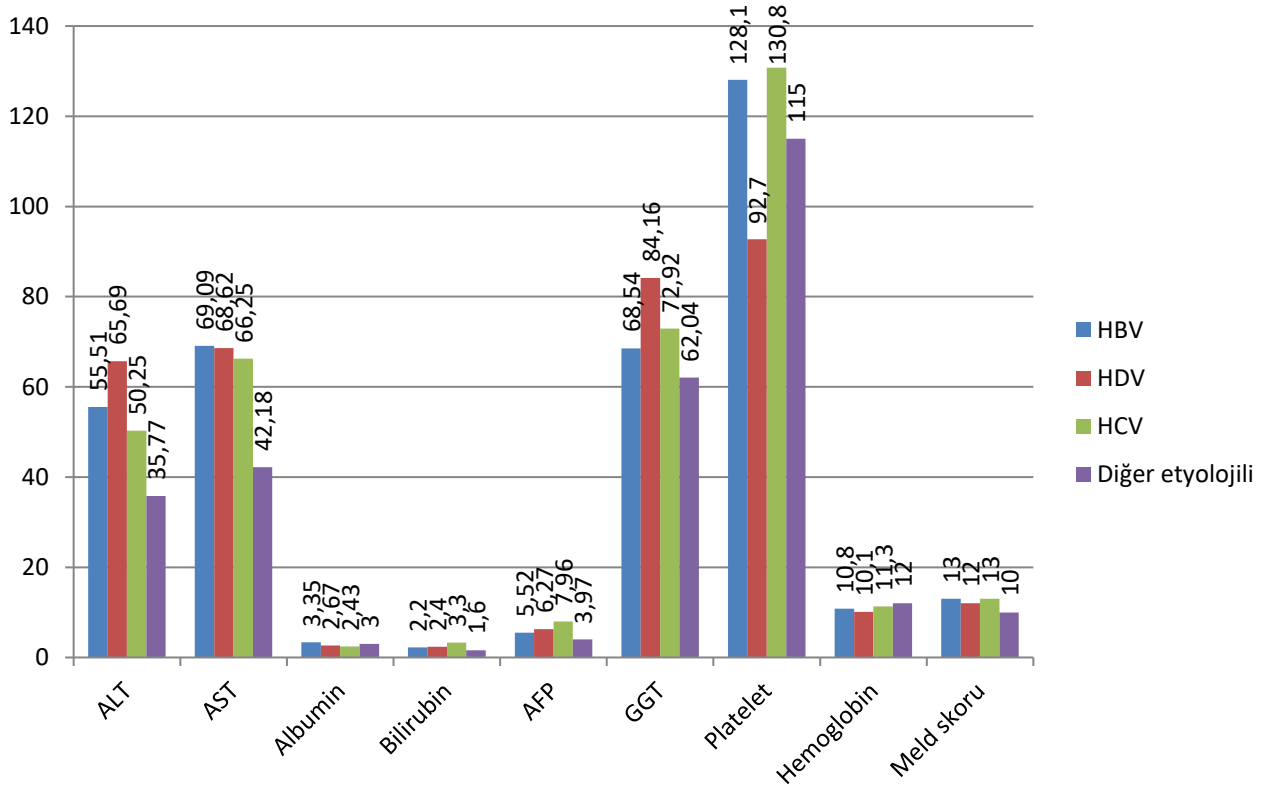
Şekil.5: Karaciğer sirozu hastalarının yaşlarının cinsiyete göre ortalamaları

Şekil 5'e göre, karaciğer sirozu olan kadınların yaş ortalaması 45,68 ve karaciğer sirozu olan erkek hastaların yaş ortalaması 44,71'dir.



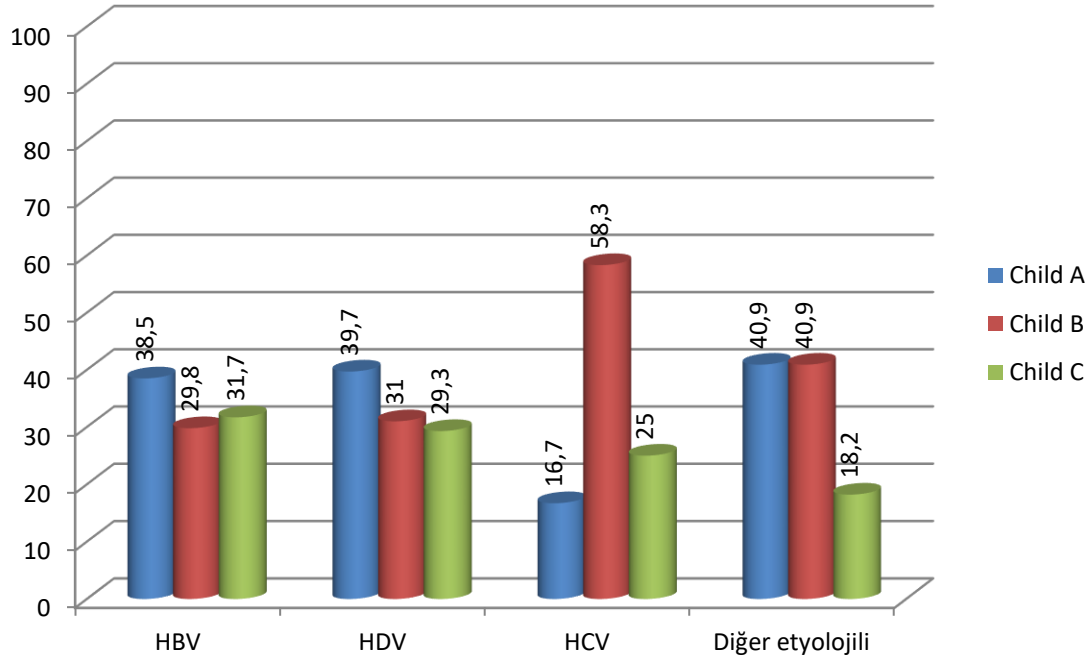
Şekil.6: HBsAg değeri pozitif olan hastaların Anti-delta, HBeAg ve HBV-DNA dağılımı

Şekil 6'ya göre, HBsAg değeri pozitif olan hastaların 58'inin (%36) Anti-delta değeri pozitif, 37'sinin (%23) HBeAg değeri pozitif ve 54'ünün (%33,5) HBV-DNA değeri pozitifdir.



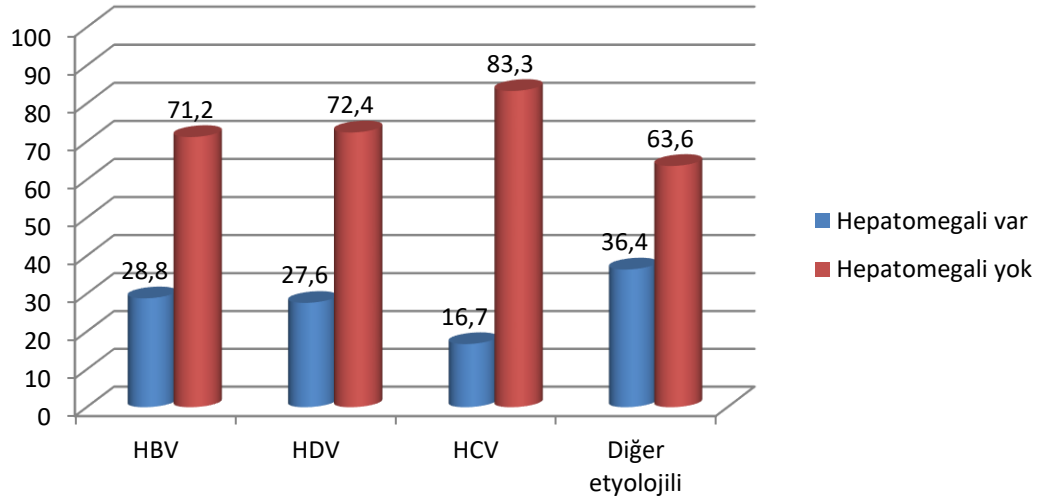
Şekil.7: Karaciğer sirozu hastalarında ALT, AST, Albumin, Bilirubin ve AFP değerlerinin etyolojiye göre ortalamaları

Şekil 7 ye göre en yüksek ALT ortalaması HDV de (65,6 U/L) görülürken ,diğer etyolojili grupta ALT düzeyi en düşük saptanmıştır.AFP ortalaması HCV de (7,96 IU/ml) belirgin olarak yüksek saptanmıştır.Trombosit sayısı ortalaması HDV de (92,7 K/uL) diğer gruplara göre daha düşük düzeyde bulunmuştur.



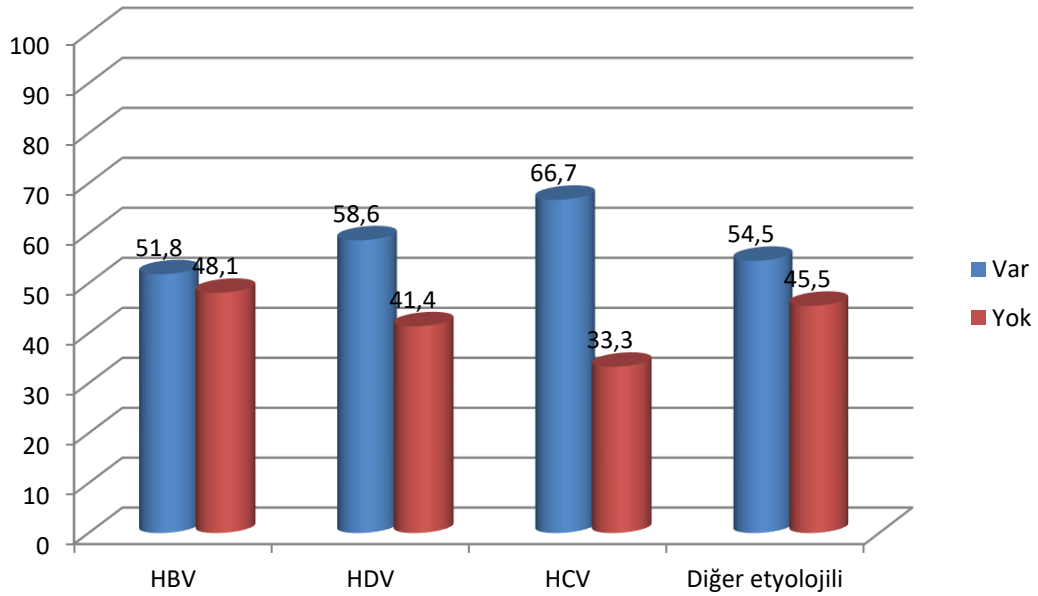
Şekil.8: Child-Pugh sınıflamasına göre etyolojik grupların dağılımı

HBV olan hastaların % 38,5'inin (n=40) Child A , %29,8'inin (n=31) Child B, % 31,7'sinin (n=33) Child C sınıfında olduğu görülmektedir. HDV olan hastaların % 39,7'sinin (n=23) Child A, %31'inin (n=18) Child B, % 29,3'ünün (n=17) Child C sınıfında olduğu saptanmıştır. HCV olan hastaların % 16,7 sinin (n=2) Child A , %58,3'ünün (n=7) Child B, % 25'inin (n=3) Child C sınıfında olduğu görülmektedir. Diğer etyolojili olan hastaların % 40,9'unun (n=9) Child A, %40,9'unun (n=9) Child B, % 18,2'inin (n=4) Child C sınıfında olduğu bulunmuştur.



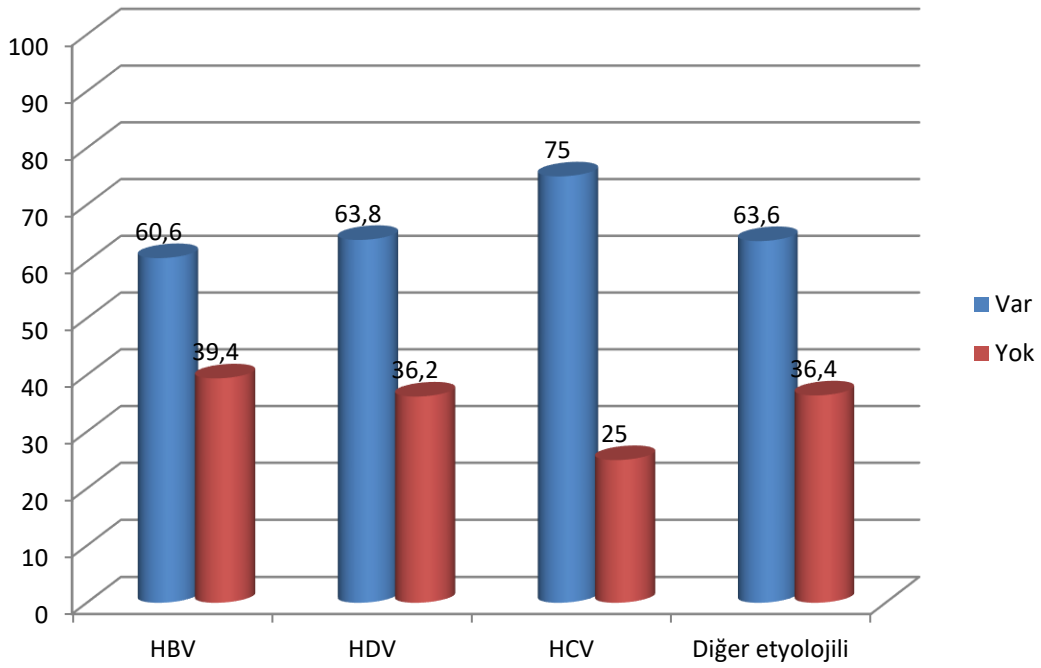
Şekil.9: Etiyolojik faktörlere göre hepatomegali varlığı

Hepatomegali varlığı diğer etyolojili grupta %36,4 (n:8) saptandı. HCV de %16,7 (n:2) bulundu.



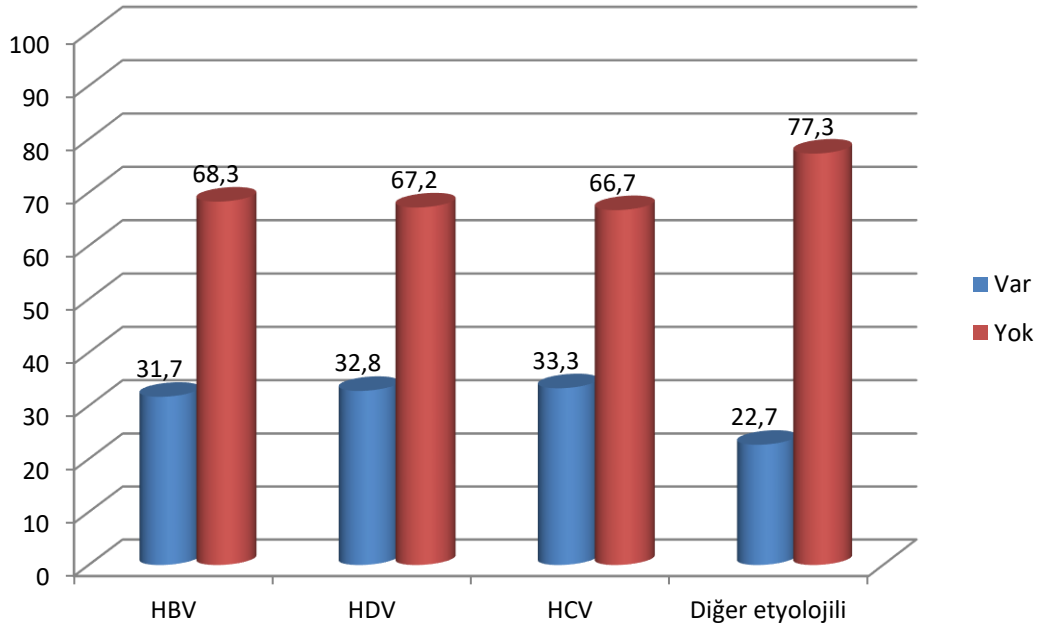
Şekil.10: Etiyolojik faktörlere göre asit varlığı

Karaciğer sirozu hastalarında asit ;HBV olan hastaların 54'ünde (% 51,8) ,HDV olan hastaların 34'ünde (% 58,6) ,HCV olan hastaların 8'inde (% 66,7) , diğer etyolojili olan hastaların 12'sinde (% 54,5) saptandı.



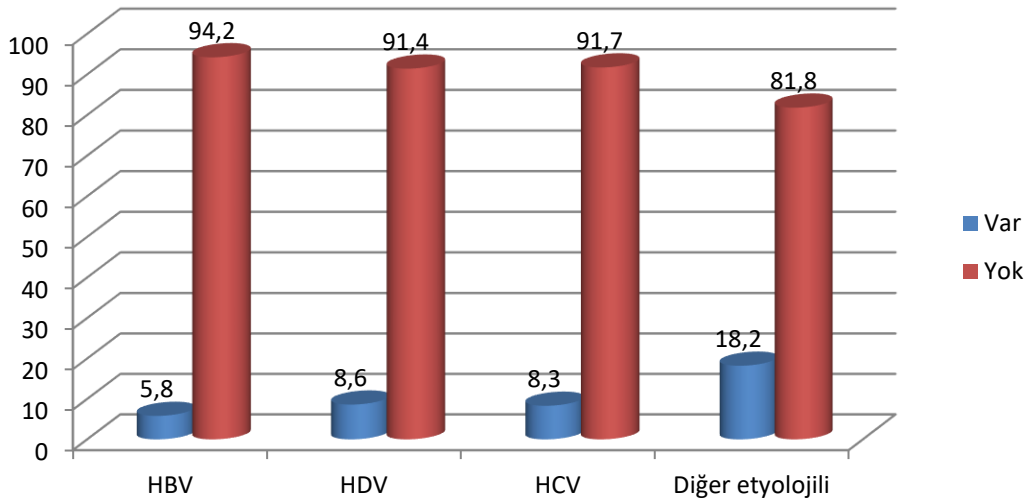
Şekil.11: Etiyolojik faktörlere göre özafagus varisi varlığı

Şekil 11'e göre, HBV olan hastaların 63'ünde (% 60,6),HDV olan hastaların 37'sinde (% 63,8) ,HCV olan hastaların 9'unda (% 75,0) Kriptojenik olan hastaların 14'ünde (% 63,6) özafagus varisi gözlenmiştir.



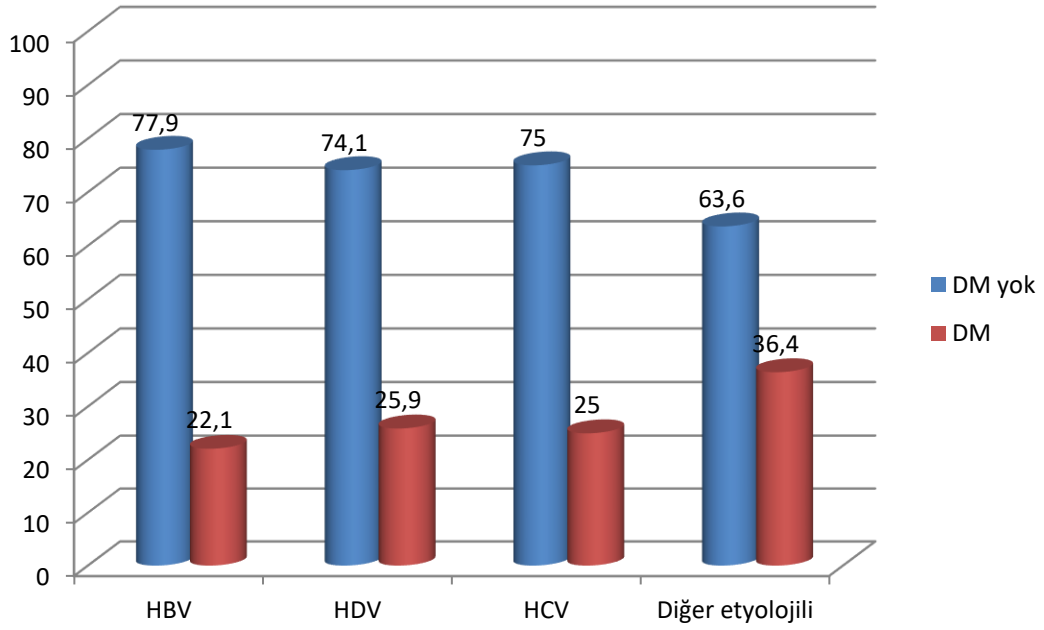
Şekil.12: Etiyolojik faktörlere göre hepatik ensefalopati varlığı

Şekil 12' ye göre, HBV olan hastaların 33'ünde (% 31,7) ensefalopati gözlenirken, 71'inde (%68,3) ensefalopati gözlenmemiştir. HDV olan hastaların 19'unda (% 32,8) ,HCV olan hastaların 4'ünde (% 33,3), diğer etyolojili grupta olan hastaların 5'inde (% 22,7) hepatik ensefalopati saptanmıştır.



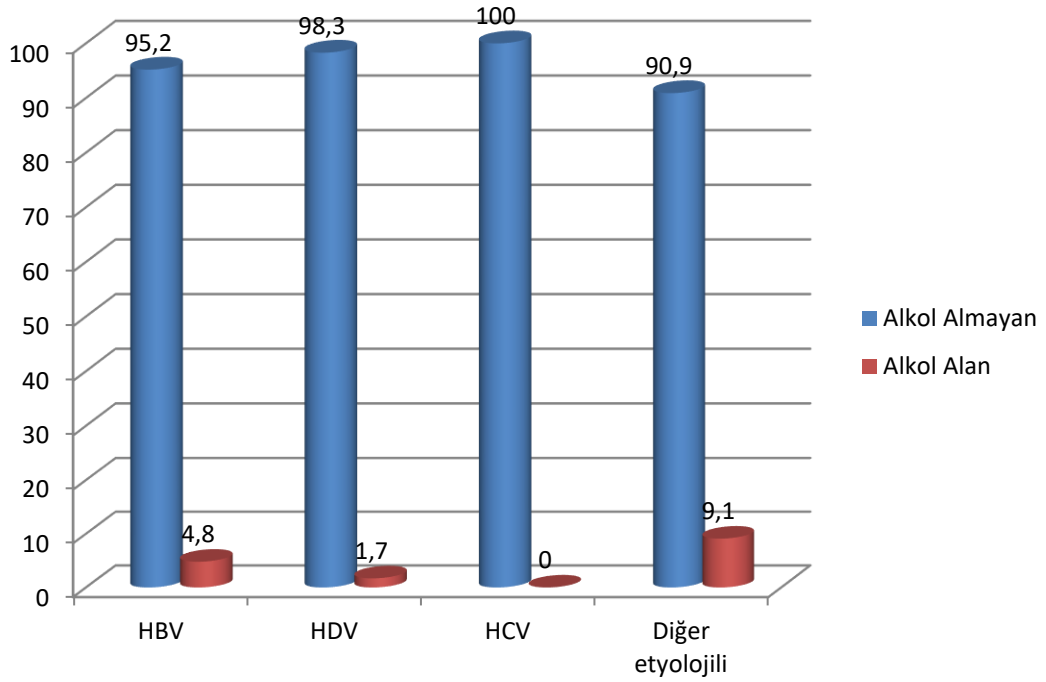
Şekil.13: Etiyolojik faktörlere göre portal ven trombozu varlığı

Grafik 13'e göre, etyoloji grubu HBV olan hastaların 6'sında (% 5,8) portal ven trombozu gözlenirken, 98'inin (%94,2) portal ven trombozu gözlenmemiştir. Diğer etyolojili olan grupta hastaların 4'ünde (% 18,2) portal ven trombozu gözlenirken, 18'inde (% 81,8) portal ven trombozu saptanmamıştır.



Şekil.14: Etiyolojik faktörlere göre diabetes mellitus varlığı

Şekil 14'e göre, diğer etyolojili grupta olan hastaların 8'inde (% 36,4) Diyabetes Mellitus bulunmakta iken , 14'ünde (%63,6) diabetes mellitus yoktur.



Şekil.15: Etiyolojik faktörlere göre alkol alımının dağılımı

Şekil 15'e göre, etyoloji grubu HBV olan hastaların 5'i (% 4,8) alkol alırken, 99'u (%95,2) alkol almamaktadır.HDV olan hastaların 1'i (% 1,7) alkol alırken, 57'si (%98,3) alkol almamaktadır.HCV olan hastaların hiçbiri alkol almamaktadır.Diğer etyolojili grupta olan hastaların 2'si (% 9,1) alkol alırken, 20'si (%90,9) alkol almamaktadır.

Vücut kitle indeksinin, karaciğer boyutu, Özafagus varisi, Asit, Ensefalopati, Diyabetes Mellitus, HBsAG ve Anti-Delta değişkenlerine göre anlamlı fark gösterip göstermediğinin belirlenmesi için yapılan bağımsız örneklem t testinin sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo.7: Karaciğer Sirozu Hastalarının Vücut Kitle İndekslerinin, Hepatomegali, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Diyabetes Mellitus, HBsAg ve Anti-Delta Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Kategori	N	X	S	sd	t	p
Hepatomegali	Yok	140	24,93	4,45	194	-0,95	0,344
	Var	56	25,62	5,06			
Özafagus Varisi	Yok	73	26,36	5,51	194	2,92	0,004
	Var	123	24,40	3,87			
Asit	Yok	88	25,81	5,21	194	1,88	0,062
	Var	108	24,57	4,05			
Ensefalopati	Yok	135	25,72	4,94	194	2,71	0,007
	Var	61	23,81	3,56			
Diyabetes Mellitus	Yok	147	25,03	4,53	194	-0,48	0,632
	Var	49	25,40	4,96			
HBsAg	Yok	35	25,54	4,60	194	0,57	0,567
	Var	161	25,04	4,65			
Anti-Delta	Yok	137	25,29	4,40	194	0,73	0,467
	Var	59	24,76	5,17			

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile hepatomegali arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Hepatomegalisi olanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,62) ile hepatomegalisi olmayanların vücut kitle indeksi ortalaması (24,93) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile özafagus varisi bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bir başka deyişle, araştırmaya katılan siroz hastalarından özafagus varisi olanların vücut kitle indeksi ortalaması (24,40) ,özafagus varisi bulunmayanların vücut kitle indeksi ortalamasından (26,36) anlamlı bir şekilde daha küçüktür.

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile asit bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Asit bulunanların vücut kitle indeksi ortalaması (24,57) ile asit bulunmayanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,81) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile ensefalopati bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Hepatik ensefalopatisi olanların vücut kitle indeksi ortalaması (23,81) ,ensefalopatisi bulunmayanların vücut kitle indeksi ortalamasından (25,72) anlamlı bir şekilde daha küçüktür.

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile diyabetes mellitus hastası olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyabetes mellitus hastası olanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,40) ile diyabetes mellitus hastası olmayanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,03) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile HBsAg değerinin pozitif veya negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). HBsAg değeri pozitif olanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,04) ile HBsAg değeri negatif olanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,54) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 7'e göre, vücut kitle indeksi ile Anti-delta değerinin pozitif veya negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Anti-delta değeri pozitif olanların vücut kitle indeksi ortalaması (24,76) ile Anti-Delta değeri negatif olanların vücut kitle indeksi ortalaması (25,29) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Vücut kitle indeksinin Portal Ven Trombozu değişkenine göre anlamlı fark gösterip göstermediğinin belirlenmesi için yapılan Mann Whitney U testinin sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo.8: Vücut kitle indeksinin portal ven trombozunun varlık yokluk durumuna göre karşılaştırılması

Portal Ven Trombozu	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
Yok	180	100,43	18078	1092	0,109
Var	16	76,75	1228		

Tablo 8’ye göre, vücut kitle indeksi ile portal ven trombozu bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Portal ven trombozu olanların vücut kitle indeksi sıra ortalamaları ortalaması ile (76,75) portal ven trombozu bulunmayanların vücut kitle indeksi sıra ortalaması (100,43) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Vücut kitle indeksinin Anti-HCV ye göre anlamlı fark gösterip göstermediğinin belirlenmesi için yapılan Mann Whitney U testinin sonuçları Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo. 9: Vücut kitle indeksinin Anti-HCV değerine göre karşılaştırılması

Anti-HCV	N	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	U	p
Negatif	184	98,30	18088	1068	0,850
Pozitif	12	101,50	1218		

Tablo 9’a göre, vücut kitle indeksi ile Anti-HCV değerinin pozitif veya negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Anti-HCV değeri pozitif olanların vücut kitle indeksi sıra ortalaması (101,50) ile Anti-HCV değeri negatif olanların vücut kitle indeksi sıra ortalaması (98,30) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo.10: Çalışmamızda Bulunan Karaciğer Sirozu Hastalarının Yaşlarının, Hepatomegali, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Diyabetes Mellitus, HBsAg ve Anti-Delta Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Kategori	N	X	S	sd	t	p
Hepatomegali	Yok	140	44,52	13,57	194	-0,68	0,500
	Var	56	45,95	12,75			
Özafagus Varisi	Yok	73	43,51	12,05	194	-1,15	0,251
	Var	123	45,77	14,00			
Asit	Yok	88	42,58	13,22	194	-2,25	0,025
	Var	108	46,84	13,16			
Ensefalopati	Yok	135	43,80	12,47	194	-1,77	0,078
	Var	61	47,43	14,84			
Portal Ven Trombozu	Yok	180	45,26	13,32	60,34	1,17	0,242
	Var	16	41,18	13,13			
Diyabetes Mellitus	Yok	147	43,65	13,49	194	-2,35	0,020
	Var	49	48,76	12,15			
HBsAg	Yok	35	46,97	13,06	194	1,00	0,318
	Var	161	44,48	13,38			
Anti-Delta	Yok	137	46,33	13,73	194	2,27	0,025
	Var	59	41,68	11,80			

Tablo 10'a göre, yaş ile hepatomegali arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yaş ile özafagus varisi bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Özafagus varisi bulunanların yaş ortalaması (45,77) ile varis bulunmayanların yaş ortalaması (43,51) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Yaş ile asit bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Siroz hastalarından asit bulunanların yaş ortalaması (46,84), asit bulunmayanların yaş ortalamasından (42,58) anlamlı bir şekilde daha büyüktür.

Yaş ile ensefalopati bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ensefalopati bulunanların yaş ortalaması (47,43) ile ensefalopati bulunmayanların yaş ortalaması (43,80) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Yaş ile portal ven trombozu bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Portal ven trombozu bulunanların yaş ortalaması (41,18) ile karaciğerinde portal ven trombozu bulunmayanların yaş ortalaması (45,26) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Yaş ile diyabetes mellitus hastası olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetes mellitus hastası olanların yaş ortalaması (48,76) diyabetes mellitus hastası olmayanların yaş ortalamasından (43,65) anlamlı bir şekilde daha büyüktür.

Yaş ile HBsAg değerinin pozitif veya negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). HBsAg değeri pozitif olanların yaş ortalaması (44,48) ile HBsAg değeri negatif olanların yaş ortalaması (46,97) arasında anlamlı bir fark yoktur.

Yaş ile Anti-delta değerinin pozitif veya negatif olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bir başka deyişle, araştırmaya katılan siroz hastalarından Anti-delta değeri pozitif olanların yaş ortalaması (41,68) Anti-delta değeri negatif olanların yaş ortalamasından (46,33) anlamlı bir şekilde daha küçüktür.

Cinsiyet değişkeni ile hepatomegali, özafagus varisi, asit, ensefalopati, portal ven trombozu, diyabetes mellitus, HBsAg ve Anti-Delta değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi için yapılan Ki-Kare testinin sonuçları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo.11: Cinsiyet ile Hepatomegali, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Diyabetes Mellitus, HBsAg ve Anti-Delta Değişkenleri Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Değişken	Kategori	Cinsiyet		sd	X ²	p
		Kadın	Erkek			
Hepatomegali	Yok	35	105	1	1,832	0,176
	Var	9	47			
Özafagus varisi	Yok	17	6	1	0,047	0,828
	Var	27	96			
Asit	Yok	14	74	1	3,923	0,048
	Var	30	78			
Ensefalopati	Yok	33	102	1	0,992	0,319
	Var	11	50			
*Portal Ven Trombozu	Yok	42	138	1	0,466	0,532
	Var	2	14			
Diyabetes Mellitus	Hasta değil	35	112	1	0,625	0,429
	Hasta	9	40			
HBsAG	Negatif	10	25	1	0,917	0,338
	Pozitif	34	127			
Anti-Delta	Negatif	30	107	1	0,079	0,778
	Pozitif	14	45			

Tablo 11 incelendiğinde cinsiyet ile sadece asit arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Hastanın kadın veya erkek olması ile asit varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ifade edilebilir.

Cinsiyet ile hepatomegali, özafagus varisi, ensefalopati, portal ven trombozu, diyabetes mellitus, HBsAg ve Anti-Delta değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Hastanın kadın veya erkek olması ile bu değişkenler arasında bir ilişki olmadığı ifade edilebilir.

Tablo.12: Replikasyon düzeyi İle ALT, AST, GGT, Albumin, Bilirubin, Trombosit sayısı, Child Skoru ve Meld Skoru Arasındaki İlişkiler

Değişkenler	ALT	AST	GGT	Albumin	Bilirubin	Trombosit	Child s.	Meld s.
Replikasyon (log10 copies/ml)	0,005	-0,048	0,278	0,023	-0,055	0,001	-0,190	-0,159
	0,947	0,502	0,000	0,745	0,444	0,986	0,008	0,026

Tablo 12'ye göre, Replikasyon değeri ile ALT, AST, Albumin, Bilirubin ve trombosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Fakat Replikasyon değeri ile GGT değeri arasında pozitif yönde düşük düzeyde ($r=0,278$, $p<0,05$), Child skor ($r=-0,19$, $p<0,05$) ve meld skor ($r=-0,159$, $p<0,05$) değerleri ile negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Tablo.13: Karaciğer Sirozu Hastalarının Replikasyon Düzeyinin, Karaciğer Boyutu, Özafagus Varisi, Asit, Ensefalopati, Portal Ven Trombozu, Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Kategori	N	X	S	sd	t	p
Hepatomegali	Yok	140	1,52	3,37	194	0,25	0,801
	Var	56	1,39	2,17			
Özafagus Varisi	Yok	73	2,15	4,18	93,244	2,04	0,044
	Var	123	1,08	2,07			
Asit	Yok	88	1,96	2,55	194	2,00	0,046
	Var	108	1,09	3,40			
Ensefalopati	Yok	135	1,76	3,44	185,803	2,34	0,020
	Var	61	0,86	1,91			
Portal Ven Trombozu	Yok	180	1,46	3,11	60,34	-0,27	0,786
	Var	16	1,68	2,62			

Tablo 13'e göre, Replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ile hepatomegali arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) değeri ile özafagus varisi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).Özafagus varisi bulunanların replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ortalaması (1,08) ,özafagus varisi bulunmayanların replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) değerleri ortalamasından (2,15) anlamlı bir şekilde daha küçüktür.

Replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ile asit arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Asit bulunanların replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ortalaması (1,09) ,asit bulunmayanların replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ortalamasından (1,96) anlamlı bir şekilde daha küçüktür.

Replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ile ensefalopati arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ensefalopati bulunanların replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ortalaması (1,91) , ensefalopati bulunmayanların replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ortalamasından (3,44) anlamlı bir şekilde daha küçüktür.

Replikasyon düzeyi(log10 copies/ml) ile portal ven trombozu bulunma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo. 14: Child Skoru ile Meld Skoru, Vücut Kitle İndeksi, HBV DNA, HCV RNA,HDV RNA Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Değişken	Kategori	Child Skoru		sd	X ²	p
		10'un altı	10 ve üzeri			
Meld Skoru	10'un altı	79	2	1	48,743	0,000
	10 ve üzeri	59	56			
VKI	25' in altı	63	39	1	7,626	0,006
	25 ve üzeri	75	19			
HBV DNA (cut off)	2000'in altı	51	25	1	0,599	0,439
	2000 ve üzeri	21	7			
HCV RNA (cut off)	1000000'in altı	129	57	1	1,941	0,286
	1000000 ve üzeri	9	1			
HDV RNA (cut off)	10000'in altı	113	53	1	2,840	0,092
	10000 ve üzeri	25	5			

Tablo 14' e göre, child skorunun 10'un üzerinde veya altında olması ile meld skorunun 10'un üzerinde veya altında olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Benzer şekilde, child skorunun 10'un üzerinde veya altında olması ile vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde veya altında olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 14' e göre, child skorunun 10'un üzerinde veya altında olması ile HBV DNA 2000'in üzerinde veya altında olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, child skorunun 10'un üzerinde veya altında olması ile HCV RNA değerlerinin 1000000'un üzerinde veya altında olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Son olarak, child skorunun 10'un üzerinde veya altında olması ile HDV RNA değerlerinin 10000'in üzerinde veya altında olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda ülkemiz genelinde yapılan önemli epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmıştır. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada; HBsAg pozitifliği % 4, anti-HBs pozitifliği % 32 anti-HCV pozitifliği % 0.95 , anti-delta IgG pozitifliği % 2.7 olarak saptanmıştır (47).

Değertekin H. ve ark.'nın yapmış olduğu geniş ölçekli bir araştırmada ülkemizde 1980- 2005 yılları arasında delta hepatiti ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın neticesinde delta hepatitinde yıllar içerisinde bir azalma olduğu (% 4.1 den % 2.9 'a) tespit edilmiştir. Özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde sorun olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca delta pozitifliği kronik HBV olgularında % 20 (5961 olgu), siroz olgularında % 32.5 olarak bulunmuştur (48) .

Viral Hepatitle Savaşım Derneği(VHSD) tarafından 2009 yılında yapılan 'otobüs projesinde' HbsAg pozitif saptanan bireylerde Anti-delta çalışılmış ve % 2.39 oranında Anti-delta pozitifliği saptanmıştır (49).

Değertekin H. ve ark.'nın yapmış olduğu bir metaanaliz çalışmada ülkemizde 1980-2005 yılları arasında 20 farklı merkezden yapılan toplam 62 çalışma incelenmiş ve dışlama kriterlerinden sonra değerlendirmeye alınan 30 çalışmada 5231 kronik HBV'li, 1503 sirozlu olgu olmak üzere toplamda 6734 olgu değerlendirilmiştir. Metaanaliz çalışmanın sonucunda delta infeksiyonunun esas olarak Güneydoğu Anadolu bölgesinde sorun olduğu; 1995 yılı öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında 1995 sonrası dönemde olgu sayısında azalma olduğu, bu azalmanın özellikle batı bölgelerinde daha belirgin bulunduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak delta infeksiyonu son yıllarda azalma eğiliminde olmakla birlikte halen önemini sürdüren bir infeksiyon hastalığıdır (50,51). HDV infeksiyonunun yaygınlığı, HBV infeksiyonuna göre daha az olmasına rağmen birlikte oluşturulan hastalığın daha ağır olması nedeniyle önemini ve ciddiyetini korumaktadır (52).

Ayyıldız MO. tarafından yöremizde 1994 yılında yapılmış olan çalışmada; Güneydoğu Anadolu Bölgesinde viruslar arasında siroz etyolojisinde HBsAg pozitifliğinin (%75) olduğu, HCV'nin daha az oranda (%16) etyolojik pay ve öneme sahip bulunduğu saptanmış. Ayrıca, HDV'nin %30 gibi azımsanmayacak bir oranda rol ve payının olduğu belirlenmiştir(53). Bu çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda tüm etyolojiler içerisinde ilk sırada HBV enfeksiyonunun yer aldığı görüldü(%53.1).Delta enfeksiyonu %29.6, HCV enfeksiyonu %6.1, diğer etyolojiler %11.2 oranında saptandı.

Çalışmaya demografik açıdan bakıldığında; erkek cinsiyet HBV enfeksiyonu olan karaciğer sirozu hastalarında %81,7 (n:85) en yüksek bulunurken ,HCV li siroz hastalarında kadın ve erkekler eşit oranda saptandı(%50-%50).Yaş ortalaması en yüksek grup HCV pozitif siroz hastaları olarak bulundu(49,7). Vücut kitle indeksi ortalamaları diğer etyolojiler grubu içerisinde viral etyolojilere göre yüksekti(26,1).

HbsAg pozitif olan hastalarda Anti-delta pozitiflik oranı %36 (n:58) olarak saptandı.Ayrıca HbsAg pozitif olan hastaların %33.5 (n:54) inde HBV DNA pozitifliği.

İleri evre karaciğer hastalığını göstermesi açısından önemli olan child-pugh evrelemesinde dikkat çeken nokta Child B hastaların yüksek oranda HCV pozitif %58.3 (n:7),Child C hastaların ise %31,7(n:33) ile HBV pozitif olmasıydı.

Hepatomegali % 36.4 (n:8) ve Alkol alımı %9.1 (n:2) diğer etyolojiler grubunda yüksek bulundu.Alkole bağlı siroz,non-alkolik steatohepatit gibi etyolojiler bu grupta değerlendirildiğinde sonuçlar korelasyon göstermektedir.

Karaciğer sirozu komplikasyonlarından asit varlığı % 66.7 (n:8) ,özafagus varisleri %75 (n:9) ve ensefalopati %33.3 (n:4) ile en yüksek oranda HCV pozitif hastalarda bulundu.Portal ven trombozu ise %18.2 (n:4) ile diğer etyolojiler grubunda anlamlı yüksek idi.

Bu çalışmamızda özafagus varisi olanlarda vücut kitle indeksi ortalaması daha düşük saptandı.Sonuç yorumlanırken ileri evre karaciğer hastalığında oral alım bozukluğu, kaşeksi gibi nedenler de VKİ de azalma yapacağı için aşıkardır ve göz önüne bulundurulmalıdır.

Viral replikasyon düzeyi(copies/ml) ile biyokimyasal parametreler bakıldığında düşük GGT ile düşük düzeyde anlamlı ilişki bulundu. Viral replikasyon düzeyi(copies/ml) ile ileri evre karaciğer sirozunu belirleyen Child-Pugh skoru ve MELD skoru arasında negatif düşük düzeyde ilişki saptandı.Bu durum için ileri evre karaciğer sirozlu hastaların anti viral tedavi almış veya alıyor olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmamızda Child-Pugh skoru 10 ve üzeri ileri evre karaciğer sirozu hastalarıyla MELD Skoru arasında (10 ve üzeri) güçlü bir ilişki mevcut idi. Başlangıçta transplantasyon önceliğinin saptanması, mortalite ve hastalık şiddetini belirlemek amacıyla kullanılması planlanmış olan MELD skorlama sisteminin önemi giderek artmaktadır.

Dikkat çeken bir diğer husus Anti-delta pozitif olanların yaş ortalamasının (41.6) ,negatif olanların ortalamasına göre (46.3) anlamlı ölçüde küçük saptanması idi.Buradan hareketle çalışmamızda yer alan Delta enfeksiyonu pozitif hastalar diğer gruplara göre daha genç bir popülasyonu oluşturmaktadır denebilir. Bu durum delta enfeksiyonunun karaciğer sirozu oluşturmada hızlı progresyon göstermesi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; karaciğer sirozunda HBV enfeksiyonunun tüm etyolojiler içerisinde halen ilk sırada yer aldığı, HCV ve delta enfeksiyonunun önceki çalışmalar ile kıyaslandığında oranının azaldığı ancak halen bölgemizde önemli bir sorun olduğu görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2007;45:507–39.
2. Çavdar S. Karaciğer ve safra kesesi anatomisi, içinde. In: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, editors. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. pp. s.295–301.
3. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrhosis. The Lancet , 2014 ;383: 1749
1761
4. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis, Deutsches Aerzteblatt Internationale, 2013 ; 110:85-91
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185.
6. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper c, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe. Canada and Israel. Liver Int 2011;31:30-60.
7. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Mikrobiol Infect. 2015 Nov;21(11):1020-6.
8. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Sherlock S, Dooley J, editors. Disease of liver and biliary system. 11th ed. London: Oxford Blackwell Scientific; 2002. pp. 365–78.
9. Ökten A. Karaciğer sirozu, içinde. In: Büyükoztürk K, Atamer T, Dilmener M, editors. İç Hastalıkları cilt-1. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. pp. s.1077–88.
10. Değertekin B. Tözün N. Sirozda Patogenez ve Patoloji, Türkiye Klinikleri, 2013;6(3):5-12
11. Dolar E. Karaciğer Sirozu. Dolar E. ed. Klinik Karaciğer Hastalıkları, Bursa, Nobel Güneş Tıp Kitabevi 2002; 343-361
12. P. P. Anthony, K. G. Ishak, N. C. Nayak, H. E. Poulsen, P. J. Scheuer, and L. H. Sobin. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull World Health Organ. 1977; 55(4): 521–540.
13. Schuppan D , Afdhal NH. Liver Cirrhosis. Lancet. 2008 Mar 8; 371(9615): 838–851.

14. Gressner, A. M. and R. Weiskirchen . Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- β as major players and therapeutic targets. J Cell Biol Med 2006. 10:76–99.
15. Değertekin B. Tözün N. Sirozda Patogenez ve Patoloji, Türkiye Klinikleri, 2013;6(3):5-12
16. Yalçın K, Atay AE. Karaciğer Safra yolu ve Pankreas Hastalıkları. In: Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi. çeviri editörleri: Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH. 54. basım. Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2016; 682-683
17. Garcia-Tsao G. Siroz ve komplikasyonları. In: Goldman L, Schafer AI (eds). Goldman's Cecil Medicine. Çeviri editörü: Ünal S, 24. basım. Ankara. Güneş Tıp Kitabevi. 2015; 1003-1005
18. Uygun A., Sirozun Laboratuvar Tanısı, Türkiye Klinikleri Dergisi, 2007; 3(16): 28-33
19. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut. 2000; 46:1-4.
20. Beddosa P. Carrat F. Liver biopsy: the best not the gold standart, Journal of Hepatology, 2009; 50(1):1-3
21. Fattovich G, Giustina G; Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. Gastroenterology. 1997; 112: 463-472.
22. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology. 2006; 217-231.
23. Özel M. Karaciğer Sirozu. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. 2007; 489-499
24. Ho YP, Chen YC, Yang C: 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.
25. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. Burroughs Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 24:453-464
26. 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.
27. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000; 31:864-871.

28. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *comment_Hepatology*. 2001;33:464-470.
29. 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*. 2005;242:244-251.
30. Bacon B. Liver cirrhosis and its complications. In: Fauci SA. Braunwald E. Hauser LS. Kasper LD. Longo DL. Jameson JL. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA. McGrawHill Company; 2008,17th edition, 2(13): 1971-80.
31. Kaymakoglu S. Portal Hipertansiyon: Tanım ve Sınıflandırma, *Türkiye Klinikleri Dergisi Gastroenterohepatoloji*, 2008;1:1-3
32. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension:from pathophysiology to clinical practice, *Liver International*, 2005; 25:1079-90
33. Bolondi L, Gondolfi L, Arienti V, Caletti GC, Carcioni E, Gasbarrini G, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology*. 1982;142:167-172.
34. Bolondi L, Maziotti A, Arienti V, Casonova P, Gasbarrini G, Cavallari A, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension and after portosystemic shunt operations. *Surgery*. 1984;95:261-269.
35. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları .1.baskı.İstanbul medikal yayıncılık* 2005; 887-883.
36. Göral V. Özofagus Varis Kanamalarında Primer Profilaksi, *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2008;1:47-50
37. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition), *Digestive Endoscopy* 2010;22(1):1-9
38. Laine L. Upper gastrointestinal tract hemorrhage. *West Journal of Medicine*, 1991;155:274-279
39. Grace ND. Diagnosis and treatment of intestinal bleeding secondary to portal hyperpyension. *American Collage of Gastroenterology*, 1997;92:1081-91

40. Buccino RV. et al. Endoscopic approach to patients with portal hypertension: a complex diagnosis. A retrospective study based on 10 years experience, *Journal of Nepal Meicine*, 1990;4:76-79
41. Ekiz F. Başar Ö. Özofagus Varislerinin Tedavisi, *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2011;4:56-61
42. Ters J. Bordas JM.et al. Propranolol versus sclerotherapy in preventing variceal rebleeding: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993, 105: 1508-1514
43. Sonsuz A. Karaciğer sirozu hasta takibi ve klinik sorunlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, 2007:99-112
44. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. *Klinik gastroenteroloji Nobel &Güneş Tıp Kitabevleri* 2005; 626-33
45. Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-895.
- 46.Pawlotsky JM, Mchutchison J.Kronik viral ve otoimmun hepatitler.In:Goldman L,Schafer AI (eds).Goldman's Cecil Medicine. Çeviri editörü:Ünal S,24. basım.Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2015;974-978
47. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö. A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey, The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting® 2010. October 29 November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789, *Hepatology* Vol 52 S1:697
48. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalance of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: An analysis of clinical studies, *Türk J Gastroenterol.* 2006;17(1):25-34.
49. Örmeci N, Balık İ, Tabak F, Saltoğlu N, Tosun S, Şencan İ, Güner R, Öztoprak N, Gürbüz Y. Otobüsle dolaşılan illerdeki HBsAg pozitif kişilerdeki HDV sonuçları, X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Antalya, (2010) s.173, P18-04
50. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydın C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey:a meta-analysis, *Liver Int* 2008;28(4):494-8.
- 51.Tosun S.Viral hepatitlerin ülkemizde değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg.* 2013;27(Ek 2):128-134

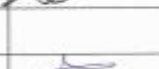
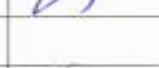
52. Rizzetto M. Hepatitis D: clinical features and therapy, Dig Dis 2010;28(1):139-43.

53. Ayyıldız MO.Yöremizde karaciğer sirozunda HBV, HDV ve HCV'nin rolü.DÜTF, Tıpta Uzmanlık Tezi, 1994, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. Fikri CANORUÇ).



7.EKLER

EK-1:Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Formu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
02					
KARAR					
Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Dr. Ziver GÜN, Prof. Dr. Kadri GÜL, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "2002-2017 yılları arasında D.Ü.T.F hastanesine başvuran karaciğer sirozlu hastalarda hepatit B,C, delta enfeksiyonlarının prevalansı ve klinik özellikler" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Prevalence and clinical characteristics of hepatitis B,C, delta infections in patients with liver cirrhosis who attended D.Ü.T.F. hospital between 2002-2017" planned by Kendal YALÇIN, Ziver GÜN, Kadri GÜL, Feyzullah UÇMAK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 24.11.2017		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	M. Veyis BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90 412 248 80 01-16/4631 Faks:+90 412 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com