

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

**İLERİ FİBROZİSİ VEYA SİROZU OLAN HASTALARDA, SERUM
BİYOBELİRTEÇLERİNİN HCC GELİŞİMİYLE İLİŞKİSİ**

DR.ÜMİT TULUPÇUOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

**İLERİ FİBROZİSİ VEYA SİROZU OLAN HASTALARDA, SERUM
BİYOBELİRTEÇLERİNİN HCC GELİŞİMİYLE İLİŞKİSİ**

DR.ÜMİT TULUPÇUOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
DOÇ. DR. GÖKTUĞ ŞİRİN

GOKAEK-2023/01.19

2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde bana yol gösteren Bozyaka EAH ve KOÜ tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocalarıma, ayrıca değerli görüş ve deneyimleriyle bana yol gösteren, bu tezin yapımında bana destek olan Sayın Doç. Dr. Gökтуğ ŞİRİN hocama, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, hayatım boyunca yanımda olan ve beni hiç yalnız bırakmayan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, her türlü yolculuğumda benim yanımda olduğunu ve olacağını hissettiren sevgili eşime, Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi iletiyorum.

DR.ÜMİT TULUPÇUOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iiii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Araştırmanın Konusu.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	1
1.3. Araştırmanın Önemi	1
1.4. Araştırmanın Varsayımları	2
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	2
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğer Anatomisi	3
2.2. Karaciğer Histolojisi	5
2.3. Karaciğerin Fonksiyonları	6
2.4. Karaciğer Sirozu	7
2.4.1. Sirozun Sınıflandırması.....	7
2.4.2. Semptomlar ve Bulgular	8
2.4.3. Fizik Muayene.....	9
2.4.4. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular.....	9
2.4.5. Tanı	12
2.5. Siroz Komplikasyonları	13

2.6. Karaciğer Fibrozisi	20
2.6.1. Gelişimi	21
2.6.2. Etiyolojisi	23
2.6.3. Patogenez	24
2.6.4. Tanı Yöntemleri	28
2.6.5. Tedavisi	38
2.7. Hepatoselüler Karsinom	38
2.7.1. Epidemiyoloji	38
2.7.2. Etiyoloji	39
2.7.3. Hepatoselüler Karsinom Patolojisi	41
2.7.4. Tedavi	44
2.8. İlgili Araştırmalar	53
3. YÖNTEM	61
3.1. Araştırmanın Yöntemi	61
3.2. Örneklem	61
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	61
3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	62
3.5. Veri Analizi	62
4. BULGULAR	63
5. SONUÇ	68
KAYNAKÇA	71

ÖZET

İleri Fibrozisi Veya Sirozu Olan Hastalarda, Serum Biyobelirteçlerinin Hcc Gelişimiyle İlişkisi

Amaç: Karaciğer sirozu alan bireylerde Hepatoselüler Karsinom hayat kalitesini sınırlandıran ve sağ kalım süresini ciddi boyutta azaltan önemli bir sorundur. Siroz olan hasta bireylerde HCC taramasının ve takibinin 6 ay içinde gerçekleştirilen alfa-fetoprotein (AFP) ölçümleri ile ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerle hastalığın çok erken süreçlerinde tespit edilmesi pek mümkün değildir. Bundan dolayı bu çalışmada HCC gelişiminde risk oluşturan siroz hastalarında daha da riskli hastaların tespitinin gerçekleşmesinde farklı parametrelerin ve HCC tespitinde başarılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Koü Hastanesi Gastroenteroloji ve Tıbbi Onkoloji kliniklerinde 2017 ve 2022 yılları arasında takip edilmiş hastaların verileri retrospektif taranmış ve örneklemi ise 100 hasta oluşturmuştur. Gruplar arası karşılaştırma için ise ki- kare testi ve bağımsız gruplar t testi yapıldı. Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Yapılan çalışmada Hcc gelişimiyle yaş, lenfosit, hemoglobin, NPR, ALB, total bilirubin, indirekt bilirubin, FIB-4 skoru ve APRI skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, cinsiyet, WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre, kreatinin, AST, ALT, direkt bilirubin, INR, CRP, SII skoru ve CAR skoru ile arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Yapılan çalışma sonucunda ileri fibrozisi veya sirozu olan hastalarda, serum biyobelirteçlerinin hcc gelişimiyle ilişkisinin olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fibrozis, Hepatosellüler Karsinom, Siroz

ABSTRACT

The Relationship of Serum Biomarkers to the Development of Hcc in Patients with Advanced Fibrosis or Cirrhosis

Objective: Hepatocellular Carcinoma (HCC) in individuals with cirrhosis of the liver is an important problem that limits the quality of life and seriously reduces survival time. In patients with cirrhosis, ultrasound (US) and alfa-phenoprotechn (AFP) measurements performed within 6 months of HCC screening and cabin are used. But with these methods, it is unlikely that the disease will be detected in very early processes. Therefore, in this study, it was aimed to evaluate different parameters in the detection of even more risky patients in cirrhosis patients who pose a risk of developing HCC, and their success in detecting HCC.

Method: This study is an observational, retrospective cohort study. The data of patients who were followed up in Koü Hospital Gastroenterology and Medical Oncology clinics between 2017 and 2022 were retrospectively scanned and the sample consisted of 100 patients. For comparison between groups, chi-square test and independent groups t test were used. In the study, for statistical significance in all tests, cases where the p value was below 0.05 were accepted as statistically significant results.

Results: In the study, no significant relationship was found between the development of Hcc and age, lymphocyte, hemoglobin, NPR, ALB, total bilirubin, indirect bilirubin, FIB-4 score and APRI score, but a significant correlation was found between gender, WBC, neutrophil, NLR, platelet, urea, creatinine, AST, ALT, direct bilirubin, INR, CRP, SII score and CAR score.

Conclusions: As a result of the study, it was determined that serum biomarkers are associated with the development of hcc in patients with advanced fibrosis or cirrhosis.

Key Words: Fibrosis, Hepatocellular Carcinoma, Cirrhosis, cellular Carcinoma

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP: alfa-fetoprotein
ALT: alanin aminotransferaz
ASPM: Aralıklı selektif pringle manevrası
AST: aspartat aminotranferaz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
ECM: Hücre dışı matriks
ELF: Avrupa Karaciğer Fibrozisi Paneli
GGT: gama glutamil transferaz
HAİ: Knodell skoru/histolojik aktivite indeksi
HCC: Hepatosellüler Karsinom
HCV: Hepatit C virüsü
HRS: Hepatorenal Sendrom
KYH: Karaciğer Yıldızsı Hücreleri
MMP: matriks metalloproteinazlar
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH: Non – Alkolik Steatohepatit
PICP: prokollagen tip I karboksi - terminal peptit
PIIINP: prokollagen tip III amino - terminal peptit
PM: Pringle Manevrası
PT:protrombin zamanı
RFA: Radyofrekans Ablasyon
SBP: Spontan bakteriyel peritonit
SPM: Selektif pringle manevresi
STVO: Selektif Total Vasküler Oklüzyon
SW: Shear waves
SWV: ARFI ile kesme dalgası hızı
TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TVO: Total Vasküler Oklüzyon
USG: ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Karaciğerin ön kısımdan görüntüsü	3
Şekil 2.2. Karaciğerin alt kısımdan görüntüsü ve komşuluğu.....	4
Şekil 2.3. Karaciğerin dolaşım anatomisi.....	4
Şekil 2.4. Karaciğerde ile safranın kan akışı	5
Şekil 2.5. Karaciğer lobül zonlarının görünümü ¹	6
Şekil 2.6. Hepatik yapıda bulunan değişiklikler (A) ileri düzeydeki fibrozis (B).....	21
Şekil 2.7. Karaciğerin hasar yanıtı	25
Şekil 2.8. Hepatik hasardan sonra HSC aktivasyonu ²	27
Şekil 2.9. Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi.....	47
Şekil 2.10. Pringle Manevrası	48
Şekil 2.11. Total Hepatik Vasküler Oklüzyon	50
Şekil 2.12. Selektif Hepatik Vasküler Oklüzyon	50

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Sirozun klinik özellikleri ve patogenezi	10
Tablo 2.2. Serum Asit-Albumin Gradientine Göre Asit Nedenlerinin Sınıflaması ³ ..	13
Tablo 2.3. Asit evrelemesi.....	14
Tablo 2.4. Endoskopik Özofagus Varis Sınıflaması.....	15
Tablo 2.5. Hepatik Ensefalopatiyi Presipite Edici Faktörler.....	15
Tablo 2.6. Hepatik Ensefalopatide Klinik Evreleme.....	16
Tablo 2.7. Akut Böbrek Hasarının Eşlik Ettiği Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri	17
Tablo 2.8. Siroz Hastalarında PVT Gelişimi İçin Risk Faktörleri	19
Tablo 2.9. Modifiye HAI derecelendirme sistemi.....	30
Tablo 2.10. Evrelemeler	31
Tablo 2.11. Aspartat Aminotransferaz-Platelet Ratio Index puanlaması	34
Tablo 2.12. Fibrozis-4 İndeks Puanlamasının tablosu	35
Tablo 2.13. Goteborg University Cirrhosis Index puanlaması tablosu	35
Tablo 2.14. Karaciğer fibrozisi tanısının koyulmasında direkt serum belirteçleri.....	35
Tablo 2.15. Coğrafi Bölgelere Göre HSK İnsidansı	40
Tablo 2.16. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması	44
Tablo 4.1. Katılımcıların Yaşlarının Dağılımı	63
Tablo 4.2. Katılımcıların Cinsiyetlerinin Dağılımı	63
Tablo 4.3. Katılımcıların Yaşlarına Göre Hcc Gelişme Durumunun Karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.4. Katılımcıların Cinsiyetlerine Hcc Gelişme Durumunun Karşılaştırılması	64
Tablo 4.5. Katılımcılarda Hcc Gelişme Durumunun Bazı Değişkenlere Göre Karşılaştırılması.....	65

Tablo 4.6. Katılımcılarda Hcc Gelişme Durumunun Değerlere Göre Karşılaştırılması 66



1. GİRİŞ

1.1. Araştırmanın Konusu

Karaciğer sirozu olan hastalarda Hepatoselüler Karsinom (HCC), hayat kalitesini kısıtlamakta ve sağ kalım oranını ise ciddi boyutlarda azaltmaktadır. Karaciğerde primer tümör olan HCC, bütün dünyada kanserden ölümlerin içinde dördüncü sırada yer almaktadır. Hastalığın artması azalmakta fakat kronik karaciğer hastalığı ya da sirozu olan bireylerde hayat sürelerinin uzamasıyla birlikte görülme oranı da artmaktadır. Bununla birlikte birçok kez erken teşhis edilememesinden dolayı mortalite oranları günümüzde hala yüksek şekilde devam etmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Siroz olan bireylerde HCC taramasında ve takip edilmesinde altı ay içinde gerçekleştirilen alfa-fetoprotein (AFP) ölçümleri ile ultrasonografi (USG) kullanılmakta fakat bu yöntemlerle erken evrende teşhis edilmesi pek mümkün değildir. Günümüzde hastalığın erken dönemde teşhis edilmesi ve sağ kalımın arttırılmasına dair etkin tetkik ya da belirteçler bulunmamaktadır. Mevcut testler ve belirteçler söz konusu boşluğu dolduramadığından HCC gelişimini erken dönemde teyit edebilecek testlere ve biyo belirteçlere dair çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir. Uygun test ve belirteçlerin bulunması halinde yüksek riskli hastalarda bu belirteçlerin kullanılmasıyla alt gruptaki hastalar daha sıklıkta ve yakından takip edilebilecektir. Bundan dolayı HCC gelişiminde risk altındaki siroz hastalarının tespiti gerçekleştirecek parametrelerin HCC tespitindeki başarılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Önemi

Karaciğer sirozu dünya genelinde önemli bir problemdir. Kronik karaciğer parankim hastalarında prognozun belirlenmesinde ve sürecin yönetilmesinde fibrozis miktarının önemi büyüktür. Karaciğerde hasarın oluşmasına neden olan yineleyici ya da kronik uyaranlar kapsamında gelişen fibrozis, bağ dokularında progresif birikimle sonuçlanmakta ve karışık bir dinamik süreci ifade etmektedir. Karaciğer fibrozisinin erken ve doğru teşhis edilmesi, hastalığın evresinin belirlenmesinde ve tedavilerin yanıtlarının tahmin edilmesinde önemli bir etkidir. Fibrozin değerlendirilmesinde ise doğru, yenilenebilir ve kolay şekilde uygulayabilecek yöntemler bulunmamaktadır.

Bu çalışma HCC gelişmesi ve erken dönemde teşhis edilmesinde kullanılan testler ve belirteçlere yönelik araştırmaların gerçekleştirilmesi ve literatüre katkı sağlaması bakımından önem taşımaktadır.

1.4. Araştırmanın Varsayımları

Sirozlu hastalarda, HCC taraması ve takibi için 6 ayda bir yapılan alfa-fetoprotein (AFP) ölçümleri ve ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Ancak bu şekilde hastalığın çok erken evrede yakalanması çoğu kez mümkün olmamaktadır. Maalesef günümüzde erken tanı konulması ve sağ kalımı öngörebilmek için etkin, spesifik belirteçler bulunabilmiş değildir. Mevcut testler ve biyobelirteçler bu boşluğu dolduramamakta, HCC gelişimini erken dönemde predikte edebilecek biyobelirteç ve testlerle ilgili çalışmalar çelişkili durumlara işaret etmektedir. Uygun belirteçlerin bulunması durumunda, yüksek riski olan hastaların bu belirteçlerin kullanılmasıyla belirlenmesi sayesinde, bu alt gruptaki hastaların daha sık aralıklarla ve daha yakından takip edilmesinin mümkün olabileceği ve bunun soruna çözüm getirebileceği düşünülmektedir. İşte bu nedenle, HCC gelişimi için risk bulunan sirozlu hastalarda, daha da riskli olan hastaların tespiti için farklı parametrelerin, HCC tespiti noktasındaki başarısını değerlendirmek amacıyla bu çalışmanın yapılması planlanmıştır.

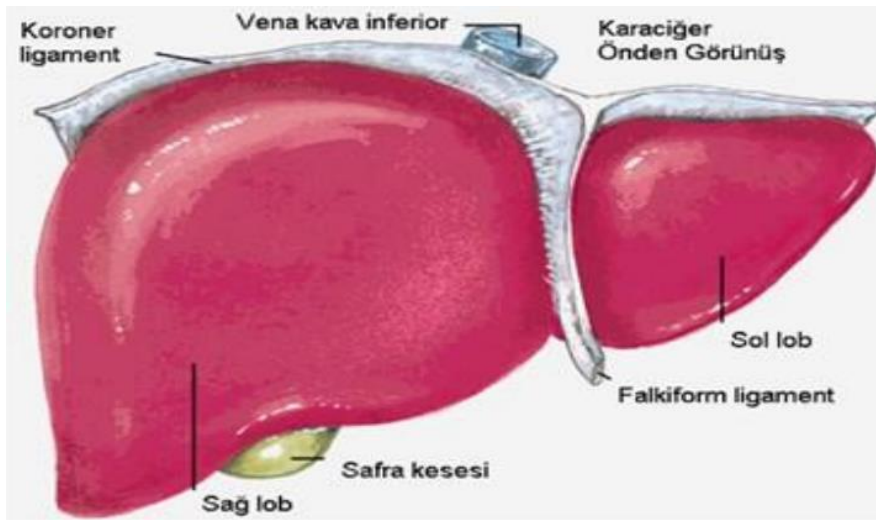
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji bölümünde yapılmıştır. Araştırma Gastroenteroloji ve onkoloji poliklinik ve servislerinde yatıp HCC tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Takip süresi 6 ay ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta sayısı 50 hcc 50 kc-s olmak üzere 100 hasta ile sınırlandırılmıştır.

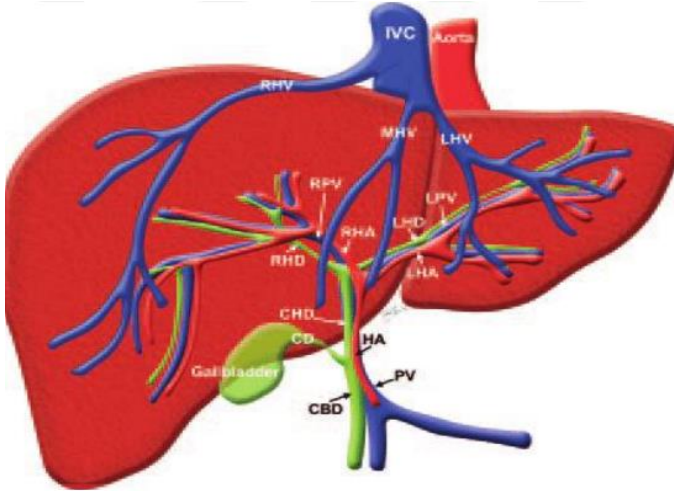
2 GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer insan vücudundaki en büyük ikinci organdır. Kadın bireylerde yaklaşık 1200-1400 gram, erkek bireylerde ise 1400-1800 gram ağırlığındadır. Vücutta sağ üst kadranda yer almakta ve anatomik açıdan sağ ve sol lob olmak üzere iki lobdan meydana gelmektedir.⁴ Karaciğer bütün yüzeyi ince bir bağ dokudan glisson kapsülüyle çevrilidir. Söz konusu kapsül karaciğer parankimi iki ayrı parçaya ayırmakta, damar ve sinir kollarıyla birlikte karaciğer parankimini desteklemektedir.⁵ Kapsül, karaciğerde anterior ile posterior koronal ligament iki ayrı yaprağa bölünmekte ve diyafragma yapışmaktadır. Yapışma bölgelerinde kalan alan ise karaciğer peritonsuz alan olarak adlandırılmaktadır. Anterior ve posterior ligamentler sağ tarafta birleşmekte ve sağ trianguler ligamenti, sol tarafta birleşerek sol trianguler ligamenti meydana getirmektedir. Ön tarafta bir araya gelerek karaciğerin batın ön duvarında asan falsiform ligamenti oluşturmaktadır.⁴ Ligmentum teres hepatis ise karaciğerin altında yer almaktadır. Karaciğer falsiform ligament karın ön duvarına koronal ligamentler ve ligamentum teres hepatisle birlikte diafragmaya sabit bir haldedir. Karaciğerin sabit tutulmasını hepatoduodenal ve hepatogastrik ligament sağlamaktadır. Bununla birlikte hepatoduodenal ligament hepatik arteri, koledoku ve vena portayı kaplamaktadır.⁶



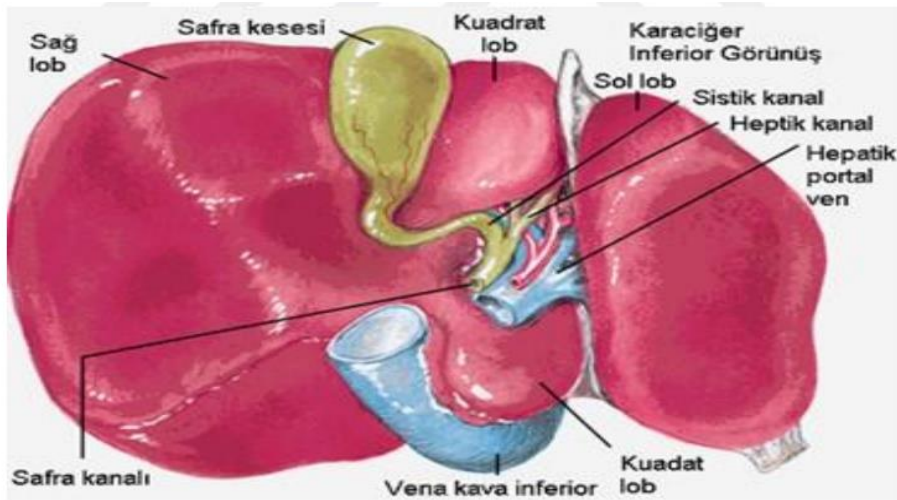
Şekil 2.1. Karaciğerin ön kısımdan görüntüsü



Şekil 2.2. Karaciğerin alt kısımdan görüntüsü ve komşuluğu

Karaciğerin arteriyel ve venöz drenajı

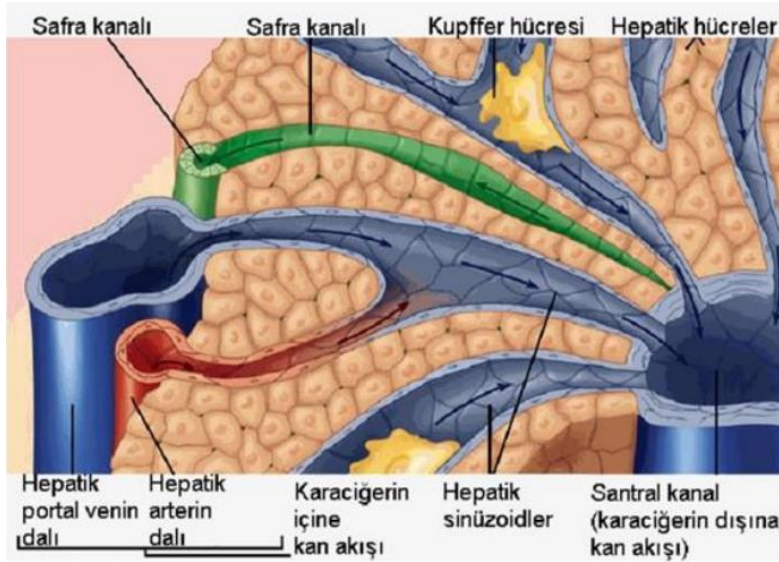
Karaciğer beslenmesini arteriyel ve venöz kanlanmayla sağlamaktadır. Söz konusu kanlanmayı a. hepatica propria yaklaşık olarak %25'ini, portal ven ise %75'ini sağlamaktadır. A.hepatica propria ile v. Portae hepatis dalları omentum minus'un yapraklarının arasında anastomoz bulunmamaktadır.⁷ Karaciğerin venöz yapılarını v.porta hepatis ile v.hepaticae meydana getirmektedir. V. mesenterica superior ile v. linealis birleşmekte ve v. porta hepatis'in oluşmasını sağlamaktadır. V. Porta hepatis ve a. hepatica propriayla birlikte omentum minus içinden porta hepatis'e geçiş sağlamakta ve sonrasında ise v. centralise dökülmektedir. V. centralislerin birleşimi sonrasında v. hepaticaları meydana getirmektedir. V. hepaticalar v. cava inferiora dökülmektedir. V. porta mide, bağırsak, dalak, pankreas, safra kesesinden venöz kanı gelmekte ve karaciğere kanı ulaştırmaktadır. Karaciğerin oksijen ihtiyacının yaklaşık %50'sini a. hepatica sağlamaktadır. V. portanın oksijen saturasyonunu ise %85'tir.⁷



Şekil 2.3. Karaciğerin dolaşım anatomisi

2.2. Karaciğer Histolojisi

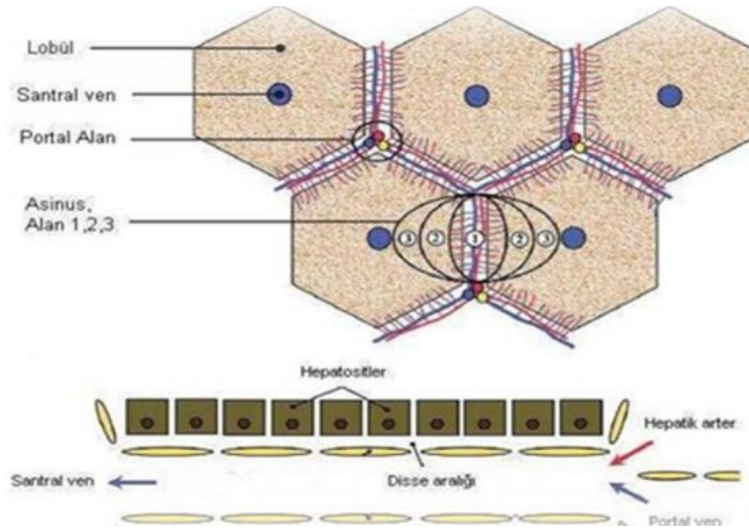
Karaciğerin en küçük yapılarından olan lobüller hepatositlerin birleşmesiyle oluşmaktadır. Kordon şeklinde lobüllerin içindeki portal venden santral vene uzananlara ise hepatosit olarak adlandırılmaktadır. Kordonların arasında bulunan mesafeye ise sinüzoid ismi verilmektedir. Bu bölümdeki kan akımının yönü ise portal alandan santral vene doğru gerçekleşmektedir. Sinüzoidlerin efratı ise fenestralı bazal membrana yerleşmiş olan endotelyal hücreler kaplamaktadır. Disse aralığı, Hepatositlerin basolateral membrane ile sinüzoidlerin arasında bulunan boşluğa verilen addır. Disse aralığında besin, protein, ve moleküllerin transportu sağlanmaktadır. Hepatositlerin apikal bölgesinde bulunan kanaliküler membrandan aracılığıyla da safra komponentleri salgılanmaktadır.¹



Şekil 2.4. Karaciğerde ile safranin kan akışı

Portal alan ile komşu santral ven arasında kalan kısım hepatik asinus olarak adlandırılmaktadır. Hepatik asinüs modelinde karaciğerde bulunan hücreler kan akımı açısından üç zona ayrılmaktadır. Bunlar:¹

- Zon 1: periportal alan: portal alana en yakın olmakla birlikte aynı zamanda en iyi kanlanan bölgedir.
- Zon 3: santral venin komşusu olan dar bölgeyi meydana getirmektedir. En az seviye kanlanan bölge olmakla birlikte iskemiye de en duyarlı olan bölgedir.
- Zon 2: Söz konusu iki bölgenin arasında kalan alanın ismidir.



Şekil 2.5. Karaciğer lobül zonlarının görünümü.¹

T7-10 sempatik ganglionlar, sağ vagus, sol vagus, sağ frenik sinirden gelen dallar ve çölyak pleksusun birleşmesi sonucu karaciğer sinir pleksusu meydana gelmektedir. İnsan vücudunda karaciğer en büyük lenf kaynakları arasında yer almakla birlikte toplam volün yaklaşık %20'sini meydana getirmektedir.

2.3. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğerin sorumlu olduğu kısımlar arasında karbonhidrat ile birlikte lipit ve protein metabolizması yer almaktadır. Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasına yönelik sorumlulukları arasında glikojenin depolanması ve yıkımı, glikoneogenez, glukoz pentoz fosfat yolunda yıkım, galaktoz ile fruktozun glukozla çevrilmesi ve glikozun monosakkaritler ve yağ çevrilmesi bulunmaktadır.⁸ Lipit metabolizmasında ise, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinin trigliserid sentezinin gerçekleşmesi, fosfolipid ve safra asitlerinin sentezlenmesinin gerçekleşmesi yer almaktadır. Protein metabolizmasında, plazma proteinlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi, porfirin, safra asidinin sentezinin gerçekleşmesi bulunmaktadır.⁹

Karaciğerde aminoasitlerden deaminasyon ile amino grubu açığa çıkmaktadır. Bu amino grubu amonyağa dönüştürülmekte ve amonyak ise karaciğerde üreye çevrilerek vücutlardan uzaklaşması sağlanmaktadır. Bununla birlikte karaciğer bilirubin sentezinin gerçekleşmesinde, bilirubinin hücrenin içine alınmasında, konjugasyonunda ve hücre içinden atılmasında da görev almaktadır. Bir günde karaciğerde yaklaşık olarak 500 ile 1500 cc kadar safranin salgılanmasını sağlamaktadır. Safrada:

- Safra tuzları
- Kolesterol

- Plazma elektrolitler
- Bilirubin
- Safra pigmentleri
- Fosfolipid ve protein bulunmaktadır.

Safra salınımı gerçekleştikten sonra büyük bir oranı distal ileumdan olacak şekilde ince bağırsaklar tarafından emilmekte ve enterohepatik dolaşıma katılmaktadır. Embriyolojik süreçte hematopoetik sistemdeki hücreler karaciğer aracılığıyla üretimi sağlanmaktadır. Doğum eyleminin gerçekleşmesinin ardından üretime ara verilmekte ancak kemik iliğinin yetersiz olması halinde karaciğer aracılığıyla üretim tekrar başlamaktadır.⁸ Karaciğerde yer alan p450 enzim sistemiyle birden fazla ilacın metabolize edildiği gibi karaciğer, kolesterol, tiroksin benzeri hormonlar, kalsiyum gibi minerallerin fazla olması halinde detoksifikasyonu ya da safra aracılığıyla atılmasını sağlamaktadır. Karaciğerin fonksiyonlarında bozulmaların meydana gelmesi söz konusu hormonların kanda anormal bir şekilde artmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca karaciğer A, D, E, K ve B12 vitaminlerini depolamaktadır. Karaciğerde demir molekülü ise ferritin şeklinde depolanmaktadır.

2.4. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, karaciğerin dokusunda hepatik hasarın oluşması, fibrozis ve nodüler rejenerasyonla birlikte geri dönüşümü olmayan bir hasara uğraması sonucu oluşmaktadır. Klinikte ise hepatosellüler hasarla portal hipertansiyonla prezente olmaktadır.¹

2.4.1. Sirozun Sınıflandırması

Etiyolojik sınıflandırma

Gelişmiş ülkelerde sirozun yaygın olmasının nedenleri:

- Kronik hepatit B ile C enfeksiyonu
- Primer ya da sekonder biliyer siroz
- Alkol
- Biliyer obstrüksiyonlar
- NAYKH
- Hemokromatozis yer almaktadır.¹⁰

Çok nadir sebepler arasında:

- Çölyak hastalığı
- Sağ kalp yetmezliği
- Çeşitli ilaçlar
- İdiyopatik portal fibröz
- Herediter hemorajik telenjektazi

- Otoimmün hepatit gibi durumlar bulunmaktadır.

Klinik Evreye Göre Sınıflandırma

- Dekompanse karaciğer sirozu
- Kompanse karaciğer sirozu

Gerçekleştirilen çalışmalarda karaciğer sirozu teşhisi koyulan hasta bireylerin %40'ında kriptojenik karaciğer sirozunun olduğu tespit edilmiştir.¹¹

Fonksiyonel Sınıflandırma

Karaciğer sirozu fonksiyonel açıdan ikiye ayrılmaktadır. Aktif karaciğer sirozu durumunda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin değerlerinde yükselme görülmektedir. İnaktif karaciğer sirozunda ise söz konusu değerlerin normal olduğu görülmüştür.¹¹

Morfolojik Sınıflandırma

Siroz morfolojik açıdan:

1. Makronodüler
2. Mikronodüler
3. Mikst şeklinde üç farklı şekilde incelenmektedir.

Makronodüler sirozda, farklı çapta nodül ile fibrotik septumlar göstermektedir. Nodüllerin çapı 5 cm'e ulaşabildiği gibi fibrotik septumlar kalın olmaktadır. Kronik viral hepatitlerden kaynaklı gelişme gösteren siroz da söz bu grup içerisinde yer almaktadır. Mikronodüler sirozda nodüllerin çapları birbirleriyle benzerlik göstermekte boyut açısından 1cm'den küçük olmaktadır. Fibrotik septumlar ise ince olmakta ve alkolik siroz ise mikronodüler siroz grubunda yer almaktadır. Miks nodüler sirozda ise makronodüler ve mikronodüler sirozun nitelikleriyle beraber görülmektedir. Hastalıkların birçoğu ise söz konusu grupta bulunmaktadır.¹²

2.4.2. Semptomlar ve Bulgular

Karaciğer sirozunun belirtileri etiyolojiden farklı bir şekilde kendisini göstermektedir. İlk olarak asemptomatik bir şekilde seyredildiği gibi hepatoselüler hasarın artması, portal hipertansiyon gelişim gösterdikçe semptomlarla bulgular da ortaya çıkmaktadır. Siroz sürecinde halsizlik, kilo kaybı ve yorgunluk benzeri nonspesifik semptomlar görülmektedir. Ayrıca daha çok dekompanse hastalarda bilinçte bulanıklık, melena, kaşıntı, hematemiz benzeri semptomlar da görülebilmektedir. Kadın bireylerde kronik anovulasyon, erkek bireylerde de impotans, libido azalması ve intertilite görülebilmektedir. Bununla birlikte istirahat halinde de sebebi bilinmeyen kas krampları da görülmektedir. Hepatit C virüsü (HCV) kaynaklı gelişme sağlayan sirozda kriyoglobulinemiden dolayı vaskülitik döküntüler, hemakromatoziseden kaynaklı karaciğer sirozunda diyabetes mellitus, artropati,

otoimmün hepatitten kaynaklı sirozda da karaciğer dışı otoimmün hastalıklar sirozla birlikte devam edebilmektedir

2.4.3. Fizik Muayene

- Sarılık: Plazma içinde bilirubin deride birikmesiyle birlikte mukoza ve skleralay sariya boyaması sonucu meydana gelmektedir. Normal bir durumda plazmada bulunan bilirubinin değeri 1 mg/dl altında olmakta ve plazmadaki bilirubinin değerinin 2-3 mg/dl'yi geçmesi durumunda sarılık oluşmaktadır. Yalnızca sklerada sarılığın olması durumunda subikter, sklera ile ciltte sarılığın olması durumunda ise ikter şeklinde adlandırılmaktadır. Bununla birlikte hiperbilirubinemi sebebiyle idrarın rengi koyu renkte kola rengini almaktadır.
- Testiküler atrofi
- Erkek bireylerde kıllanmanın azaldığı görülmektedir.
- Asit: Abdominal kavitede sıvının birikmesidir.
- Spider anjiom: Daha çok alkolik sirozda görülmekle birlikte santral arteriyolden perifere dağılmakta olan kapiller damarlardan meydana gelen vasküler lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Özellikle insanların gövdelerinde, yüzlerinde ve üst ekstremitelerde sıklıkla oluşmaktadır. Basınçla kaybolduğu gibi sayısı ve büyüklüğü hastalığın şiddeti ile arasında doğru orantı bulunmaktadır.¹³
- Hipotansiyon
- Parotis bezinin büyümesi: Alkolik sirozda daha çok bulunmaktadır.
- Dil: Dilin papillaları silindiği gibi kırmızı bir renktedir.
- Çomak parmak
- Tırnaklarda bozukluklar
- Splenomegali
- Flapping tremor: Hepatik ensefalopati (HE) gelişim gösteren hasta bireylerde ellerin uzatılmasıyla belli olan ve kanat çırpması olarak görülen tremor şekline denir.
- Herniler: Asitli olan hasta bireylerde intraabdominal basıncın yüksek olmasından dolayı daha sık görülmektedir.
- Fetör Hepatikus: İleri derecede karaciğer hastalığı durumunda nefes ile birlikte yayılma gösteren çürük elma kokusu şeklinde bilinmektedir. Bu durum kötü prognozun belirtisidir.

2.4.4. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular

Siroz hastalığının seyri kompanse siroz şeklinde isimlendirilen başlangıç evresi ve bunun sonrasında portal hipertansiyon ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu benzeri

komplkasyonların meydana geldiği dekompanse siroz şeklinde isimlendirilen ve hızlı bir şekilde ilerleyiş gösteren evre olarak bilinmektedir.¹⁴ Kompanse fazda, karaciğerin sentez fonksiyonları normal olmakla birlikte portal basıncın artmasına rağmen varis ya da asit gelişiminde gereken sınırın altındadır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte portal basınç artmakta ve karaciğerin fonksiyonları bozulmaktadır. Bu durum da asit, sarılık, gastrointestinal kanama gelişmesine neden olmaktadır. Söz konusu komplkasyonlara klinik bakımdan saptanabildiği gibi herhangi birinin gelişmesi durumunda kompanse fazdan dekompanse faza geçilmektedir. Dekompanzasyona kadarki süreçte ya da kompanse sirozlu hasta bireylerin yarısının dekompanse olacağı süre yaklaşık olarak 6 yıl olarak raporlanmaktadır.

Siroz hastalığının semptomları genelde daha erken evrelere spesifik olmamakta ve yorgunluk, kilo kaybı ve mide bulantısı içermektedir. Dekompanse sirozu olan hasta bireyler sarılık, üst gastrointestinal kanama belirtileri ya da buna bağlı konfüzyon şikayetleri ile başvurabilmektedirler. Siroz tanısı koyulan hasta bireylerde şiddetli şekilde kramplar ve ishal görülebilmektedir.

Tablo 2.1. Sirozun klinik özellikleri ve patogenezi

Semptom ve Bulgular	Patogenez
Konstitüsyonel	
Yorgunluk, anoreksi, halsizlik, güçsüzlük, kilo kaybı	Karaciğerin sentez fonksiyonu bozukluğu veya metabolik işlev bozukluğu
Kutanöz	
Spider anjiyoma, palmar eritem	Bozulmuş östrojen ve androjen metabolizması
Sarılık	Azalmış bilirubin sekresyonu
Kaput medusa	Portal hipertansiyona bağlı portosistemik şant
Endokrin	
Jinekomasti, testiküler atrofi, erkeklerde azalmış vücut kıllanması, azalmış libido, virilizasyon ve kadınlarda menstrüel düzensizlikler	Bozulmuş östrojen ve androjen metabolizması
Gastrointestinal	
Karın ağrısı	Hepatomegali, hepatoselüler karsinom
Abdominal şişkinlik	Portal hipertaniyona bağlı assit
Gastrointestinal kanama	Portal hipertansiyona bağlı varis kanaması
Hematolojik	
Anemi, lökopeni, trombositopeni	Portal hipertansiyona sekonder hipersplenizm
Ekimoz	Koagülasyon faktörlerinin azalmış sentezi
Nörolojik	
Bozulmuş uyku paterni, somnolans, konfüzyon, asteriksiz	Hepatoselüler disfonksiyon: Amonyağın üreye metabolize edilememesi

Rutin olarak gerçekleştirilen kan tarama testleri karaciğer biyokimyasal ve fonksiyon testlerini de kapsadığından asemptomatik hasta bireylerde söz konusu testlerin bozukluğu çok sık bir şekilde belirlenebilmektedir. Laboratuvardaki bu anormallikler herhangi bir hasta bireyin siroz olduğuuna dair ilk belirtisini gösterebilmektedir. Sirozun tanısında laboratuvarda

kullanılan testler: enzim testleri gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin ile sentez fonksiyon testleri (albümin ve protrombin zamanı (PT)) yer almaktadır. Karaciğerdeki hasarın biyokimyasal belirteçleri arasında ise ALT, AST, ALP ve bilirubin bulunmaktadır.¹⁵

Karaciğer enzimlerinden olan ALT ile AST, aktif hepatosit nekrozunda en iyi belirteçlerden olmakla birlikte siroz durumunda genelde orta derecede yükselme göstermektedirler. Alkolik karaciğer hastalığının dışında birçok kronik karaciğer hastalıklarında AST/ALT oranı <1'dir. Ayrıca kronik hepatitte sirozun ilerlemesiyle birlikte AST'nin ALT'ye oranı tam tersine dönebilmektedir.¹⁶ ALP ise siroz halinde üç katından daha fazla yükselmektedir.

Hepatoselüler fonksiyon bozukluğu sonucu protein sentezinde bozulmalar meydana gelmekte düşük kan üre nitrojeni seviyelerine ve yüksek serum amonyak seviyelerine neden olmaktadır.¹⁷ Albuminin üretimi yalnızca karaciğerde gerçekleşmektedir. Sirozun ilerlemesiyle birlikte karaciğerin sentez fonksiyonları bozulmakta ve bunun beraberinde albümin seviyesi düşmektedir. Bundan dolayı sirozun şiddetinin belirlenmesinde kullanılan albüminin prognostik değeri bulunmaktadır. Portal hipertansiyon sonrası meydana gelen hipersplenizmden kaynaklı trombositopeni ile anemi görülebilmektedir. Asitli hastalarda hiponatremi daha yaygın bir şekilde görülmekte ve bu durum aynı zamanda serbest su atamama ile de ilgilidir. İlk olarak yüksek oranda anti-diüretik hormonun salgılanmasından kaynaklanmaktadır. Pıhtılaşma sırasında bulunan proteinlerin birçoğunun üretimi karaciğerde gerçekleşmektedir. Sirotik karaciğerin pıhtılaşma etkenlerini sentezleme yetisi azalmaya başladıkça PT uzamaktadır.

Sirozdan dolayı tetkik edilen hasta bireylerde daha çok abdominal görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tanıyı destekleyen bulgulara:

- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Ultrasonografi (USG)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır.

Ultrasonografi

Genellikle ilk başta tercih edilen görüntüleme yöntemi olan abdominal USG, ucuzluğu ve kolay ulaşılabilmesi, kontrast madde gereksinimi olmaması, radyasyon içermemesi gibi avantajları bulunmaktadır. Karaciğerin boyutuna ve şekline dair bilgi vermekte ve nodüleriteyi de göstermektedir. Sirozun ilerlediği hasta bireylerde USG, hipertansiyon sekellerinin değerlendirilme konusundaki rolü önemlidir.

Bilgisayarlı Tomografi

Siroz tanısının koyulduğunda ve bunun akabinde rutin bir şekilde kullanılmamaktadır. USG benzeri morfolojik bilgiler vermesi, kontrast madde ve radyasyon içermesinden dolayı çok fazla tercih edilmemektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Sirozun net bir şekilde tespitinin yapılması ve şiddetiyle korelasyonunun bulunduğu dair rapor sunan çalışmaları bulunmaktadır. Fakat pahalı olmasından, hasta bireylerin çekim süreci boyunca toleransının zayıflığından ve sağlamış olduğu verilerin diğer yöntemler ile elde edilmesinden dolayı kullanımını sınırlandırmaktadır.¹⁹

Elastografi

Elastografi sayesinde incelenen dokunun esnekliği ve organın sağlığına dair bilgiler vermektedir. Karaciğerin dokusunda sertlik, kronik karaciğer hastalıklarında ortak sonuç olan ve fibrozisi destekleyen bulgular sunmaktadır.¹⁹

Radyonüklid Çalışmalar

Siroz hastalığının takip edilme sürecinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde yararlı bilgiler sunmaktadır. Normal durumlarda 99mTc sülfür kolloidi retiküloendotelyal sistem aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Ancak sirozu olan bireylerde karaciğer aracılığıyla alınmasında heterojenite, dalak ve kemikle alınmasında artış lehine bulgular görülebilmektedir. Söz konusu görüntüleme yöntemi klinik pratikte nadir şekilde görülmektedir.

Sirozda Görüntüleme Algoritması

Görüntüleme yöntemiyle sirozun değerlendirilmesinde HCC taramasının yapılması amacıyla en uygun yöntemle dair bir karar verilmemiştir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği'nin önerisine göre her 6-12 ayda bir sonografik taramanın gerçekleştirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Fakat USG'nin duyarlılığının düşük olmasıyla birlikte HCC'nin tedavi edilemeyecek durumda olduğu ileri süreçlere kadar tespit edilmesinde başarısız olabilmektedir. Bundan dolayı, birden fazla merkez ilk taramanın gerçekleşmesinde BT'yi kullanmakta kontrastlı MRG'yi ise ileri karakterizasyon amacıyla saklamaktadır. MRG üstün olmanın yanı sıra maliyetli, teknik açıdan çekimleri uzun süren, birçok merkezde tarama yöntemi şeklinde kullanımına engel olmaktadır.¹⁹

2.4.5. Tanı

Siroz olan hasta bireylerde yapılan tanısal değerlendirmeler hastalığın klinik evresiyle alakalıdır. Kompanse sirozdan şüphe duyulması halinde hastalarda hepatik fibrozis varlığı, derecesi, portal hipertansiyona dair bulgular ve etiyolojik sebebin tetkik edilmesi gerekmektedir. Söz konusu etkenler, hastalığın ilerleme riskini ve gelişebilecek komplikasyonları ile direkt olarak ilişkilidir.²⁰

Karaciğer fibrozisi şiddeti açısından dört evreye ayrılmaktadır. Evre 3 ile 4'de karaciğer ile alakalı olan mortaliteyle güçlü korelasyonu bulunmaktadır. Hastalığın ilerlemesinin önüne geçilmesi ya da yavaşlatılmasında söz konusu evrelerin önemi büyüktür.

Fibrozisin belirlenmesinde temel standart yöntem ise karaciğer biyopsisidir. Günümüzde bu amaçtan dolayı seçilen vakalarda sirozun belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Karaciğerin fonksiyonel analizinin gerçekleştirilmesinde kullanılan temel biyokimyasal tetkikler ve ultrasonografi fibrozisin değerlendirilmesi konusunda düşük duyarlılığı ve özgülüğü bulunmaktadır. Gelişmiş karaciğer fibroz testinde ve karaciğer elastografisinde fibrozisin şiddetinin tespit edilmesinde kullanılan yöntemler non-invazif yöntemlerdir.

2.5. Siroz Komplikasyonları

Asit

Periton boşluğunda anormal sıvı birikiminin oluşması asit olarak tanımlanmaktadır. Karında rahatsızlık yaratarak ve karın bölgesinin çevresinin uzunluğunda artış meydana gelmesiyle kendisini belli etmektedir. Batı ülkelerin %80'inde asit olmasının nedeni siroz olarak tespit edilmiştir. Siroz hastalığı olan bireylerde en çok tespit edilen dekompanzasyon bulgularından birisi de asittir. Bu asit kompanze sirozlu olan hasta bireylerde her yıl %5-10 oranında gelişim göstermektedir. On yıllık süreç içerisinde bu oran %60 a kadar çıkmaktadır.²¹

Asit gelişimini temel mekanizma RAAS ile sempatik sinir sisteminin aktivasyonundan kaynaklı gelişim gösteren renal sodyum tutulumu sağlamaktadır. Bununla birlikte asit gelişimi olan bireylerde kompanse siroza oranla 5 yıllık sağ kalımda yaklaşık %50 seviyesinde bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir.³

Tablo 2.2. Serum Asit-Albumin Gradientine Göre Asit Nedenlerinin Sınıflaması ³

Düşük serum-asit albumin gradienti (SAAG <1,1)	Yüksek serum-asit albumin gradienti (SAAG ≥1,1)
Peritoneal karsinomatozis	Siroz
Peritoneal tüberküloz	Alkolik hepatit
Pankreatit	Kalp yetmezliği
Serözitler	Karaciğer metastazları
Nefrotik sendrom	Konstriktif perikardit
	Budd-Chiari sendromu
	Portal ven trombozu
	İdiopatik portal fibrozis

Birinci evre sadece ultrasonografik görüntüleme sayesinde tespit edilmektedir. Birinci evrede orta düzeyde abdominal distansiyon ile rahatsızlık hissi oluşturmaktadır. Üçüncü evrede ise karında belli distasyona sebep olmanın yanı sıra gerginlik de yaratmaktadır.²⁰

Tablo 2.3. Asit evrelemesi ²²

1. Evre	Sadece ultrasonografik görüntüleme ile saptanabilen asit
2. Evre	Orta derecede abdominal distansiyona neden olan, fizik muayene ile saptanabilen asit
3. Evre	Belirgin distansiyona ve abdominal gerginliğe neden olan asit

Asitin tedavi edilmesinde asıl amaç rahatlamayı ve sağkalımı artırmaktır. Yapılan diyetlerde sodyum kısıtlaması ile diüretik kullanımı hafif ve orta düzeydeki asitlerde tavsiye edilirken şiddetli asitlerde ise albümin ile birlikte yüksek volümlü parasentez tavsiyesinde bulunmaktadır.²³

Komplike asit tedavi sürecinde ise ilk olarak IV albumin replasmanı ile birlikte yüksek volümlü parasentez önerilmektedir. Yetmiş yaş altındaki bireylerde bilirubin seviyesi <3 mg/dl ve ciddi ensefalopati öyküsü olanlar, kalp hastalığı bulunmayan bireyler TİPS bakımından değerlendirmeye alınmaktadır.²⁴

Portal Hipertansiyon İlişkili Kanama

Her üç siroz hastasının ikisinde özofagus varisleri gözlemlenmektedir. Asitli sirozu olan bireylerde söz konusu oran daha da yüksek olarak görülmektedir. Varisler yer aldıkları yer ve damar tulumları bakımında özofagus ya da gastrik şeklinde sınıflandırılabilir. Gastrik varisler, gastroözofageal varisler ya da izole gastrik varisler şeklinde ayrılmaktadır.²⁵

Siroz olan bireylerde bir yılda yeni varis insidansının yaklaşık %8 oranında olduğu düşünülmekte ve varisi bulunan bireylerde progresyon oranının ise bir yılda %8-12 arasında değiştiği gözlemlenmiştir.²⁶

Siroz tanısı koyulan ya da siroz şüphesi olan bireylerde her hastanın özofagus varisleri açısından endoskopi ile taranması gerekmektedir. İlk endoskopik değerlendirme sonrasında varis saptanmayan bireylerde endoskopi 2-3 yıl arasında tekrarlanması gerekmektedir. Grade 1 varisin tespit edilmesi durumunda ise 1-2 yıl sonrasında tekrar endoskopi yapılması gerekmektedir.²⁷

Siroz hastası olan bireylerde asitten sonra en çok gözlemlenen ikinci komplikasyon da gastrointestinal kanama olmuştur. Varis kanaması en çok görülen sebep olmakla birlikte acil tıbbi müdahaleler gerektirmektedir. Hastaların yaklaşık %25’inde ilk defa özofagus varisinin tespit edilmesinden sonraki 2 yılda varis kanamalarının olacağı öngörülmektedir. Küçük boyutlu varislerde bir yılda varis kanama riski yaklaşık %5 , büyük boyutlu varislerde ise yaklaşık olarak %15’tir. Geliştirilen tedavilere rağmen varis kanamaları başlangıcından 6 hafta sonrasına kadar yaklaşık olarak %20 oranında mortalite riskiyle ilişkilendirilmektedir. Enfeksiyon gerçekleşmesi halinde söz konusu oran daha da yükselmektedir. Bakteriyel enfeksiyonların önüne geçilmesiyle ve tedavi edilmesiyle de mortalite oranları düşmektedir. Varis kanamalarının riski aslında varislerin boyutlarıyla alakalıdır. Fakat karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetlenmesinde ve endoskopik “red sign” bulgusunun tespit

edilmesi halinde risk daha da artmaktadır. Siroz hastalarında varis ile beraber primer profilaksi ve sekonder profilaksi gerekmektedir.²⁷

Tablo 2.4. Endoskopik Özofagus Varis Sınıflaması ⁷

F1	Düşük hacimli, düz, hava vermekle sönen varisler
F2	Lümenin üçte birinden daha azını kaplayan, genişlemiş, kıvrımlı varisler
F3	Lümenin üçte birinden fazlasını kaplayan, bobin şeklinde büyük varisler

Varis kanamalarında ilk olarak:

- Sağkalımın uzatılması
- Kanamaların kontrolünün sağlanması
- Enfeksiyonları önlemek amaçlanmaktadır.²⁸

Hemostatik tedavi sürecinde medikal ajanlar kullanılabilir. Endoskopik olarak da varis ligasyonu ilk olarak tercih edilenler arasındadır. Endoskopik ve medikal tedavi süreci ile birlikte sağ kalımda önemli bir orada artış olduğu gözlemlenmiştir. Antibiyotik kullanımı ise bir hafta boyunca verilmeli ve profilaksiyle enfeksiyonların da önüne geçilerek sağ kalımlar arttırılmaktadır. Kanamaların kontrol altına alınmaması halinde TIPS düşünülmeli, Chil C ile aktif şekilde kanayan Child B benzeri yenilenen kanama bakımından yüksek riski bulunan hasta bireylerde 72 saat sürecinde TIPS uygulanması halinde sağ kalımlarda artış olduğu gözlemlenmiştir.²⁹

Hepatik Ensefalopati

Hepatik disfonksiyon, reversibl nöropsikiyatrik anormalliklerin spektrumu şeklinde tanımlanmakta, hepatik ensefalopati ise yenilenen hastane yatışlarına sebep olan komplikasyon olmakla birlikte hastalar ve sağlık personellerinin hayat kalitesine olumsuz anlamda etki etmektedir. Bununla birlikte siroz hastalarının yaklaşık %50'sinde hepatik ensefalopati gelişimi gözlenmektedir. Hasta bireylerde hepatik ensefalopatinin gelişim göstermesi kötü prognoz ile ilgilidir. Karaciğer transplantasyonu gerçekleşmemesi halinde bir yılda sağ kalım yaklaşık olarak %42, üç yılda ise bu oran %23' e düşmektedir.²⁷

Tablo 2.5. Hepatik Ensefalopatiyi Presipite Edici Faktörler ⁷

Dehidratasyon	Yüksek volümlü parasentez
	Kanama
	Kusma
	İshal
İlaçlar	Diüretikler

	Benzodiazepinler
	Alkol
	Narkotik analjezikler
Amonyak artışı	Enfeksiyon
	Gastrointestinal kanama
	Kabızlık
	Metabolik alkaloz
	Elektrolit imbalansı
	Protein alımında artış
Vasküler tromboz	Vasküler tromboz
	Portal ven trombozu
Portosistemik şantlar	
Hepatoselüler karsinom	

Evre 0 ile evre 1'in meydana getirdiği gizli hepatik ensefalopati sadece nöropsikolojik ya da elektrofizyolojik testlerle belirlenebilmektedir. Bununla birlikte belli fiziki muayene bulgusu belli etmeyen subklinik değişimleri tanımlamaktadır. Kliniğe etki eden semptom olmamasına rağmen söz konusu hastalarda hayat kalitesinde düşme meydana gelmekte ve daha çok motorlu taşıt kazalarında da artışı olduğu belirlenmiştir. Psikometrik Hepatik Ensefalopati Skoru uygulamasında kolay olmakta ve gizli hepatik ensefalopatinin tespit edilmesinde en çok kullanılan testler arasında yer almaktadır. 2017 yılı itibariyle erken evrelerde bilişsel işlevin bozulmasını değerlendirmek adına 60 saniye süren bir dizi hayvanın tanımlamasını kapsayan "hayvan adlandırma testi" kullanılmaya başlanmıştır.²⁸

Kompanse sirozu olan hasta bireylerin tanısı sırasında hepatik ensefalopati prevalansı yaklaşık %10 seviyesinde olmaktadır. Dekompanse sirozlu hasta bireylerde ise söz konusu oran %16 civarlarındadır. Evre 2 hepatik ensefalopatide uyuşma, apati, kişilik değişimleri ve uygun olmayan davranışlar gibi bulgular görülmektedir. Evre 3 ensefalopatide ise bu tabloya ileri seviyede oryantasyon bozukluğu ile değişik davranışlar eklenmektedir.

Tablo 2.6. Hepatik Ensefalopatide Klinik Evreleme ⁷

Gizli Hepatik Ensefalopati	Evre 0	Nöropsikolojik veya elektrofizyolojik testler ile tespit edilen klinik bulgu göstermeyen bozukluk
	Evre 1	Dikkat dağınıklığı uyku düzeninde bozulma kaygı ya da öfori
Aşık Hepatik Ensefalopati	Evre 2	Minimal zaman ve yer dezoryantasyonu apati

		uyuşukluk ve kişilik değışiklikleri
	Evre 3	Somnolans, konfüzyon, ileri düzeyde zaman ve yer dezoryantasyonu, uygunsuz davranışlar
	Evre 4	Uyaranlara yanıt alınamayan koma tablosu

Hepatik ensefalopatinin tedavisinde tetikleyen etkenin tespit edilmesi ve tedavisinde akut dönemin kontrolü önem taşımaktadır. Akut ataklarda yenilenen atakların önlenmesinde ilk adım tedavi absorbe olmayan Laktuloz ya da laktitol benzeri disakkaritler bulunmaktadır. Laktuloz tedavisi kapsamında yenilenen vakalar uzun süreçli rifaksiminle tedavi edilebilmektedir.²⁹

Akut Böbrek Hasarı ve Hepatorenal Sendrom

Akut böbrek hasarının hospitalize edildiğı dekompanse sirozlu hasta bireylerde yaklaşık %30 oranında gözlemlenmektedir. Siroz hastalığında akut böbrek hasarı, yaklaşık 48 saate içinde serum kreatinin seviyesinde 0.3 mg/dl ve üzerinde artış göstermesi ya da 7 gün içinde serum kreatinin seviyesinde bazal değere göre yaklaşık %50 ve üzerinde artış şeklinde ifade edilmektedir. Serum kreatinin artışının seviyesinde 1A, 1B, 2 VE 3 şeklinde evrenmektedir. Evre 2 ve 3'te ise prognoz kötü durumdadır.²⁰ Akut böbrek hastalığını en çok tetikleyen unsurlar arasında:

- Bakteriyal enfeksiyonlar
- Nefrotoksik ilaçlar
- Gastrointestinal kanama
- Diüretik dozun aşılması yer almaktadır.³⁰

Siroz hastalarında ABH gelişebildiğı gibi hastanede yatan hasta bireylerde ise en çok prerenal sebeplerden kaynaklı ABY görülmektedir. Dekompansé hasta bireylerde glomerulopatiler de gözlemlenebilmektedir. Bununla birlikte söz konusu hastalarda şok ya da nefretoksisiteden kaynaklı gelişim gösteren Akut Tübüler Nekroz daha yoğunlukta görülmektedir. Postrenal böbrek hasarı siroz hastalarında beklenen bir durum değildir.³¹

Hepatorenal Sendrom (HRS): Sirozun ileri seviyelerinde gelişme gösterir ve daha çok hastalığın diğer komplikasyonlarıyla beraberlik göstermektedir. Akut dekompanzasyondan dolayı hastanede yatan ve akut böbrek yetmezliğı teşhisi koyulan hastaların yaklaşık %10'unda hepatorenal sendrom gözlemlenmektedir.³²

Tablo 2.7. Akut Böbrek Hasarının Eşlik Ettiğı Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri ²⁰

1. Siroz, akut karaciğer yetmezliğı ya da kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğı tablosu
2. 48 saat içerisinde serum kreatinin seviyesinde 0,3 mg/dl ve üzerinde artış gözlemlenmesi, idrar çıkışının 6 saat ve üzerinde 0.5 ml/kg 'ın altında olması
3. En az 2 gün uygulanan albumin eşliğinde diüretik tedavisine yanıtızlık

4. Şok tablosunun olmaması
5. Nefrotoksik ilaç kullanım öyküsünün olmaması
6. Ultrasonografik görüntülemelerde ve tetkiklerde renal parankimal hastalık, postrenal böbrek hasarı, hematüri ve proteinürinin olmaması
7. Fraksiyonel sodyum atılımının %20 den az olması

Bakteriyel Enfeksiyonlar

Karaciğer hastalığı bulunmayan bireylere göre siroz hastası olan bireylerde sepsis riski 2.6 kat oranında daha yüksektir. Siroz ve sirozun komplikasyonlarından dolayı hastanede yatan bireylerde bakteriyel enfeksiyonun prevalansı yaklaşık %25-46 arasında değişiklik göstermektedir. Bakteriyel enfeksiyonların gelişmesi genelde gastrointestinal kanama benzeri komplikasyonların meydana çıkmasıyla alakalıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar yenilenen hastane yatışlarına sebep olmakta ve mortaliteyi dört kat arttırmaktadır. Hasta bireylerde gelişim gösteren bakteriyel enfeksiyonlar diğer organların da fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Enfeksiyonlar akut böbrek hasarı ile kronik temelde akut böbrek yetmezliğinin önemli sebeplerinden biridir. Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliğinin gelişim gösterdiği hasta bireylerde tetikleyici nitelikte etken bakteriyel enfeksiyonlar olması halinde klinik süreçte kötüleşme ve mortalite riskini de önemli oranda arttırmaktadır.

Siroz hasta bireylerde üriner sistem enfeksiyonları ve spontan bakteriyel peritonit en çok görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonları deride ve yumuşak dokularda enfeksiyonlar ve spontan bakteriyemiler takip etmektedir. SBP haricinde enfeksiyonların tanısının koyulması ve genel popülasyon ile aynı konulmaktadır. Tedavi sürecinde intravenöz antibiyotiklerin tercih edilmesi bölgesel tecrübeler ile çoklu ilaç direncindeki bakteriler ön planda tutularak gerçekleştirilmektedir.

Spontan bakteriyel peritonit (SBP); Asit sıvısının karın içinde herhangi bir cerrahi işlem gerektirmeyen enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Siroz hastası bireylerde gelişim gösteren enfeksiyonların yaklaşık %25'ini meydana getirmektedir. Klinik belirtilerinin heterojen olduğu bu tablo kapsamında karında ağrı, kusma benzeri non spesifik semptomlar görülebilmektedir. Spontan bakteriyel peritonit; siroz ya da sirozun komplikasyonlarından dolayı hospitalize edilen asitli hastaların hepsinde tanısal parasentezle ekarte edilmektedir. Nötrofil sayımıyla beraber kan kültür vasatlarına ekim yapılmakta ve SBP'de erken tanıyla geliştirilen tedavilere de prognoza pozitif katkıları olmaktadır.²⁰

Güçsüzlük ve Sarkopeni

Malnutrisyon ile birlikte gelişme gösteren sarkopeni hastalığının ciddiyetiyle doğru orantıdadır. Hasta bireylerde yağ dokularının ve kas kütlelerinin azalması meydana gelmektedir. Dekompanse sirozlu hasta bireylerde yaklaşık %50'den fazlasında bu durum bulunmakta ve söz konusu durum hepatik ensefalopati ve mortalitenin riskini arttırmaktadır.

Sıklığından ve prognoza etkilerinden dolayı dekompanse sirozu olan hasta bireylerde sarkopeni taramasının yapılması tavsiye edilmektedir. Ellerin kavrama kuvvetlerinin ölçülmesi, ucuz, kolay ve etkinliği ile hasta bireylerde malnütrisyonun değerlendirilmesi sırasında kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır.

Sirozu olan hasta bireylerde obezite prevalansı ise normal popülasyona oranla daha yüksek olmaktadır. Fakat hastalığın ilerlemesi halinde bu duruma rağmen kas kütlelerinde kaybın yaşanması ve güçsüzlük hali devam etmektedir. Obezite ile sarkopeni aynı anda olması durumunda sarkopenik obezite olarak tanımlanmakta ve siroz hastalarında bu durum çok sık görülmektedir.

Portal Ven Trombozu

Daha çok dekompanse siroz hastalarında prokoagulan ve antikoagulan etkenlerinde meydana gelen bozukluklar tromboz ve kanama komplikasyonlarının birlikte görüldüğü bir süreç neden olmaktadır. Trombositopeni ve INR yüksek olmasına rağmen hasta bireylerde tromboz riski normale göre daha yüksek oranda olmaktadır. Söz konusu trombozlar arasında en çok görülen ana portal ven trombozu olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2.8. Siroz Hastalarında PVT Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Kriptojenik ve NASH ilişkili siroz
Child B ve C hastalar
Grade 2 ve üzeri özofagus varisi olan hastalar
Portal ven akımının < 15 cm/s olması
Yüksek kan akımı olan geniş porto-sistemik şantlar
Non-selektif beta-blokör kullanımı
Lokal vasküler hasar
Splanknik ven tromboz öyküsü
Splenektomi
Parsiyel splenik embolizasyon

Siroz hastalığı progrese olduğu süreçte portal ven trombozun riski de artmaktadır. Dekompanse sirozlu hastalarda bu oran yaklaşık %10, transplantasyon adayı olan hastalarda ise bu oran %26'ya kadar çıkmaktadır. En yüksek risk siroza HCC eşlik etmesi durumunda izlenmektedir. Siroz hastası olan bireyler Faktör VIII ile von Willebrand etkende artış görülmekte; prokoagulan ve antikoagulan etkenlerde ise azalma görülmektedir. Protrombotik durumla birlikte hastalığın progresyonu ile portal ven akışı yavaşlamaktadır. Teorik açıdan trombozdan kaynaklı portal basıncın artacağı öngörülmektedir.³³

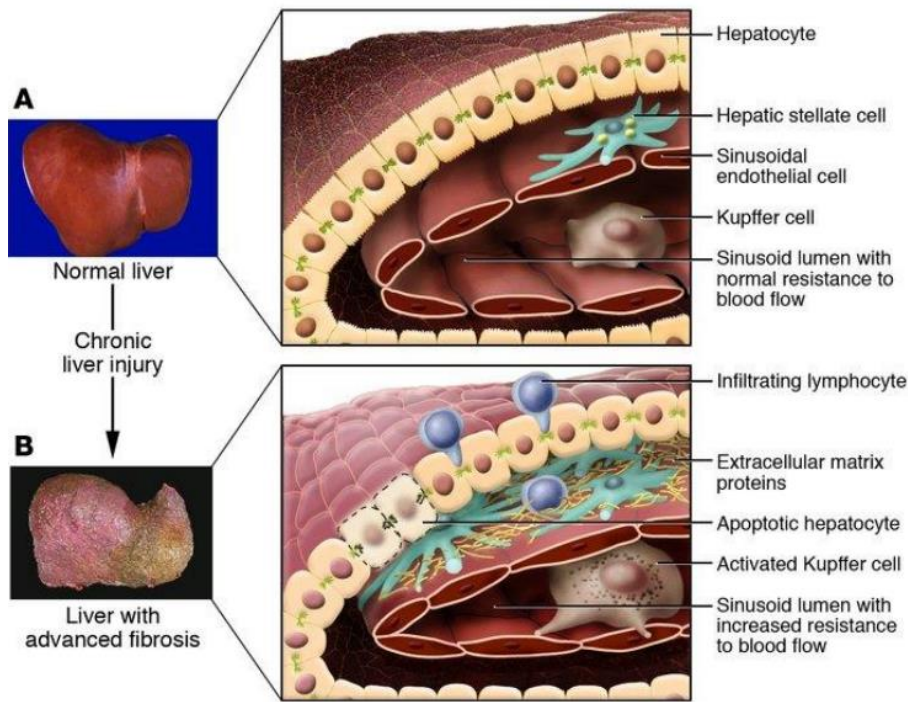
2.6. Karaciğer Fibrozisi

Karaciğer fibrozisinin oluşturduğu mortalite ve morbidite önemli tıbbi sorunlar arasında yer almaktadır. Fibrozisin son evresi olan karaciğer sirozuna neden olan en sık etkenler arasında Hepatit B ile C bulunmaktadır.³⁴

Fibrozis farklı kronik uyarılar karşısında meydana gelen yaraların iyileşmesi şeklinde kendini göstermektedir. Bununla birlikte hücre dışı matriks (ECM) proteinlerinin aşırı düzeyde birikmesiyle ortaya çıkmaktadır.³⁵ Ayrıca laminin ve hyalüronik asit benzeri glikoproteinlerinin salınımlarının arttığı da görülmüştür. Fibrozisin en belirgin nitelikleri fibriler kollajenler ile birlikte kollajen birikiminde artışın olmasıdır.³⁶ En çok artış gösterenler arasında tip 1 ve tip 3 kollajenler bulunmaktadır. Sonuçta ECM proteinlerinin çok fazla miktarda birikmesi karaciğerin normal yapısını bozduğu gibi karaciğerde patofizyolojik zarara neden olmaktadır. Kollajen üretiminin artmasının asıl sebebi karaciğerde bulunan stellat hücreleri olmakla birlikte miyofibroblastlar, safra kanalı epitel hücreleri de ECM'nin birikmesine etki etmektedir. Hepatositler ile sinüzoidal endotelial hücrelerin arasından bulunan aralıkta hepatik stellat hücreler yer almaktadır. Retinoidlerin ana deposu olan stellat hücreler normal durumda sessizdirler. Stellat hücrelerin aktivasyonunun başlamasında reaktif oksijen ürünleri ile sitokinler etkilidirler. Bununla birlikte sitokinler hasar oluşması durumunda aktive olmakta, çoğalarak kollajen tip 1, kollajen tip 3 ve glikoproteinlerin üretilmesine başlamaktadır. Ayrıca kontraktıl hepatik miyofibroblastlara dönüşmektedirler. Disse aralığında kollajenin birikmesi sonucu sinüzoidal endotelial hücrelerde yer alan pencerelerin kaybolmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı plazma ve hepatositler arasında değişimler azalmakta ve sinüzoidal aralık da azalmaktadır. Viral hepatitlerin oluşturduğu kronik enfeksiyon durumunda ilk olarak portal genişleme meydana gelmekte daha sonra periportal fibrozis, septal fibrozis ve siroz oluşmaktadır.³⁷

2.6.1. Gelişimi

Karaciğer fibrozisi, karaciğerde meydana gelen hasar sonrasında hasara uğrayan bölgenin çevresinin ekstraselüler matriks ve skarla çevrildiği iyileşme reaksiyonunun sonucunda gelişmektedir. Karaciğer hasarının devam etmesi halinde karaciğer rejenerasyon yeteneğinin hasar onarımını karşılayamamaktadır. Bununla birlikte ekstraselüler matriks birikimi fazlalaşmakta ve fibrozis görülmektedir. Kronik viral hepatit ile kronik kolestatik bozukluklar sonucu fibrozis periportal alanda gelişim göstermekte, kronik alkol kullanımasından kaynaklanan siroz hastalığında ise fibrozis perisinüzoidal alanlarda başlamaktadır. Fibrozisin ilerlemesiyle birlikte kollajen bantlar fibrotik köprülere dönüşmekte ve bunun sonunda siroz gelişmektedir.



Şekil 2.6. Hepatik yapıda bulunan değişiklikler (A) ileri düzeydeki fibrozis (B)³⁸

Fibrozis sürecinde birden farklı çeşitte hücre ve etkenler rol oynamaktadır.³⁹ Karaciğer fibrozisinin oluşmasını sağlayan söz konusu etkenler konjenital ve kazanılmış olmak üzere iki başlık altında değerlendirilmektedir. Karaciğerde görülen bakır metabolizma bozukluğuyla birlikte görülen Wilson hastalığı, demir emilimi bozukluğuyla beraber de hemakromatozis ile α -1 antitripsinin eksikliği ise konjenital fibrozisin nadir de olsa görülen sebepleri arasındadır. Karaciğerin histolojik yapısının %70'si hepatositler, %30'u parankim dışı hücrelerden meydana gelmektedir. Parankim dışındaki hücrelerin %70'i endotelial hücre, %20'si kupffer hücre ve %10'nun ise karaciğer yıldız hücrelerinden (KYH)

meydana gelmektedir. Normalde KYH'lerin görevleri arasında; A vitaminini depolamak, bazal membran tipi gözenekli matriks sentezi gerçekleştirmek ve ESM'nin üretilmesinden sorumludurlar.³⁸

Fibrozinin temel düzenleyicilerinden olan KYH'lerin aktivasyonu, karaciğerde oksidatif stresin gelişmesi, apoptotik cisimler, lipopolisakkaritler ve parakrin uyarıyla başlamaktadır. Hücreler uyarıldıktan sonra kısa süreli hasarlarda iyileşerek normale dönme ihtimali bulunmaktadır. Uzun süreli hasarlarda ise bazı değişimler görülmektedir. Bunlar arasında:

- Lökositlerden sitokin salınması
- Proliferasyon
- Değişen matrikslerin yıkımı
- Kontraktilite gibi değişimler bulunmaktadır.

Fibrozisin ilerlemesiyle birlikte yoğun bir şekilde ECM birikimi meydana gelmektedir. Fibrozisteki amaç karaciğerde bulunan inflamasyonun sınırlandırılmasıdır. Hasarın ortadan kalkmasıyla birlikte fibrotik yapı matriks proteinazları da yıkılmaktadır. Hepatoselüler hasarın devam etmesi halinde fibrozis de ilerlemekte ve karaciğerin parankim yapısı da bozularak nodüller meydana gelmektedir. Portal kan akımının bozulması sonucu ise portal hipertasyon ve siroz oluşmaktadır. ECM'nin aşırı yapımı sonucu:

- Elastin
- Proteoglikanlar
- Hyalüronik asit
- Perisinüzoidal bölgesinde kollajen I, III benzeri moleküllerin yoğunlaşmasına neden olmakta bununla birlikte skar dokusunun ve fibrozisin oluşumunu sağlamaktadır.⁴⁰

Karaciğer fibrozisinin gelişmesi genelde birkaç ya da uzun yıllar süren hasarlanmayı gerektirmektedir. Hasar akut ya da kendini sınırlıyorsa söz konusu değişiklikler geçişi olmakta ve karaciğerin yapısı normal işlevine geri dönmektedir. Aynı zamanda hasarın devam etmesiyle birlikte kronik inflamasyonla ECM birikimi de devam etmekte ve söz konusu durum karaciğer parankiminin ilerleyici skar dokusuyla yer değiştirmektedir.

Kronik karaciğer parankim hastalıklarında prognozun tespit edilmesi ve sürecin yönetilmesinde fibrozisin miktarı oldukça önemlidir. Fibrozis tedavi edilmediği durumda siroz ve HCC'ye kadar ilerleme gösterebilmektedir. Fibrozis ilk süreçlerde geri dönüşümlü olmakta fibrozisin ilerlemesiyle birlikte siroz oluşumuna neden olabilmektedir. Fibrozis geri dönülemez bir hal alması tam anlamıyla bilinmemekle birlikte kanıtların artması hepatik sirozun erken süreçlerinin de geri döndürülebileceğini göstermektedir.³⁸

Kronik karaciğer hastalıklarını geneli fibrözle ilgili olmakta, parankimal hasar ve inflamasyonla kendisini göstermektedir. Hepatik Fibrozis; uzun süre alkol tüketilmesi, biliyer hastalıklar, çeşitli ilaçlar ve birçok nedenden kaynaklanabilmektedir.

2.6.2. Etiyolojisi

Kronik karaciğer hastalıklarının geneli fibrözisle ilgili olmakta, parankimal hasar ve inflamasyonla kendisini göstermektedir. Hepatik Fibrozis; uzun süre alkol tüketilmesi, biliyer hastalıklar, çeşitli ilaçlar ve birçok nedenden kaynaklanabilmektedir.

Kronik viral hepatitler

Viral enfeksiyonlar karaciğer fibrozunun gelişmesinde önemli derecede risk oluşturmaktadır. Kronik viral hepatitte, fibroz çoğu zaman portal alanda başlamaktadır. Patogenez viral ve konakçıya özel etkenlerin bir kombinasyonunu içermesinden dolayı çok etkenlidir. HBV enfeksiyonu halinde gerçekleştirilen çalışmalar HBV’NİN X proteinin hepatositler aracılığıyla direkt olarak transforme niteliğe sahip büyüme faktörü- betanın (TGF- β) salgılanmasını indüklemekte ve bundan dolayı da HSC’lerin parakrin aktivasyonlarına katkı sağlamaktadır.

Non – Alkolik Steatohepatit (NASH)

Non- Alkolik yağlı karaciğer hastalıkları (NAYKH) ile alt tipi NASH genelde metabolik sendromu olanlarda ya da obezite, dislipidemi ve insülin direnci benzeri bileşenlere sahip bireylerde görülmektedir. NASH çok nadir sadece inflamasyon ya da nekroz şeklinde kendini göstermekte, genellikle karaciğer fibrozu da buna eşlik etmektedir. Günümüze kadar NASH’le ilgili olan karaciğer fibrozunun patogenezi net bir şekilde algılanamamıştır. Yapılan birçok araştırma sonucunda elde edilen kanıtlar incelendiğinde obezite, insülin direnci ve fibrozinin ilerleme durumunu tek bir döngüyle birbirlerine bağlı olduğu görülmüştür. Aynı etkenlerin hepatik fibrozisle de ilişkisi bulunmaktadır.³⁸

Kolestatik karaciğer hastalığı

Karaciğer fibrozunun bir diğer nedeni de kolestazdır. Kolestazın başlıca sebepleri arasında primer biliyer kolanjit ve biliyer obstrüksiyon yer almaktadır. Kolestaz otokrin ve parakrin etkenleri içermekte intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalı sistemlerinin ise kolanjiyosit epitel proliferasyonunu tetiklemektedir. Fibrotik reaksiyonda yer alan birincil oyuncular ile nötrofiller aracılığıyla yayılmakta olan ve oksidatif stres kaynaklı inflamatuvar yanıtlar kolestazı oluşturmaktadır.⁴¹

Alkole bağlı karaciğer fibrozisi

Çok fazla kronik alkol tüketilmesi, karaciğer fibrozisi ve sirozun önemli etkenidir. Etanolün parçalanmasındaki süreç, iki pro-fibrotik ajanı, asetaldehiti ve ROS’un bol miktarda üretimini sağlamakta ve daha sonrada dışarıya salınarak HSC’lere girmektedirler.

Asetaldehit, kollajen transkripsiyonuyla birlikte TGF- β 1 sentezini arttırmaktadır. ROS'a maruz kalınması durumunda, HSC'ler farklı proinflatuar etkenlere yönelik duyarlı hale getirilmekte ve karaciğerde fibrotik değişimlere katkı sağlayan inflamatuvar mediatörlerin üretilmesini sağlamaktadır. Alkolik karaciğer hastalığında karaciğerde meydana gelen fibrotik değişiklikler perisantral ile perisinüzoidal alanlarda başlamaktadır.⁴²

Karaciğer fibrozisinin diğer nedenleri

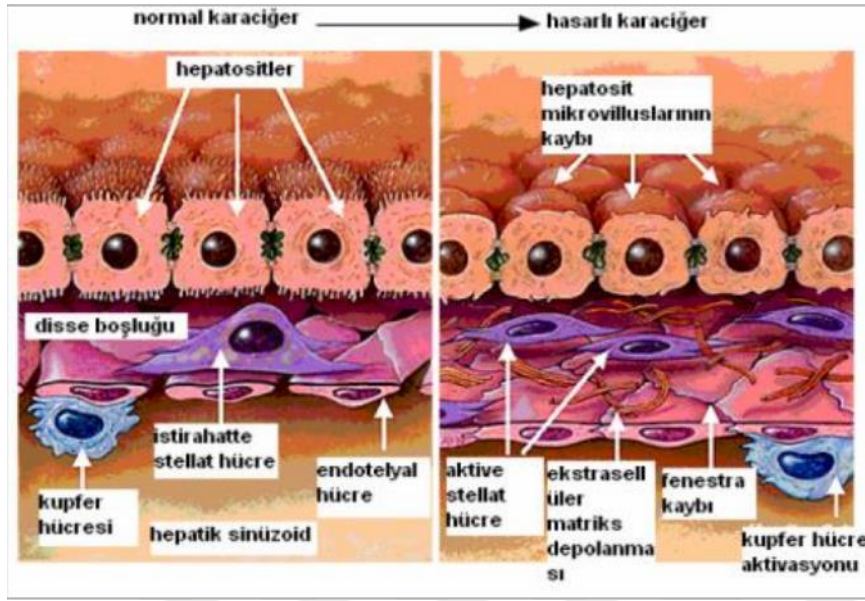
Otoimmün hepatitte hepatositlerde bulunan anormal HLA tip 2 prezentasyonu, karaciğere dair hücre aracılığıyla immün yanıt oluşmakta ve bu durum da karaciğer fibrozisine sebep olmaktadır. Şistozomiyaz benzeri paraziter enfeksiyonlar ileri düzey karaciğer fibrozisine ve portal hipertansiyona sebebiyet vermektedir. Hemokromatoz ile Wilson hastalığı benzeri metabolik bozukluklarla birlikte tipik şekilde kronik hepatit ile fibrozis eşlik etmektedir. Herediter hemokromatozide karaciğer dahil dokularda ve organlarda aşırı düzeyde demir emilimin gerçekleşmesi ve birikmesi ise HFE geninde bulunan mutasyonlarla ilgilidir. Wilson hastalığı ya da hepatolentiküler dejenerasyon karaciğerde bakırın birikmesine neden olan genetik bir bozukluktur. Bu durum bakırı taşıyan ATPaz (ATP7B) mutasyonlarından dolayı gerçekleşmektedir. Karaciğer fibrozisine neden olan durumlar arasında sağ kalp yetmezliği, hepatik venlerin trombozu benzeri konjestif sebepler de bulunmaktadır. Bununla birlikte nadir olarak N-nitrosodimetilamin, tiyoasetamid benzeri toksinlere ya da kimyasallara maruz kalınması durumunda hepatik fibrozise sebep olmaktadır.⁴²

2.6.3. Patogenez

Karaciğer hasarıyla birlikte ECM birikimi (fibrojenez) ile karakterize geri dönüşümlü yara iyileşme tepkisi olarak tanımlanmaktadır. ECM ise, normal ve fibrotik karaciğerin yapı iskeletini meydana getiren makromolekül anlamındadır. Ayrıca yapısında çok fazla kollajen bulunmaktadır. Normal bir karaciğerde sinüsoidlerin etrafında düşük yorgunlukta bazal membrana benzeyen tip IV ve tip VI kollajen bulunmaktadır. Fibroziste daha çok tip IV ve tip VI kollajenlerin miktarı artış göstermektedir. Bununla birlikte ECM'de yer alan fibronektin benzeri glikoproteinler ve matriküler proteinler de fibrozis durumunda artış göstermektedir.⁴³

Karaciğerin fibrotik hale gelmesinde ECM'de nicel ve nitel değişimler meydana gelmektedir. Bununla birlikte kollajen içeriği yaklaşık 3-10 kat artmaktadır. Düşük yoğunlukta matriksin interstisyel tiple değişmesi sonucunda hepatositler, HSC ve endotel hücrelerin işlevine etki etmektedir. Kısmen ilerleme gösteren fibrozlu hastalarda sentetik ve metabolik işlev bozukları da bu durumu açıklamaktadır. Yüksek yoğunlukta matriks

HSC’i aktive etmekte, hepatosit mikrovillusların kaybolmasına ve endotelial fenestrasyonların kaybolmasına neden olmaktadır. Bu durumda solütlerin sinüzoidden hepatositlere taşınmasını bozmaktadır. Bu sayede hepatosit disfonksiyonuna katkı sağlamaktadırlar (Şekil 2.7). Bununla birlikte karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerin işlevlerinin değişmesi sonucu fibrozisi teşvik ettiği gibi rejenerasyonu da engelleyebilmektedir.⁴³



Şekil 2.7. Karaciğerin hasar yanıtı ⁴³

Hepatik fibrozisin anlaşılmasını sağlayan büyük ilerleme ECM’nin hücrel kaynaklarının tanımlanmasıyla gerçekleşmiştir. HSC normal ve fibrotik karaciğerde ECM’nin ilk kaynağı olmakla birlikte Disse boşluğunda bulunan HSC, parankimal olmayan popülasyonun yaklaşık olarak üçte birini ya da normal karaciğerde bulunan yerleşik hücrelerin toplam sayının %15’ini ifade etmektedir. Hepatik hasar sürecinde HSC, A vitamini açısından zengin ve hareketsiz hücreden proliferatif, kontraktil miyofibroblastlara ve kontraktil geçişe uğramaktadır. Karaciğerde bulunan fibrojenik hücreler portal fibroblastlar ve potansiyel dolaşımda bulunan fibrositler, kemik iliğinin hücre geçişinden elde edilmektedir.⁴⁴

Fibrozis, ECM üretiminde ve yıkımındaki dengeyi yansıtmaktadır. ECM yıkımı, hepatik fibrozda önemli olmakla birlikte ECM’nin matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığıyla erken yıkımı, hücrelerin fonksiyonlarındaki zararlı etkileri bulunan skar matriksiyle yer değiştirmesini hızlandırmaktadır. Kalsiyum- çinko bağımlı enzimler MMP matriks komponentlerini yıkmaktadır. Metalloproteinazlardaki doku inhibitörler de meydana gelen matriksin yıkımını engellemektedir. Kronik bir hasar sırasında TIMP artmakta ve MMP’yi inhibe ederek fibröz matriks birikimi oluşmaktadır. MMP’ler substrat spesifikleri bakımından ayrılmaktadır.⁴⁵

1. İnterstisyel kollajenazlar (MMP-1,8,13)
2. tromelisinler (MMP-3,7,10,11)
3. membran tipi (MMP-14,15,16,17,24,25)
4. elastini parçalayan metalloelastaz (MMP-12).

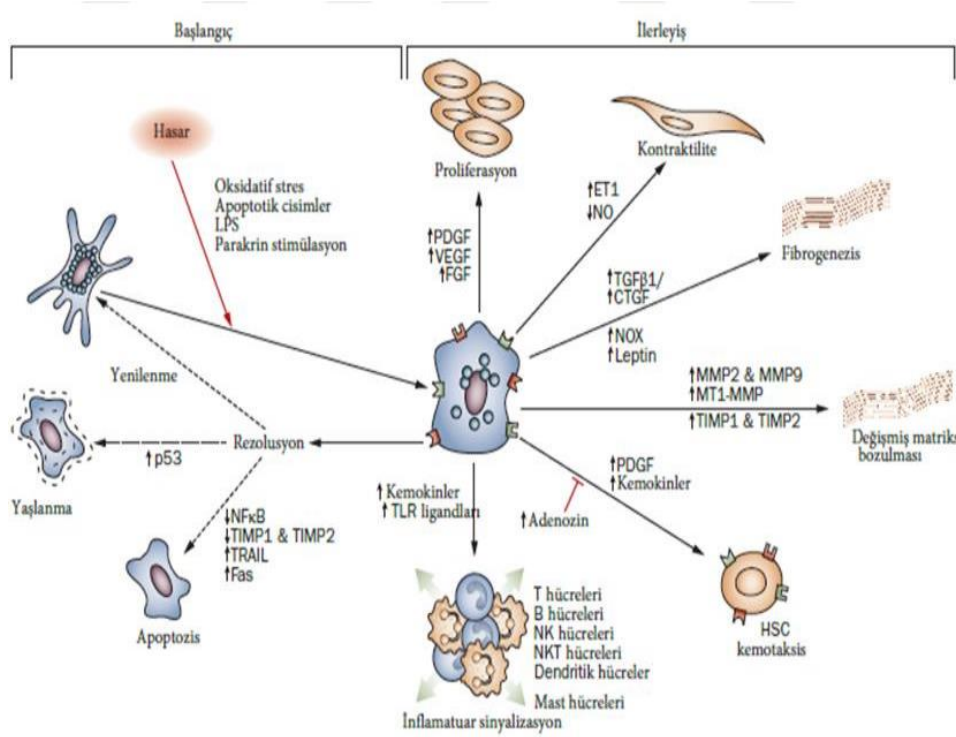
MMP-1 fibrotik karaciğerde kollajen tip I kollajeni parçalayabilecek nitelikte ana proteazdır.

HSC'ler fibrojenik süreçte anahtar efektörleri olmakla birlikte aktive HSC'nin fonksiyonlarının arasında;

- ECM komponentlerin sentezi ile remodellengi
- MMP sentezi
- Sitokin ile farklı büyüme etkenlerinin sentezi
- Sinüsoidal kan akımı
- Kontraksiyon ve dilatasyon
- Portal basıncın düzenlenmesi
- Karaciğerde rejenerasyon
- Yara iyileşme yanıtında fibröz matriksin meydana getirilmesi bulunmaktadır.⁴⁶

HSC aktivasyonu ise iki aşamadan meydana gelmektedir:

1. Başlama evresi: hücrelerin diğer sitokinler ve uyaranlara duyarlı kılmakta, gen ekspresyonu ile fenotipte erken değişimleri ifade eden, genellikle parakrin uyarımdan kaynaklanmaktadır.
2. İlerleme evresi: Söz konusu uyaranların aktifleştirilmiş fenotipin korunması ve fibrozisin oluşturulmasındaki etkilerinden dolayı otokrin ile parakrin uyaranlar aracılığıyla düzenlenmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Hepatik hasardan sonra HSC aktivasyonu ²

Başlama Evresi

Bu evre preinflamatuvar aşama şeklinde de bilinmektedir. HSC aktivasyonu esnasında en erken değişimler bütün komşu hücreleri aracılığıyla parakrin stimülasyonundan kaynaklanmaktadır. Hasarla beraber endotel hücreler fibronektin ile TGF-β1 sentezini arttırdığı gibi HSC’i aktive etme sürecinde rol oynamaktadır. Trombositler, trombositlerden kaynaklanan büyüme etkeni (PDGF), TGF-β1 ve epidermal büyüme etkeni (EGF) salgıladığı gibi aynı zamanda parakrin uyaran bir kaynaktır. Parakrin ve otokrin kaynaklardan türetilen TGF-β1 en güçlü fibrojenik sitokin olarak bilinmektedir.

Monosit infiltrasyonu ile aktivasyonu HSC’nin aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır. Kupffer hücreleri sitokinler ile peroksitler sayesinde HSC aracılığıyla matriksin sentezi ve retinoidlerin salınımını uyarmaktadır. Lenfositler daha çok CD4 T-yardımcı lenfositler, sitokin üretimiyle HSC’leri aktive edebilmektedir.⁴⁷

İlerleme Evresi

HSC aktivasyonunun devam ettirilmesi, hücre davranışında en az yedi değişikliğini içermektedir (Şekil 2.8). Söz konusu değişimler sonrasında ECM artış göstermektedir. HSC aracılığıyla sitokin salınımı ve fibrojenik doku tepkilerinin güçlenmesini sağlamaktadır. HSC sayesinde sitokin salınımı gerçekleşmekte bununla birlikte inflamatuvar ve fibrojenik dokuların tepkileri güçlenmektedir. Aynı zamanda matriks proteazlarıyla birlikte normal matriksin bir yara sıklığıyla değişmesi hızlanmaktadır.⁴⁸

PDGF ise en güçlü HSC mitojeni sitokini olmakla birlikte PDGF reseptörlerinin stellat hücre aktivasyonunun erken süreçlerde uyarılmasını sağlamakta ve söz konusu mitojene yönelik duyarlılığın artmasını sağlamaktadır. HSC’de mitojenik aktivite olan ve fibrojenizde potansiyel rolü bulunan diğer bileşiklerle arasında sitokinler bulunmaktadır.

HSC matriks üretiminin yanı sıra skar oluşumunu da arttırmakta ve fibrozise etki etmektedir. Karaciğerde bulunan fibrotik dokudaki önemli bileşenlerden biri olan tip I kollajenin üretilmesindeki en güçlü stimulus, parakrin ve otokrin kaynaklarından salınmasıyla oluşan TGF- β ' dir. TGF- β , hücresel fibronektin ile proteoglikanların daha dahil olduğu diğer matriks bileşenlerinin üretilmesini de uyarmaktadır. Bununla birlikte TGF- β farklı hücre tipleri aracılığıyla salgılanmakla birlikte TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olacak şekilde üç ana izoformu bulunmaktadır. TGF- β 1 temelinde monosit ve makrofajlar aracılığıyla üretimi sağlanmakta ve karaciğer fibrozuna etki eden izoformlardan biridir.⁴⁹

HSC’nin kontraktile niteliğini kazanmasıyla birlikte karaciğer fibrozu esnasında portal dirençte erken ve geç atışların belirleyicileri arasında olabilmektedir. Son dönemde sirozun kollajen bantları birden fazla sayıda aktif HSC içermekte ve sinüzoidlerin daraltılmasını sağlayarak sirotik karaciğeri kasmakta ve portal kan akışını engellemektedir.

Sitokin ve büyüme etkenlerinin haricinde ECM bileşenleri doğrudan HSC aktivasyonunun gerçekleşmesini sağlamaktadır.⁴⁹

2.6.4. Tanı Yöntemleri

Karaciğer fibrozisi dünya genelindeki en önemli sorunlardan biridir. Hepatik fibrozisin teşhisin doğru bir şekilde gerçekleştirilmesinde hastalığın hangi evrede olduğunun tespit edilmesi, hastanın prognozunu değerlendirilmesi ve tedavi yanıtlarının tahmin edilmesi en önemli etkindir. Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde doğru, yenilenebilir, kolay şekilde uygulanabilir yöntemlerin olmaması, karaciğer hastalıklarında klinik yönetim ve araştırmaların önüne engel olmuştur. Hepatik fibrozisin tanı yöntemlerinde ise aşağıda maddeler halinde açıklanmıştır:⁵⁰

Karaciğer iğne biyopsisi

1883 yılı itibarıyla Paul Ehrlich tarafından Almanya’da ilk defa perkütan karaciğer biyopsisini yapılmıştır. Menghini ise 1958 yılında karaciğer ince iğne biyopsisini geliştirmiş ve bu yöntem bütün dünyada kliniklerde kullanımı yaygınlaşmıştır. Karaciğer biyopsisi ve hispopatolojik inceleme, hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde ve evrelemesinde temel standart olarak belirlenmiştir. Söz konusu metod doktorların fibrozis hakkında, inflamasyon, hepatik demir ya da bakır birikimi benzeri birçok karaciğer hasarlanma sürecine dair tanısal bilgileri elde etmelerini sağlamaktadır. Bununla birlikte histolojik analize dayalı tedavilerin geliştirilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine de katkıda bulunmaktadır. Son dönemlerde gerçekleştirilen çalışmada karaciğer biyopsisinin birden fazla sınırlaması

olduğu ve invaziv olduğundan dolayı farklı komplikasyonlarla ilgili olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer biyopsinin birden fazla önemli boyutta dezavantajı bulunmaktadır. Bunların arasında: ⁵¹

- Değişken erişebilirlik
- Maliyetin yüksekliği
- Örneklem hataları
- Patolojik yorumlarda gözlemcilerin değişkenliğinden kaynaklanan yanlışlıklar yer almaktadır.

En çok görülen komplikasyonların arasında ağrı ile hipotansiyon, en ciddi komplikasyonlar arasında da intraperitoneal kanama, biliyer sistemde yaralanma ve bunların beraberinde karaciğer biyopsisinden kaynaklı morbidite ve mortalite bakımından küçük olmasına rağmen önemli bir risk bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisinden sonra hastaneye yatış riski oranının %1-5, ciddi komplikasyonların riskinin %0,57 ve ölüm oranının da %0.009 ile %0.12 oranları arasında değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Bunlardan dolayı bazı hastalar karaciğer biyopsisi olmaktan vazgeçebilmektedir.

İdeal bir karaciğerden alınan biyopsi örneği 1-2 cm boyutlarında, 1.2-2 mm çapında ve tek parçada olması gerekmektedir. Genelde yaygın karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde, teşhisinin yapılmasında en az 1.5-2 cm uzunlukta bir örnek yeterli olmaktadır. Biyopsi örneğinin yetersiz olması halinde fibrozisin gerçek değerler altında çıkmasına neden olabilmektedir. Kronik viral hepatitte mevcut tavsiye ise biyopsinin en az 2 cm uzunlukta olması ve en az 11 tam portal alan içermesidir. ⁵²

Karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisinin bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Alınan biyopsi örneğinde karaciğerden yalnızca 1/50.000'ini yansıtmamasından dolayı karaciğerin tam anlamıyla değerlendirilmesi pek mümkün değildir. Bundan dolayı siroz benzeri önemli tanıların atlanmasına neden olmaktadır. Biyopsinin farklı gözlemcilerin arsında veya aynı gözlemcinin farklı zamanlarda farklı şekillere raporlanabilmektedir. Biyopsiden sonra hastanın 4-6 saat yatışı gerçekleşerek takibi yapılmakta ve herhangi bir komplikasyonun yapılması halinde hospitalizasyon süresi uzayarak ek maliyet oluşmaktadır. Hasta bireylerde karın bölgesinde hafif ağrıdan ciddi boyutta kanamaya kadar farklı komplikasyonlar da görülebilmektedir. Biyopsi işlemi uygulandıktan sonra hastanın uyumu ve koagülasyon hali, işlemi uygulayan klinisyenlerin tecrübesi işlemin yapılabilirlik durumu sınırlandırdığı gibi sonuçlarını da etkileyebilmektedir. ⁵³

Kronik karaciğer hastalığına dair histolojik temelli skorlama sistemleri, hastalığın ilerlemesinin belirlenmesinde, tahmin edilmesinde, prognozunun belirlenmesinde, tedavi stratejilerine rehberliğin yapılmasında ve klinik çalışmalara dair standartların sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. En çok kullanılan skorlama sistemlerini arasında: ⁵⁴

- Ishak skoru (modifiye Knodell skorlama sistemi)

- Knodell skoru/histolojik aktivite indeksi (HAİ)
- Metavir skoru yer almaktadır.

Yukarıda verilen bu skarlama sistemleri nekroinflamatuvar aktiviteyi ve fibrozis evresinin tanımlarını kapsamaktadır. Fibrozisin evrelemesi skarlama sistemlerinin arasındaki en büyük farktır. Fibrozisin tanımlanmasında çok fazla aşama bulunan puanlama sistemleri zamanla fibrozda meydana gelen en ufak değişiklikleri bile belgeleyebilmektedir. Ishak fibrozis skorunda 7 evre bulunmakla birlikte diğer fibrozis skorlarından daha çok bilgi sağlamaktadır.⁵⁵

Fibrozis ve nekroenflamasyonun değerlendirilmesinde evreleme ile derecelendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Basit sistemlerde hafif, orta ve şiddetli tanımlar kullanılmakta, kompleks sistemlerde daha fazla bilgilerin sağlanma yeteneği bulunmaktadır. Grade nekroenflamatuvar lezyonlar amacıyla verilen skorların toplamında hastalığın ilerleme hızı ve şiddetine dair bilgiler vermektedir. Stage fibrozisin yerleşmesi, yayılması ve karaciğer yapısında oluşan değişikliklere göre tanımlanmaktadır. Bu amaç kapsamında birçok kompleks sistem yer almaktadır.

Söz konusu kompleks sistemlerden en yaygın olanı 1981 yılı itibariyle Knodell ve arkadaşlarının Histolojik Aktivite İndeksi'ni tanımlamış ve kullanıma sunmuş ve Knodell skoru olarak da adlandırılmaktadır.

Tablo 2.9. Modifiye HAİ derecelendirme sistemi (İshak, 1995).

A. Periportal veya perijseptal interface (arayüz) hepatiti	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent (birleşik) nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz+ çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Parasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal litik nekroz -apoptoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4

D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta /belirgin (Tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 2.10. Evrelemeler

Knodelle Evrelemesi		İshak Evrelemesi		Metavir Evrelemesi	
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	F0
Portal Fibrozis	1	Bazı portal alanlarda fibröz yayılma± kısa fibröz septa	1	Portal fibrosis (septa olmadan)	F1
		Çoğu portal alanda fibröz yayılma ±kısa fibröz septa	2		
Köprüleşme Fibrozisi	3	Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme	3	Portal fibrosis (Az sayıda septa)	F2
		Portal alanlarda fibröz yayılma ve belirgin köpürleşme (Portal-portal ve/veya portal-santral)	4	Siroz olmadan çok sayıda septa	F3
Siroz	4	Belirgin köpürleşme (Portal-portal ve/veya portal-santra) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)	5	Siroz	F4
		Siroz	6		

Knodelle skorunun sınırlaması yalnızca bir bileşik skora ulaşılmasında nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozisi birleştirmesidir. Bundan dolayı fibroziste meydana gelen değişikliklere karşı duyarsızdır. Bu durum önemli olmakta bu da kronik karaciğer hastalığının birçok sekeline sebep olan fibrozistir. Ayrıca hasta bireyler belli derecede farklı fibrozis dereceleri olmasından dolayı Knodelle skoruna sahip olabilmektedir.⁵⁴

Knodelle skoruna dair teknik eleştiriler 1995 yılı itibarıyla Ishak (Knodelle ile beraber çalışma yapan patoloj) aracılığıyla Modifiye Knodelle (Ishak) skoru şekline isimlendirilen nekroinflamatuvar aktivitenin fibrozis evresinden ayrı şekilde gruplandırıldığı bir formulla

sonuçlandırılmıştır. Diğer bir sistem de Metavir skorlama sistemi HCV'li hasta bireyler amacıyla özel bir şekilde basit bir skorlama tasarlanmıştır.⁵⁵

Karaciğer fibrozisin tanısının yapılmasında ve evrelemesinde biyopsi önemli durumdur. Fakat prosedürün invaziv doğasından, yüksek maliyetinin olması, örneklemedeki hatalar ve gözlemcilerin arasındaki değişkenliklerden dolayı karaciğer biyopsisi çok iyi bir metodoloji şeklinde görülmemektedir. Bundan dolayı karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde ileri düzeyde metotlar gereklidir. Yapılan klinik çalışmalarda gösterildiği gibi biyopsi tekniği zaman içinde gelişerek komplikasyonlar da azalmalar görülmüştür. Hala biyopsi invazif işlem olmakla birlikte ciddi boyutlarda komplikasyonlar da görülmektedir.

Ciddi boyutta koagülopatinin olması durumunda hastaların işlemlere olan kooperasyonu sınırlı olması, transfüzyon desteğinin sınırlı olması ve ekstrahepatik bilier obstrüksiyon benzeri durumlarda karaciğer biyopsisinin yapılması tercih edilmemektedir. Bütün potansiyel komplikasyonlardan ve kontrendikasyonlardan dolayı karaciğer fibrozisinin tahmin edilmesinde bazı non invaziv yöntemler üzerinde gelişmiştir. Fibrozisin tanısının gerçekleştirilmesi kapsamında serolojik testler ile görüntüleme yöntemleri olacak şekilde iki non invaziv test kategorisi bulunmaktadır.

Serolojik testler

Karaciğerde fibrozisin evresinin tahmin edilmesinde birçok farklı serolojik ölçütler üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiş ve söz konusu ölçütlerin birleştirilmesi ile birlikte farklı panellerin geliştirilmesi sağlanmıştır. Karaciğer fibrozisinin serum belirteçleri hastalar ve klinikte çalışan bireylere karaciğer biyopsisine yönelik uygun maliyetle bir alternatif sunmaktadır. Bununla birlikte ölçümde invazivin daha az olması, pratik kısımda herhangi bir komplikasyonun gelişmemesi ve örnekleme hatalarının da olmaması önemli avantajlarındandır. Ayrıca söz konusu ölçümler yenilenebildiğinden dolayı fibrozisin dinamik bir şekilde izlenmesini sağlamaktadır. En yaygın kullanılan paneller arasında:

- aspartat aminotransferaz (AST) / trombosit oranı (APRI)
- FibroTest/FibroSure
- Hepascore ve FibroSpect yer almaktadır.

Genellikle söz konusu panellere yönelik çalışmalarda anlamlı fibrozisi olan hastaları (F2-F4), anlamlı fibrozisi olmayan hastaları (F0-F1) ayırt edilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Söz konusu panellerin dezavantajlarından birisi de fibrozisin evrelerinin güvenilir şekilde ayırt edilememesi ve belirsiz sonuçlarının olmasıdır. Tanının gerçekleştirilmesinde panel seçimi bulunulan yer ve imkanlara göre değişiklik göstermektedir. Serum testlerinin sınırlamaları da bulunmaktadır. Bunlar:⁵⁶

- Tipik açıdan matriks döngüsünü yansıtmakta ve bundan dolayı da yüksek inflamatuvar aktivite olması durumunda daha da yüksek eğilim içerisindedir.

- Belirteçler karaciğere ait olmamakta ve bununla birlikte eşzamanlı inflamasyon ya da fibrozis bölgeleri serumların seviyelerine katkı sağlamaktadır.
- Bozulan klirens oranlarından etkilenmektedir.

Hepatik fibrozisin serum belirteçleri çoğunlukla direkt ve indirekt şeklinde kategorilendirilmektedir. ECM metabolizmasını fibrozisin direkt belirteçleri yansıtmaktadır. Söz konusu belirteçlerin panellerinin anlamlı fibrozisli (F2-F4) hastaların tespitlerini gerçekleştirdiği fakat fibrozisin değişik evreleri güvenilir olarak ayırt edemediği tespit edilmiştir. Paneller fibrozisin saptanmasına dair zaman içerisinde fibroziste meydana gelen değişikliklerin izlenmesi sağlanabilmektedir. Hepatik fibrojenezin dinamik süreç olmasından dolayı zamanla söz konusu izleme belli zamanlarda hastalığın evresinin değerlendirilmesinden daha önemli olabilmektedir.⁵⁷

Direkt Serum Belirteçleri

Hepatik fibrozis, ECM belirteçleri sonucunda niteliksel ve niceliksel değişimlerle sonuçlanmaktadır. Fibrozisin potansiyel belirteçlerinin arasında kollajen sentezi veya yıkımı ürünleri, matriks biyosentezinde ya da yıkımında bulunan enzimler ve ECM glikoproteinleri bulunmaktadır. Fibrozisin direkt olarak belirteçleri:⁵

- Matriks birimiyle ilgili olan belirteçler;
hiyalüronik asit
laminin
prokollagen tip I karboksi - terminal peptit (PICP)
prokollagen tip III amino - terminal peptit (PIIINP)
tip I ve tipIV kollajen, YKL-40 (kondrex)
- Matriks yıkımıyla ilgili belirteçler;
MMP-2
TIMP -2
TIMP-1
- Fibrojenle ilgili sitokinler, kemokinler;
PDGF
TGF-alfa
TGF-beta

Direkt Serum Belirteç Panelleri

Fibrozisin direkt belirteçleri, hepatik fibrozisin tahmin edilmesinde paneller şeklinde birleştirilmiştir. Bununla birlikte paneller indirekt belirteçler de içerebilmektedir. Söz konusu paneller; FibroSpect II, AST, serum hyaluronik asit ve albümininden meydana gelen SHASTA indeksi ile Avrupa Karaciğer Fibrozisi panelini (ELF) içermektedir. İndirekt belirteçlerdeki gibi herhangi bir klinik uygulama amacıyla bir standart geliştirilmemiştir.⁵

FibroSpect II: Bu panel serum hyaluronik asit alfa-2-makroglobulin ve TIMP-1 kombinasyonu ile kullanılmaktadır. Söz konusu belirteçlerin kombinasyonu orta ya da şiddetli fibrozisli kronik HCV'li hasta bireyleri, fibrozisi olmayan ya da hafif düzeyde fibrozisi olan hasta bireylerin güvenilir olarak ayırt edilmesini sağlamaktadır.⁵⁸

ELF testi: Bu panel serum hyaluronik asiti, PIIINP ve TIMP-1'in hesaba katıldığı tescilli bir algoritmayı ifade etmektedir. Karaciğer biyopsisi olan kronik karaciğer hastalığına sahip 1021 hastanın verilerinden yararlanıldığı bir çalışmada 0.102'lik cut-off değeri, orta seviyede ya da şiddetli seviyedeki fibrozisin teşhis edilmesinde yaklaşık %87-90' oranında duyarlılık ile %41-51'lik bir özgüllükle ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.⁵⁹

İndirekt serum belirteçleri

Hepatik fibrozisin indirekt belirteçlerinin amacı karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen değişimleri gösteren fakat ECM metabolizmasını direkt olarak göstermeyen serolojik biyokimyasal testleri kapsamaktadır. İndirekt belirteçlerin kullanıldığı panellerde ise, aminotransferaz düzeyleri, trombosit miktarı, pıhtılaşmaya dair parametreler, GGT, total bilirubin, haptoglobulin farklı kombinasyonlarla kullanılmaktadır.

İndirekt Serum Belirteç Panelleri

Serum aminotransferaz seviyelerinin pıhtılaşmaya dair parametrelerin ve trombosit miktarının değerlendirilmesi, yapılan klinik uygulamalarda fibrozisin var olma durumunun tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan birkaç çalışmada söz konusu ölçümlerin kombinasyonlarının doğruluk derecelerinin değerlendirilmeleri yapılmıştır. Çok sık kullanılan kombinasyonların arasında ise APRI SKORU, Hepascora ve Fibrotest/FibroSure bulunmaktadır.

AST-Platelet Ratio İndeks

AST-Platelet Ratio İndeks, fibrozisi ve sirozu kabul edilebilecek şekilde öngören en basit belirteçler arasında yer almaktadır.

APRI skoru (AST/AST üst sınırı) $\times (100/PLT)$ olarak hesaplanmaktadır.

Kronik hepatiti bulunan hasta bireylerde karaciğer fibrozisin bir göstergesi olabilecek testler ya da yöntemler genellikle kronik HCV hastalarda ve karaciğer yağlanması üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. HCV hasta bireylerde 40 çalışma değerlendirilen bir meta-analiz kapsamında APRI skorunun önemli oranda fibrozisi ve sirozu öngörebileceği ifade edilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu tanımlanan hasta bireylerde siroza benzer sonuçlar tespit edilmiştir.⁶⁰

Tablo 2.11. Aspartat Aminotransferaz-Platelet Ratio Index puanlaması ⁶⁰

APRI Skoru	Fibrozisin durumu
≤ 0.5	Düşük ihtimalle fibrozis veya siroz
> 0.5 ve ≤ 1	Belli olmayan fibrozis, düşük ihtimalle siroz
> 1 ve ≤ 1.5	Yüksek ihtimalle fibrozis, belli olmayan siroz
> 1.5 ve ≤ 2	Yüksek ihtimalle fibrozisi belli olmayan siroz

> 2	Belli ve yüksek ihtimalle fibrozis ve siroz
-----	---

Fibrozis-4 İndeks

Fibrozis-4 İndeks, Sterlin ve arkadaşları aracılığıyla 2006 yılı itibariyle HCV-HIV koenfekte hasta bireylerde karaciğer fibrozisini öngörmek amacıyla geliştiren bir indeks olarak bilinmektedir. Yaş x AST/(PLT x $\sqrt{ALT}$) formülüyle hesaplanmaktadır. DSÖ de kronik HBV rehberlerinde FIB-4 indeksinin hastaların takip edilmesinde kullanılması tavsiye edilmektedir.⁶¹

Tablo 2.12. Fibrozis-4 İndeks Puanlamasının tablosu⁶¹

FIB-4 Skoru	Fibrozisin durumu
<1,45	Düşük ihtimalle siroz
≥1,45 ve ≤3,25	Belli değil
>3,25	Yüksek ihtimalle siroz

Goteborg University Cirrhosis Index:

Goteborg University Cirrhosis Index, (AST/AST üst sınırı) x INR x 100/PLT'dir.

Konvansiyonel karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra gerçekleşen komplikasyonlardan kaçınmak adına ve fibrozisin sirozun kestirilmesi hedefiyle kronik HCV hasta bireylerinde 2004 yılı itibariyle gerçekleştirilen çalışmaların sonucunda kullanıma dahil olan non invaziv indeks olarak bilinmektedir.⁶²

Tablo 2.13. Goteborg University Cirrhosis Index puanlaması tablosu⁶²

GUCI Skoru	Fibrozisin durumu
<1	Düşük ihtimalle siroz
≥1	Yüksek ihtimalle siroz

Hepascore: Hyaluronik asiti, alfa-2- makroglobulin, GGT, yaş ve cinsiyetlerin kombinasyonlarını içermektedir. Yapılan bit çalışmada Hepascore alkolik karaciğer hastalığının olduğu bireylerde fibrozisin gösterilmesinde FibroTest'ten daha isabetli olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda ise Hepascore, HCV'de fibrozisin öngörülmesinde oldukça faydalı olduğu tespit edilmiştir.⁶³

Serum Fibrozisi Serum Belirteçleri

Serum belirteçleri direkt ve indirekt olacak şekilde iki grupta incelenmektedir. Direkt belirteçler fibrogenezin patogenezi ile ilişkili olmsys ECM dönüşümü ya da karaciğerde hücrese seviyedeki fibrojenik değişimleri ifade etmektedir. İndirekt belirteçler fibrozis patogeneziyle herhangi bir ilişkisi bulunmayan, karaciğer fonksiyonu ve hasarıyla ilişki değişiklikleri ifade eden standart laboratuar testleri olarak karşımıza çıkmaktadır.⁶⁴

Tablo 2.14. Karaciğer fibrozisi tanısının koyulmasında direkt serum belirteçleri⁶⁵

Biyobelirteçler	Karaciğer fibrozisiyle korelasyon seviyesi	Açıklaması
-----------------	--	------------

Hiyalüronik asit	Pozitif korelasyon	Fibrozu ve karaciğer hücrelerine verilmiş hasarın doğru olarak yansıtmaktadır. Serum HA, akut hepatit ile birlikte hafif şekilde yükselmekte ve kronik aktif hepatit ile önemli oranda yükselmektedir. Karaciğer sirozuyla son derecede yükselmektedir.
N-terminal propeptid	Pozitif korelasyon fakat spesifik değil	Karaciğer fibrozunun erken süreçte teşhis edilmesinde uygundur.
Tip IV kollajen	Pozitif korelasyon	Genelde erken dönemde karaciğer fibrozu ile kronik karaciğer hastalıkları teşhis etmektedir.
Laminin	Fibrosis aktivitesi ve portal basınç ile pozitif korelasyon	Karaciğer fibrozunun derecelerini yansıtmaktadır. Yüksek laminin (LN) içeriği ise tümör invazyonu ve metastazıyla ilişkisi bulunmaktadır.

İndirekt fibrosis belirteçleri, karaciğer hastalıklarının tanısının koyulmasında ve takibinde klinik rutin şekilde kullanılan testler olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde bulunan enzimler; GGT, ALT, bilirubin, seruloplazmin benzeri sentez fonksiyonlarını yansıtan belirteçlerle platelet sayısı, feritin benzeri serum belirteçleri söz konusu grupta bulunmaktadır.⁶⁵

Görüntüleme Yöntemleri

Elastografi ile geleneksel morfolojik yöntemler karaciğerde fibrosisin ölçülmesine dair görüntülemeye dayalı prosedürler olarak bilinmektedir. Elastografi yönteminde mekanik dalgalar ve görüntüleme kullanılmasıyla dalgaların dokular boyunca yayılma hızlarının ölçümü yapılmakta ve böylelikle karaciğer sertliği tahmin edilmektedir. Modalite seçeneklerinin arasında ise;

- Ultrason
- akustik radyasyon kuvveti impulsu [ARFI] yöntemi yer almaktadır. ARFI görüntülemesiyle sağlanan iki boyutu shear wave elastografi [2D-SWE] ile nokta (point) shear wave elastografi [pSWE]) ve MRG manyetik rezonans elastografi [MRE]) bulunmaktadır.

Elastografi yöntemi 1990 yıllarının başlarında Ophir ve arkadaşlarının uyguladığı bir görüntüleme tekniği olarak bilinmektedir. Ultrason elastografi, dokuların sertlik niteliklerine göre üzerine uygulama yapılan periyodik bası etkisine yönelik vermiş oldukları esneme yanıtının ölçüldüğü ultrason temelli bir görünümler tekniği şeklinde tanımlanmaktadır. Karaciğerin sertliğin değerlendirilmesinde yapılan klinik uygulamalarda iki ana ultrason temelli elastografi tekniği yer almaktadır;

- SWE
- Strain (gerinim) elastografi.

Her iki teknik de hepatik parankim mekanik uyarımıyla meydana çıkan doku yanıtının izlenmesini kullanmaktadır. Her iki yöntemi harici mekanik uyarıların uygulanma şekilleri ve hangi miktarlarda ölçülmesi konusunda değişiklik göstermektedir. SWE, ultrason cihazı aracılığıyla indüklenen akustik veya mekanik darbelerin kullanılmasıyla niceliksel enseklik ya da sertlik ölçümünü sağlamaktadır. Strain elastografi yarı niceliksel yöntem olmanın yanı sıra esnekliği de direkt olarak ölçmemektedir. Tam tersi diğer yapılara oranla esnekliği tespit etmekte ve ölçüm manuel kompresyon sonrasında sağlanmaktadır. Karaciğerdeki sertliğin değerlendirilmesine yapılan klinik uygulamalarda kullanılan ultrason temelli elastografi tekniği SWE olmaktadır.⁶⁶

Kesme dalgaları veya uluslararası literatürdeki ismiyle “Shear waves (SW) dalgaları, harici basınç, transduserdan üretimi gerçekleştirilen titreşim ve ARFI’dan (acoustic radiation force impulse) sağlanmaktadır. SW dalgaları biyolojik dokunun da dahil olduğu herhangi bir katı ortamda yayılmaktadır. Dokulara yönlü kuvvet uygulanması halinde kayma deformasyonuna sebep olarak dokularda üretimleri yapılabilmektedir. Karaciğer sertliğine dair ölçümler SW dalgalarının yayılma hızı ile SW dalgalarının içinden geçen malzemelerin yoğunluğuna dayanmaktadır. Kesme dalgası hızı (shear wave velocity-SWV) karaciğer parankimin sertliğiyle ilgilidir. Bununla birlikte daha çok fibrotik dokuda çok hızlı yayılmaktadır.⁶⁶

Ultrason temelli elastografinin kolay bir şekilde uygulanabilmesi için karaciğer parankimini biyopsi ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 100 kat kadar fazla taranması, ağrısız bir şekilde gerçekleşmesi, kısa sürmesi, herhangi bir komplikasyon içermemesi, yenilenebilirliğinin yüksek olması ve uygulama yapılan bireylerin arasındaki görüş farklılıklarının az olmasından dolayı söz konusu yöntemin avantajlarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte orta seviyede fibrozisin ayırt edilmesinde duyarlılık ve öznlüğün net bir şekilde bilinmemesi ve obez olan hasta bireylerde uygulamanın zor olması, fibrozis ve steatozu net bir şekilde ayırt edememesi ise dezavantajları arasında bulunmaktadır.⁶⁷

Transient (Geçici) Elastografi

Geçici (TE) yönteminde probda ultrasonik transduser dokuya yönelik düşük amplitüdlü ve frekanslı (50 MHz) titreşimlerin gönderilmesiyle bir darben meydana getirilmektedir. Doku içerisinde yayılımına dik şekilde SW dalgaları oluşturulmaktadır. Söz konusu metotta karaciğer parankimine yönelik gönderilen titreşimlerin meydana getirdiği dalgaların hızı (SWV) ultrason dedektörüyle ölçülmekte ve karaciğer parankiminde birikmesi sonucu sertliğe sebep olan ECM miktarıyla ölçümü yapılmaktadır.

ARFI ile kesme dalgası hızı (SWV) ölçümü

ARFI görüntülemesinde dalgaların yayılma hızı (SWV) değerlendirilerek karaciğer fibrozunun tahmin edilmesi adına doku sertliğinin değerlendirilmesine imkan sunan ultrason temelli bir teknik olarak bilinmektedir. ARFI tekniği (pSWE ve 2D-SWE) elastografisinin TE şel kıyaslanmasındaki bir avantajı ARFI tekniğinde geleneksel ultrasonografi karaciğer

sertliğinin ölçümleri bir birleşmesinin olmasıdır. Bununla birlikte ARFI'nın kullanıldığı yöntemler asitli olan hasta bireylerde karaciğer sertliğinin değerleri elde edilmektedir. Obezite ve steatozdan TE'ye oranla daha az etkilenmektedir. ARFI'nın önemli avantajları arasında pahalı TE nitelikli Fibroscan ünitelerinin satın alınması yerine geleneksel nültrason ekipmanlarına entegre yazılımla gerçekleştirilmesi yer almaktadır.⁶⁸

Point Shear Wave Elastografi

SWV, pSWE ve geleneksel nültrason görüntülerini aynı anda görüntüleyebilmektedir. Karaciğerdeki sertliğin ölçülmesi, geleneksel gri tonlamaları nültrason aracılığıyla yönlendirilmektedir. Aynı dönüştürücü, SW dalgalarının oluşturulması ve yayılmasını değerlendirmek adına kullanılmaktadır. pSWE'nin anlamlı ($\geq F2$) fibrozis tanısında duyarlılığın yaklaşık olarak %75 olduğu ve siroz (F4) tanısında ise yaklaşık olarak %90 olduğu belirtilmektedir.⁶⁸

2.6.5. Tedavisi

Siroz tanısı koyulan hasta bireylerde, hastalığa neden olan faktörün tespit edilmesi ve mümkün olması halinde tedavisi, hepatik dekompanzasyonun gecikmesinin sağlanması, hepatoselüler karsinom ve varislerin tetkikinin yapılması ve takip edilmesi, komplikasyonların yönetilmesi prognozun belirlenmesi ve transplantasyon amacıyla uygunluk durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir.⁶⁹

Yapılan ilk laboratuvar değerlendirilmesinin amacı etiyolojinin belirlenmesidir. Doopler ve USG; sirozdan şüphelenilen hasta bireylerde ilk kullanılması gereken yöntemdir. USG'de splenomegalinin, porto-sistemik kollateraller ile asit ve dekompanse sirozun olduğunu göstermektedir. Siroz olan bireyler primer profilaksi başlanmasında endoskopik kontrol tavsiye edilmektedir. Fakat Child A, trombosit sayısının normal olması ve elastografide sert düzeyin <20 kPa olan bireylerde profilaksiyi gerektiren varislerin saptanma olasılıkları düşüktür. Söz konusu hastalarda endoskopiden kaçınılmaktadır. Büyük boyutlarda varisleri olan bireyler ise Nadolol, Propranolol ve Karvediol benzeri Beta Blokerler ya da endoskopik varis bant ligasyonu ile tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.⁶⁶

2.7. Hepatoselüler Karsinom

2.7.1. Epidemiyoloji

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerde hepatosit temelli malign tümör olarak adlandırılmaktadır. Bu tümör bütün kanserlerin yaklaşık olarak %5'ini meydana getirmektedir. Dünya'da bir yılda yaklaşık 500.000'den fazla birey HSK'dan dolayı hayatını kaybetmektedir. Kanserden dolayı bütün ölümlerin arasında dördüncü sırada yer almakta,

erkek bireylerde ise üçüncü sırada bulunmaktadır. İnsidansı coğrafi bölgeler açısından farklılık göstermekte, hepatit B ile C'nin prevalansının yüksek olduğu Asya ve Afrika ülkelerinde HSK insidansının yüksek olduğu gözlemlenmiştir.⁷⁰

HSK erkek bireylerde kadın bireylere oranla daha çok görülmekte, genellikle 50-60 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte HSK sıklığı da artış göstermekte ve en çok da 70 yaşlarında sıklaştığı gözlemlenmiştir. Ayrıca günümüzde alkolden kaynaklı siroz temelinde gelişen olgulardan dolayı da genç popülasyonda da görülme ihtimalinde artış olmaktadır. ABD'den alınan verilere göre söz konusu hastalığın ortalama tanı yaşının 65 olduğu ve erkek bireylerde daha çok görüldüğü tespit edilmiştir.⁷¹

Hepatosellüler karsinomun oluşmasında en önemli risk etkeni sirozdur. Söz konusu hastaların yaklaşık %90'ından fazlasında karaciğer sirozu da bulunmaktadır. Türkiye'de sirozun oluşmasındaki en büyük nedenleri arasında hepatitler (HBV, HCV) ve alkol bulunmaktadır. Bunlar haricinde HSK riskinin artırılmasındaki diğer etkenler arasında:⁷¹

- Erkek cinsiyeti
- Aşırı sigara kullanımı
- Non-alkolik karaciğer yağlanması
- hemokromatozis ve alfa-1-antitripsin eksikliği
- diyabetes mellitus bulunmaktadır.

2.7.2. Etiyoloji

HSK'ların yaklaşık %80'i sirozdan kaynaklanmakla birlikte sirozlu hasta hastalarının hayat süresinin uzatılmasıyla HSK görülme olasılığının attığı görülmektedir. Siroz hastalığı riskinin bulunduğu toplumlarda farklı tarama programları geliştirilmiş ve hastalığın erken dönemde teşhis edilmesine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Siroz ve HSK'ya sebep olan en sık ajanlar arasında HBV, HCV ve alkol bulunmaktadır.⁷²

Dünya'da HSK'nın gelişmesi daha çok endemik bölgelerdeki HBV enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı'nın karsinojen şeklinde sınıflandırılan Aflatoksin B1 güçlü hepatokarsinojendir. Güney-Doğu Asya ve Sahra Altı Afrika bölgelerinde HSK insidansı yüksek olmakta ve HBV enfeksiyonuyla aflatoksin B1 kontaminasyonu oldukça yüksektir.⁷³

Kronik açıdan HBV ile enfekte olan bireylerde HSK'nın sıklığı enfekte olmayan bireylere oranla yüz kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Siroz olmayan HBV taşıyıcısı olan bireylerde bir yılda HSK'nın oranı yaklaşık olarak %1'in altındadır. Siroz olan bireylerde bu oran %2-3 arasında değişiklik göstermektedir.⁷⁴

Yapılan çalışmalar kapsamında KHB hastalarında HSK'nın gelişmesini belirleyen diğer etkenler ise aşağıda maddeler halinde verilmiştir:⁷⁵

- ALT'de yükseklik

- Uzun süren enfeksiyon
- Aile bireylerinde HSK öyküsü
- Çok fazla alkol tüketimi
- Sigara kullanılması
- HBeAg pozitifliği
- yüksek HBV DNA seviyeleri.

HSK yüksek oranda mortal şekilde seyretmekte ve hasta bireylerde kür şansı ise %5'den daha az olmakla birlikte hastalığın median surveyi ise çoğunlukla 6 ay olarak gözlemlenmiştir. Hastaların sağ kalımları ise hastalığın altında yatan sirozun ciddiyetiyle alakalıdır. Siroz olan bireylerde sağ kalım süresi düşük olmakla birlikte tedavi durumu da sınırlıdır.⁷⁶

HSK'nın komplikasyonları arasında:

- varis kanamaları
- hepatik hasar
- tümör rüptürü
- kaşeksi görülmektedir.

Hastaların tanı yaşı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekte Avrupa ve Amerika'da ise medyan yaşı 65 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2.15. Coğrafi Bölgelere Göre HSK İnsidansı ⁷⁷

Bölge	Erkek / Kadın
Doğu Asya	31,9/10,2
Güneydoğu Asya	22,2/7,2
Orta Afrika	10,5/5,7
Batı Avrupa	8,0/2,2
Güney Avrupa	9,5/2,9
Kuzey Avrupa	4,6/1,9
Kuzey Amerika	9,3/2,7
Güney Amerika	5,2/3,4
Dünya	15,3/5,3

Hepatosellüler adenomlar, premalign olabilmekte ve çok nadir şekilde hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir. Kronik karaciğer hastalığında genellikle:

- alkolden kaynaklı karaciğer hastalığı
- herediter hemokromatoz
- kronik viral hepatit

- alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği gibi metabolik hastalıklarda meydana gelen hücre değişiklikleri ve nodüler lezyonların hepatosellüler karsinoma daha çok dönüşmektedir.

Hepatosellüler Karsinomun Öncü Lezyonları

Söz konusu durumlar genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde ve sirozun gelişmesiyle görülmektedir. Siroz ve birçok transformasyon ile sonuçlanan süreç ise yıllarda devam edebildiği gibi birbirlerine paralel bir şekilde gelişme göstermektedir.⁷⁸

Hücrel Displazi

Genelde viral hepatit zemininde gelişme sağlayan iki farklı çeşitte hepatosellüler displazi bulunmaktadır. Büyük hücreli değişimler, çoğunlukla periportal ve periseptal bölgelerde dağınık bir vaziyette bulunmakta ve çekirdekleri bulunan hepatositler şeklinde olmaktadır. Küçük hücreli değişimlerde ise normal hepatositlerin daha küçük boyutlarında genellikle hiperkromatik, oval ya da köşeli çekirdekleri olan hepatositlerle kendisini belli etmektedir. Küçük hücreli değişimler karaciğerde bulunan lobülünün bir bölgesinde genelde belli olmayan nodüler kümeler şeklinde görülmektedir.⁷⁸

Displastik Nodüller

Displastik karaciğer nodülleri kronik karaciğer hastalıklarının hepatosellüler karsinomla sonuçlanmasına neden olabilmektedir. Sirozlu karaciğerde bulunan displastik nodüller, büyük boyutlarda olmalarından dolayı daha kolay bir şekilde ayırt edilebilmektedir. Sirotik nodüllerin boyutları genelde 0.3-0.8 cm arasında değişiklik göstermekte, displastik nodüllerin boyutu ise 1-2 cm arasında değişmektedir. Displastik nodüller birbirleriyle çok yakında olan birçok karaciğer lobülü ile portal bölgelerin tamamını saran neoplastik kitleler olarak bilinmektedir. Malign transformasyon riski bulunan söz konusu nodüller malign alt modülleri de içerebilmektedir.⁷⁸

2.7.3. Hepatosellüler Karsinom Patolojisi

Hepatosellüler karsinomlar çoğunlukla nodüler lezyonlar olarak bilinmektedir. Tümörün makroskopik nitelikleri ise tümörün boyutuna ve sirozun varlık durumuna göre değişim göstermektedir. Siroz olması halinde HSK fibroz psödokapsüllü görünüşü olmakta, siroz olmaması halinde ise kapsülsüz olarak görülmektedir. Tümör parankimden yumuşak olmakla birlikte tek veya multifokal olmaktadır. Multifokal tümörler birbirlerinden ayrı şekillerde gelişebilmenin yanı sıra intrahepatik metastaz gösteren primer tümör olarak da ortaya çıkabilmektedir.

HSK makroskopik şekilde nodüler, diffüz ve portal olacak şekilde üç ana formda görülmektedir. En yaygın tip nodüler HSK olmakta ve çoğunlukla sirozla beraber görülmektedir. Söz konusu grup HSK'de kitleyle beraber sıkışmış, atrofik parankimin arasında sınırlar bulunmaktadır. Tek başına ya da multiple şeklinde olabilmektedir. Nodüller multiple olması durumunda çapı yaklaşık 1 santimetreden daha küçük ve ana nodüle birleşik satellit nodül şeklinde tanımlanmaktadır. Multiple HSK olması durumunda nodüller

birbirlerinden bağımsız bir şekilde multifokal nodülleri ya da intrahepatik metastazları ifade edebilmektedir.

İnfiltratif HSK çoğunlukla karaciğerde büyük bir bölgeyi kaplamakta ve büyük bir kitle olarak görülmektedir. Tümörlerin sınırları kesin bir şekilde belli olmamakla birlikte çevresi parankime infiltre şeklinde olmaktadır. Kapsül yapısı gözlenmemekte ve histolojik açıdan genelde az diferansiye ya da infiferansiye tümörler olarak bilinmektedir.

Diffüz HSK nadir olarak görülen makroskopik patern olarak bilinmektedir. Birçok sayıda birbirleriyle ilişkili küçük nodüller şeklinde görülmektedir. Pediküllü dış kısma doğru büyüme gösteren HSK, çok nadir şekilde görülen aksesuar lobdan köken alan lezyonlar şeklinde tanımlanmaktadır.

Tümör Diferansiasyonu ve Nükleer Derecelendirme

İyi diferansiye HSK, genellikle küçük boyutlarda, erken dönemlerde 2 cm'nin altında olan tümörler olarak bilinmektedir. Tümör ılımlı atipi ile artmış nükleus sitoplazma oranında ince trabeküler paternde hücrelerden meydana gelmekte ve genelde psödoglandüler yapılar da eşlik etmektedir.

Orta diferansiye HSK genellikle 3 cm'in üzerinde boyutlarda olan tümörlerdir. Söz konusu tümörler üç ya da daha fazla hücreden meydana gelmekte ve trabekül kalınlıktadır. Tümör hücrelerin geniş eozinofilik sitoplazması, yuvarlak ve belli nükleuslu, belirgin bir şekilde nükleolü bulunmaktadır. Çoğunlukla psödoglandüler paternle karşılaşıldığı gibi psödoglandlar safra veya proteinöz sıvı bulunmaktadır.

Kötü diferansiye HSK: Sinüzoid benzer damar boşlukları belli olmayan solid paterni olan tümörler olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte neoplastik hücrelerde nükleus sitoplazma oranı artış göstermekte ve sıklıkla orta ya da belirgin pleomorfizm göstermektedir.

İndeferansiye HSK: Tümör hücreleri sınırlı şekilde sitoplazma barındırmaktadır. Bununla birlikte iğsi görünümü bulunmakta ve solid büyüme paterni göstermektedir.

Mikroskopik Varyantlar

Berrak Hücreli HSK

Berrak hücreli HSK, HSK'nin çok yaygın olmayan subtipi olmakla birlikte HSK'ların yaklaşık olarak %10'undan azını oluşturmaktadır. Çoğunlukla siroz veya Hepatit C zemininde gelişmekte ve genellikle kapsüllü ve lokalizedir. Bununla birlikte mikroskopik şekilde orta ile yoğun oranlarda sitoplazmik glikojen ya da makro ve mikro yağ damlacıkları içermektedir. Bu da gerçekleştirilen rutin patolojik incelemelerde sitoplazmanın beyaz bir şekilde görünmesinde sebep olmaktadır. Tanısı yaklaşık %50'den fazla berrak hücrenin bulunması durumunda konulmakta ve genellikle kronik karaciğer hastalığının zemininde

gelişmektedir. Söz konusu varyant bazı durumlarda şeffaf böbrek hücreli karsinom metastazıyla da karıştırılabilmektedir.

Pleomorfik HSK

Pleomorfik HSK'da tümör hücreleri hücreSEL ve nükleer şekilde belirgin boyutlarda, şekil ve boyama bakımından farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte garip bir şekilde çok çekirdekli büyük boyutlarda hücreler görülmekte ve osteoklast benzeri dev hücreler ise nadir bir şekilde görülmektedir. Pleomorfik tümör hücrelerinde ise kohezyon kaybı gerçekleşmekte ve belli bir trabeküler patern izlenmemektedir.

Fibrolameller HSK

Klasik HSK'den bazı nitelikleri açısından ayrılmakta ve genellikle çocuk veya yetişkin erişkinlerde görülen karaciğer tümörlerdir. Karaciğer tümörlerinin arasında görülme oranı %0,5-9 arasında değişiklik göstermektedir. Tümör HSK'nın çok yoğun görüldüğü Asya ve Afrika ülkelerine oranda Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde daha çok görülmektedir. Bununla birlikte sirotik olmayan karaciğer zeminlerinde gelişme göstermektedir. Tümörün görüldüğü yaş 25 olmakla birlikte Fibrolameller HSK olgularının ise yaklaşık %85'i 35 yaşından daha genç olmaktadır. Olguların yaklaşık olarak %75'inin ortasında santral skar bulunmaktadır. Ayrıca tümörün etiyolojik şekilde fokal nodüler hiperplaziyle herhangi bir ilgisi bulunmamaktadır. Prognozu sirotik zeminde gelişme göstermekte ve tipik HSK'ye oranla daha iyi olmaktadır. Siroz olmayan karaciğer zemininde gelişme gösteren HSK ile benzerlik göstermektedir.

Sklerozan HSK

Nadir olarak görülen formda histopatolojik şekilde yaygın olan fibröz stroma bulunmaktadır. Söz konusu tümör kolanjiosellüler karsinomla karıştırılabilmektedir.

Steatohepatitik HSK

2010 yılı itibariyle Salomao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda Steatohepatitik Hepatosellülerkarsinom (SH-HSK) ismi verilen HSK varyantı tespit edilmektedir. 2012 yılından sonra aynı grup yapmış olduğu ikinci bir çalışmada SH-HSK tanısında kullanılacak tümörün yaklaşık olarak %50'sinden fazlasında görülebileceği öngörülmüştür. Söz konusu çalışmada tümörün steatohepatit ve metabolik sendromla alakasını destekleyecek nitelikte verilerin tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışma SH-HSK, metabolik sendromla doğrudan ilişkilendirilen ilk tümör olmasından dolayı önem taşımaktadır .

Dev Hücreli HSK

HSK nadir olarak iğsi hücre ya da garip büyüklükte hücre proliferasyonu ile karakterli sarkomatöz görünümde olabilmektedir.

2.7.4. Tedavi

HSK hastalarına yönelik tedavi yöntemleri seçilirken farklı etkenler değerlendirilmektedir. Bu etkenlerden en önemli olanları arasında karaciğer fonksiyonlarının durumuyla tümörün evresi yer almaktadır. Bu durumda karaciğerin durumunun doğru şekilde tanımlanması oldukça önemlidir. Sirotik olmayan karaciğerde hepatosellüler karsinomlar rezeksiyonda daha uygun olmaktadır. Ayrıca majör lobektomiler iyi şekilde tolere edilmektedir. Birinci basamak tedavi ise rezeksiyondur. Buna karşılık birçok hastada HSK, siroz zemininde gelişim göstermekte ve karaciğer fonksiyonlarının bozukluk derecesi ise güvenli cerrahiye engel olabilmektedir. Söz konusu hastalarda tedavide ilk basamak karaciğer naklidir. Bu durum mümkün olmaması halinde hastalar mevcut tekniklerin arasından biri değerlendirilmektedir. Bu seçenekler uzun süreli kür potansiyeli sunmaktadır. Sağ kalımı olumlu etkileyen tek palyatif yaklaşım TAKE ile sorafenib uygulaması bulunmaktadır.

Karaciğerlerin fonksiyonları Child-Turcotte-Pugh sınıflandırılmasıyla değerlendirilmektedir. Söz konusu tümörün detaylı şekilde değerlendirilmesiyle birleştirilmektedir. Bu değerlendirmede satellit nodülün varlığının, vasküler invazyonun, portal ven trombozun ve ekstrahepatik yayılım araştırılmaktadır. Ekstrahepatik yayılım ise, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile kemik sintigrafiyle ekarte edilmektedir. Child-Turcotte-Pugh sınıflandırmasıyla sirozlu hasta bireylerde portakaval şant ameliyatının riskini azaltmak adına tasarlanmış beş değişken içerikli Child-Turcotte sınıflandırmasının bir modifikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 2.16. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta-Ağır
Ensefalopati	Yok	Hafif / Orta	Orta-Ağır
Billüribin	<2mg/dL	2-3mg/dL	>3mg/dL
Albümin	>3.5g/dL	2.8-3.4g/dL	<2.8g/dL
PTZ uzaması saniye	1-3	4-6	>6
INR	<1.7	1,7-2,3	>2.3
Evre	A: 5-6	B: 7-9	C: 10-15
Yaşam Beklentisi	15-20	4-14	1-3
Perioperatif mortalite(%) (Abdominal cerrahi)	10	30	80
1 yıllık sağ kalım %	100	80	45
2 yıllık sağ kalım %	85	60	35

Child-Pugh sınıflandırma sistemi ile ameliyat olmayan hastalar arasında bir ilişki bulunmaktadır. Child-Pugh sınıf A, B ve C sirozu olan hasta bireylerde bir yılda sağ kalım oranları arasında sırasıyla %100, %80 ve %45 olarak tespit edilmiştir.

Hastanın durumu yalnızca perioperatif ya da müdahaleye bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilen komorbid şartların değerlendirilmesinin yanında performans durumu (PS) aracılığıyla yansıtılan kanserle alakalı semptomların değerlendirmesini de kapsamaktadır.

Karaciğer rezeksiyonu ise siroza bağlı olmamakta ve iyi kompanse edilen sirozlu HSK bireylerdeki ilk tedavi yöntemidir. Normal düzeyde bilirubin seviyesi olan hasta bireyler ve klinik açıdan portal hipertansiyonu olmayan hasta bireyler, rezeksiyon amacıyla optimal adaylar şeklinde düşünülmesi gerekmektedir. Söz konusu hastalarda düşük hepatik dekompanseasyon riski bulunmaktadır. Bununla birlikte cerrahi müdahaleyi tolere etmektedirler ve 5 yıllık sağ kalım oranı ise %70'tir.

Portal basıncın ölçülmesinde en doğru araç hepatik ven kateterizasyonudur. 10 mm Hg'den düşük hepatik basınç farkı en iyi belirteç değeri olarak belirlenmiştir. Portal hipertansiyonu olan bireyler, ameliyat olduktan sonra karaciğer dekompanseasyonu ile ölüm bakımından riski yüksek hastalardır. Bu durumda hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %50 oranında düşmektedir.

Rezeksiyon açısından optimal profile uyum sağlayamayan hasta bireylere karaciğer nakli yapılmakta ve bu adaylar da Milan ölçütlerine göre değerlendirilmektedir. Nakil durumu için bekleme süresinin 6 ayı geçmesi durumunda perkütan tedaviler önerilmektedir. Ana teknikler olarak radyofrekans ablasyonu ile mikrodalga ablasyon yer almaktadır. Fakat subkapsüler konum olması, safra kesesi ya da kalbin etrafında tümör gibi unsurların bulunması durumunda ise etanol enjeksiyonu kullanılabilir. Ablasyonun en iyi sonuçları ise 2 cm'den küçük olan soliter tümörlerde elde edilmektedir. Söz konusu teknikler tam nekroz sağlanabildiği gibi nüks oranları vakaların yaklaşık %90'ında rezeksiyona benzer bir oranda olmaktadır.

Siroz hastalarında HSK'nın önlenmesi oldukça önemlidir. Tümörlerin erken evrede teşhis edilmesi durumunda potansiyel küratif etkileri bulunan tedaviler önerilmektedir. HSK'nın erken teşhis edilmesi durumunda küratif tedavisi sonrasında nüks ihtimali bulunmaktadır. Tanı ve tedavi yöntemlerinde gelişmelerin yaşanmasına rağmen günümüzde düşük oranda hastalara erken dönemlerde teşhis konulmasında ve uzun süreli kür imkânı sunan rezeksiyon bazlı tedavilere aday olmaktadır. HSK'lı olan hastalar genellikle orta ya da ileri evrelerde teşhis edilmektedir. BCLC orta ve ileri evrelerde bu hastalarda önemli derecede sağ kalım imkânı sunan tedavi seçenekleri arasında TAKE ya da sorafenib uygulamalarının olduğunu ifade etmiştir.

Cerrahi Rezeksiyon

Rezeksiyon HSK için tercih edilen cerrahi yöntemlerden biridir. Fakat birçok hastada tümörün boyutundan ya da temelinin karaciğer fonksiyon bozukluğundan dolayı cerrahi rezeksiyona uygun olmamaktadır. Rezeksiyonun yapılacağı hastalarda vasküler invazyon ile portal hipertansiyon bulunmaması gerekmektedir. Bununla birlikte iyi korunulmuş hepatik fonksiyonla karaciğerde soliter bir kitle olmalıdır.⁶⁶

Genellikle cerrahlar, rezeksiyonun gerçekleştirilmesi için çapın yaklaşık ≤ 5 olan tümörler ile sınırlandırmış olmakla beraber rezeksiyon işleminde hastaların seçilmesinde tümörlerin boyutuna dair herhangi bir kural bulunmamaktadır. Vasküler invazyonu olmayan soliter HSK'lı hastaların tümörlerdeki boyutlara bakılmaksızın aynı şekilde sağ kalım ihtimali bulunmaktadır. fakat küçük boyutlarda hastalardan daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

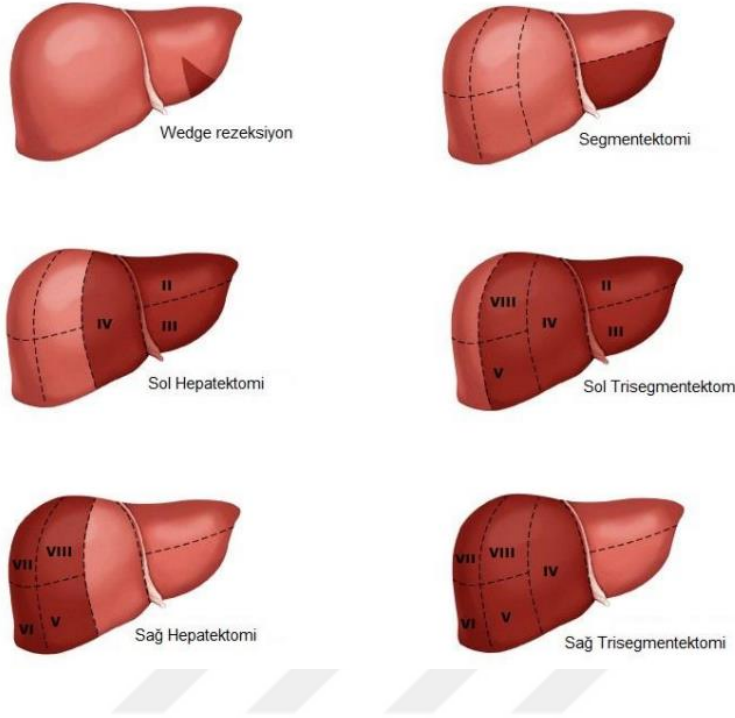
Günümüzde kısmi karaciğer rezeksiyonu ise yüksek riski olan bir prosedür olmaktan ziyade büyük boyutlarda karaciğer dokusunun çıkarılıp diğer organlarla rezeksiyonla kombine edilebilen bir işleme dönüşmüştür.

Karaciğer rezeksiyonuna dair elde edilen ilk raporlar antik döneme kadar uzanmaktadır. Lortat- Jacob ve Robert 1952 yılı itibariyle malignite amacıyla gerçekleştirilen sağ hepatektomi ve hepatobiliyer cerrahinin modern dönemine geçiş yapılmıştır. Söz konusu rezeksiyon birçok çeşitteki hastalıkların tedavi edilmesinde yeni imkanlar yaratmıştır. 1977 yılı itibariyle Foster ve Berman ABD'de 14 yıl süresince 168 rezeksiyon gerçekleştirildiği hepatik rezeksiyon cerrahisine dair çok merkezli bir çalışma yayınlamıştır. Çalışmada intraoperatif kanamanın kontrol edilememesi ve postoperatif karaciğer yetmezliğinden dolayı belli ve kabul edilemeyecek yükseklikte mortalite oranı belgelendirilmiştir.

Karaciğer rezeksiyonu öncesinde genellikle USG, manyetik rezonans görüntüleme (MR1) ve Dinamik Trifazik BT kullanılmaktadır. Bu durumda cerrahi operasyonlardan önce anatomiye hakim olunma fırsatı tanımaktadır. Bu yöntemlere intraoperatif USG yöntemi de dahil edilmektedir. Bu sayede karaciğerdeki parankimde ilerleme sürecinde vasküler ve duktal yapılar meydana koyulmakta ve olası varyasyonlarda herhangi bir istenmeyen vasküler ve duktal yaralanmalardan da kaçınılabilmektedir. Bununla birlikte 2 cm'den küçük metastazların parankimdeki lokalizasyonu da bu yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir.

Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi

Karaciğer anatomisine dair artan bilgiler sayesinde intraoperatif kan kaybının azalması sağlanmıştır. 2000 yılı itibariyle Avustralya Brisbane’de gerçekleştirilen Hepato-Pankreatobiliyer Derneği Kongresi kapsamında ortak bir terminoloji yayınlanmıştır.⁷⁸



Şekil 2.9. Karaciğer Rezeksiyon Terminolojisi⁷⁸

Vasküler Oklüzyon Yöntemleri

Karaciğer rezeksiyonu esnasında kan kaybının azalmasında uygulanan ilk yöntemlerden biri de vasküler oklüzyon yöntemleridir. Kan kaybının azaltılmasıyla birlikte karaciğer kan akımını kesilmesi durumunda ve sonrasında yeniden reperfüzyonun sağlanmasından sonra “*iskemi reperfüzyon hasarına*” sebep olmaktadır. Karaciğer rezeksiyonundan sonra karaciğerde fonksiyon bozukluğu ve yetersizliğimin temelini oluşturmaktadır. Hücre içerisinde iskemiyeden kaynaklı zararlı etkilerin olması ve daha büyük zararların reperfüzyonu sonrasında oluşu belirtilmiştir.

Canlılığın devam etmesinde anti-oksidan ve pro-oksidan dengesi bulunmaktadır. Pro-oksidanların artmasıyla birlikte oksidatif hasar meydana gelmektedir. İskemi esnasında aktifleşen karaciğer Kupffer hücreleri reaktif oksijen radikalleriyle sitokin salınımı sonrası endotel ve hepatosit hasarı oluşturmaktadır. İskemi reperfüzyonunun hasarı iki aşamadan oluşmaktadır. Erken faz 2 saatten daha fazla sürmesiyle birlikte oksidan stresinin üretiminin sağlanmasıyla alakalıdır. Geç faz ise 6-48 saat sonrasında meydana gelmektedir.

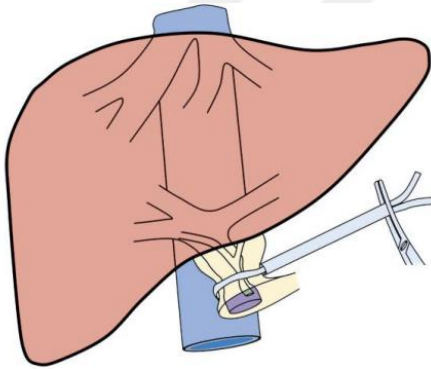
Nötrofillerin birikmesi, stokin ve kemokinlerin üretiminin sağlanması hasarın patogenezinde rol oynamaktadır.

Normal bir karaciğer dokusu bir saate kadarki sıcak iskemiyi tolere etmektedir. İskemiye toleransının azalmasında;

- biliyer hastalık
- enflamatuar süreç
- fibroz
- vasküler hastalık
- steatoz etki etmektedir.

Pringle Manevrası (PM)

Karaciğer cerrahisi sırasında ciddi kanamalar oluşabilmektedir. Porta hepatisin klemplenmesi sonucu karaciğere hepatik arter ile portal venden gelen kan akımı engellenmektedir. Pratik ve hızlı bir şekilde uygulanmakta ve ilk olarak safra kesesinin yapışıklıkları ayrılmaktadır. Daha sonra sağ gastrik pedikülün hasara uğraması engellenmekte pars flaccidadan küçük bir omentum açılmaktadır. Parmak veya künt diskörle Foramen Winslow'dan geçmekte hepatoduodenal ligaman askıya alınmaktadır. Son olarak umbilikal tape uygulaması yapılarak oklüzyon tamamlanmaktadır.



Şekil 2.10. Pringle Manevrası ⁷⁸

Diseksiyon esnasında hepatoduodenal ligamanın lenf nodları ile aşırı sıkmadan dolayı hepatik arter ve safra yollarının hasara uğranması engellenmelidir. Efektif oklüzyonda olası bir aksesuar hepatik arterlerin değerlendirilmesi gerekmekte ve bulunması halinde oklüde edilmesi gerekmektedir.

1908 yılı itibarıyla Pringle porta hepatisin klemplenmesini tanımlayarak bu manevranın kendi ismiyle anılmasını sağlamıştır. Pringle tanımlamış olduğu çalışmada 8 hastanın hepsinin ameliyat sırasında ve sonrasında ölmüştür. Hayvanlarda uygulandığı bu yöntemin başarılı olmasının ardından söz konusu tekniği bir hastada da kullanmıştır. Daha sonradan gerçekleştirdiği randomize çalışmalarda düşük kan kaybı ile replasmanı sonucunu elde etmiştir. Yapılan ilk uygulamalarda bir saat veya daha uzun sürede aralıksız şekilde

uygulaması gerçekleştirilmiştir. ilk başta travmadan kaynaklı kanamaların kontrol edilmesine yönelik uygulanmış olmasına rağmen daha sonradan elektif karaciğer rezeksiyonlarında güvenli bir şekilde kullanılmıştır. Karaciğer rezeksiyonlarında kan kaybının kontrol edilmesine dair ilk ve en etkili bir yöntem olduğu tespit edilmiştir.

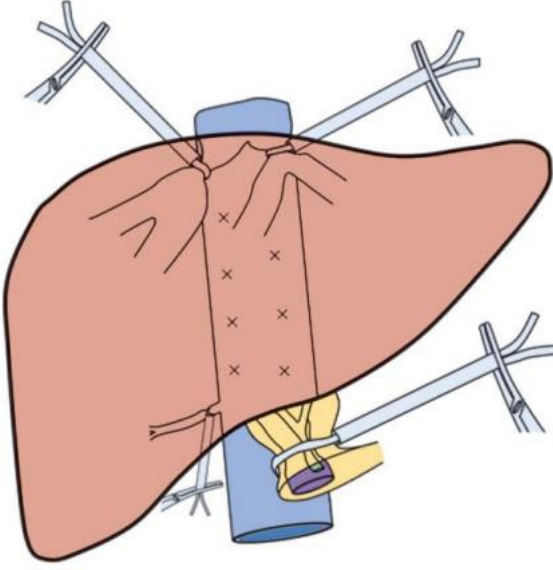
Pringle manevrasında aralıklı, selektif ve aralıklı selektif olmak üzere üç farklı uygulaması bulunmaktadır. Aralıklı pringle manevrasında (APM) iskemi reperfüzyondaki hasarın azaltılması amacıyla gerçekleştirilen PM modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak 15 dakika oklüzyon daha sonra 5-10 dakika reperfüzyon şeklinde gerçekleştirilmektedir. İskemi süreci 120 dakikaya kadar uzatılabildiği gibi iskemi reperfüzyon hasarının önemi anlaşılmakta ve sonrasında birden fazla cerrah aracılığıyla sürekli PM yerine tercih edilmiştir.

Selektif pringle manevrası (SPM) rezeke edilen lobun hepatik arter ile portal venine oklüzyon uygulaması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu sayede diğer lob iskemiden korunması sağlanacak ve iki lob arasında bulunan vasküler yapılarda kanama potansiyeli bulunmaktadır.

Aralıklı selektif pringle manevrası da (ASPM) SPM'nin 15-5 dakika prensibinin aralıklı bir şekilde uygulanması olarak ifade edilmektedir.

Total Vasküler Oklüzyon (TVO)

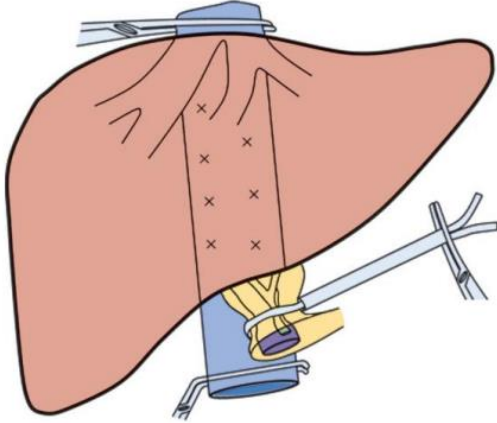
PM'nda karaciğer portal kan akımının azalmasında hepatik venin açık olmasından dolayı venöz ile parankimal kanama da meydana gelebilmektedir. VKİ basıncı ile direkt ilişkili olmakta ve hepatik vasküler oklüzyona, karaciğere gelen kan akımı ile karaciğerden çıkan kan akımı tam anlamıyla engellenmektedir. Bu yöntem ilk başta 1966 yılı itibarıyla Heaney aracılığıyla geliştirilmiştir.



Şekil 2.11. Total Hepatik Vasküler Oklüzyon

Selektif Total Vasküler Oklüzyon (STVO)

TVO'nun sistemik hemodinamiğe yönelik etkisinin kaldırılmasında VKİ klemplenmeden karaciğerdeki venöz akışı engellenmektedir. Hepatik venler diseke edilmekte ve VKİ'a dökülmeden klemplenmektedir.



Şekil 2.12. Selektif Hepatik Vasküler Oklüzyon

Diseksiyon esnasında iyatrojenik yaralanma ve abondan kanama riski bulunmaktadır. Bundan dolayı diseksiyondan önce karaciğer inferior ile süperiorundan VKİ'un dönülmesi ve askıya alınması tavsiye edilmektedir. VKİ'a retrohepatik venler dökülerek kanamaya neden olabilmektedir. Bunlar diseke edilerek klemplenmeli veya ligasyon sağlanması gerekmektedir. Karaciğer nakli sırasında çoğunlukla kullanılan yöntemlerden biridir.

Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA radyofrekans termal enerjilerin lezyona lokal şekilde uygulanmasını içermektedir. Yüksek frekanslı alternatif akım, elektrotun ucundan o elektrotu kaplayan dokuya hareket etmektedir. Doku içinde bulunan iyonlar, alternatif akım yönünde meydana gelen değişikliği izlediğinde hareketleri dokuların sürtünme ısısına neden olmaktadır. Doku içinde sıcaklık 60°C'nin üstüne çıkması halinde hücreler ölmekte ve elektrotun çevresini saran bir nekroz bölgesi oluşmaktadır. RFA, HSK için rezektabilitenin ölçütlerini karşılayamadığı halde sadece karaciğer hastalığından dolayı karaciğere dair prosedürüne aday olan hastalarda makul bir seçenek olmaktadır. RFA'nın düşülmemesini gerektiren mevcut bir tümörün boyutu bulunmamakla birlikte en iyi sonuçların çapı <4 cm olan tek bir tümörü olan hastalardır. Bazı klinisyenler siroz hastalarında RFA'yı yalnızca Child Pugh sınıf A ya da B olanlarla sınırlandırmaktadır. Ayrıca RFA karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalar için "köprü" tedavisi olarak kullanılmaktadır. Anatomik kaygılardan dolayı RFA uygun olmayabilir. Potansiyel açıdan rezeke edilebilir HSK'li hastalarda cerrahi rezeksiyonda RFA'nın faydası tartışılması gereken bir konudur.

Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

TAKE lokal ablasyona uygun olmamakla birlikte ana ya da lobar portal ven trombüsü bulunmayan büyük unrezektabl ya da multifokal hepatosellüler karsinomu bulunan hasta bireylerden uygun bir seçenek olarak tercih edilmektedir. Bununla birlikte TAKE karaciğer naklini bekleyen hasta bireylerde köprüleyici bir manevra olarak kullanılmaktadır. Rezeksiyonda aday olan çoğu hastalar için preoperatif TAKE tespit edilmemiştir. Ayrıca daha çok sağ taraflı lezyon amacıyla majör bir karaciğer rezeksiyonu planlanması halinde TAKE portal ven embolizasyon (PVE) öncesinde tamamlayıcı bir prosedür olarak bilinmektedir. Tümör kan akımının kesilmesiyle iskemiye sebep olan partikül embolizasyon, unrezektabl ve yenilenen HSK'nın tedavi edilmesinde başarılı olarak kullanılmıştır.

TAKE işlemi, femoral arterden girilmekte ve selektif şekilde hepatik arterin kateterize edilmesine dayanmaktadır. Tümörün beslenmesini sağlayan atrerin kateterize edilmesinden sonra iyodize yağ (Lipiodol) ile kemoterapik maddenin karıştırılmasıyla emülsiyon şeklinde hepatik artere verilmektedir.

TAKE ile kemoterapik ajanın sistemik yansımalarının en az seviyede olmasıyla birlikte tümörle ilaç etkileşimi fazlaştırılabilir. Normal bir karaciğer dokusundaki iyodize yağı ile kemoterapikler 7-15 günde bırakılmaktadır.

Mikrodalga Ablasyon

Termal ablasyon tekniklerinden biri olan mikrodalga ablasyonu, tümörde koagülasyon nekrozunun oluşturulmasında kullanılmaktadır.

Sistemin oluşumu jeneratör ve jeneratöre bağlı olan monopolar elektrottan meydana gelmektedir. Dalga frekansları elektromanyetik spektrumda radyofrekans dalgalarının üstünde bulunmaktadır. Dalgalar yüksek frekanslı olmakla birlikte elektrodun yaymış

olduğu enerji fazla olmakta ve daha geniş alana kısa sürede etki etmektedir. Yöntemin avantajlarından biri de daha az ağrılı olmasıdır.

Kriyoablasyon

Argon gazı yüksek basınçta depolanmakta ve gazın sayesinde probda ani sıcaklık düşmesi ile birlikte dokuların donması kapsamında çalışmaktadır. Ani donma sonucu dokularda buz kristalleri meydana gelmekte ve ilk olarak organel hasarına etki etmekte daha sonra ise geri dönüşümsüz hücre hasarını etkilemektedir. Ani dondurma işleminin amacı etkinliğin artırılmasıdır ve iki siklus olarak uygulanmaktadır. İşlem sırasında donan ablasyon zonu görüntülenebilmekte ve ana vasküler yapılara yakın olan yerleşimli lezyonların tedavi edilmesinde güvenli bir şekilde kullanılabilir. İşlemin dezavantajlarından biri de kanama ihtimalinin diğer ablasyonlara oranla daha fazla olmasıdır.

Perkütan Etanol/Asetik Asit Enjeksiyonu

Küçük HSK'lerin etkili ve güvenli tedavi edilmesinde perkütan etanol enjeksiyonu tavsiye edilmektedir. İşlem lokal anesteziyle ince iğne ve görüntüleme eşliğinde lezyona girilmektedir. Hesap yapılan hacimde yaklaşık %95'lik etanol enjekte edilmektedir. Etanoldifüzyon ve hücre içinden geçerek protein denatürasyonuna sebep olmakta ve hücrelerin ölmesini sağlamaktadır. RFA'ya oranla ucuz ve pratik bir yöntem olmakta fakat yöntem küçük lezyonlarda uygulanma zorunluluğu bulunduğu ve intratümoral septalar sebebiyle etanolün tümör dokularına homojen bir şekilde yayılamamasından dolayı dezavantaja sahiptir. RFA'ya oranla lokal nüks oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Ablasyonda kullanılan bir diğer madde ise asetik asittir. Perkütan etanole benzeyen bir yöntem olmakta fakat asetik asit ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar yer almaktadır.

Sistemik Tedavi

HSK hastalarında diğer tedavi seçeneklerinin uygun olmaması halinde sistemik tedavi kullanılmaktadır. 2008 yılına kadarki süreçte ileri evredeki HSK'lı hastalar ya da lokal tedavilerin başarısız olmasında herhangi bir tedavi etkili değildi. Ayrıca moleküler bakımdan amaçlanan ajanlar sorafenib ile regorafenib'in tedavide tek başına destekleyici tedavilerle karşılaştırılması halinde sağ kalımı arttırdığına dair veriler tespit edilmemişti.

İlk defa 2007'de raporlanan çok uluslu randomize SHARP çalışması kapsamında ileri evre HSK hastalarında yalnızca destekleyici bakıma oranla anlamlı bir sağkalım tespit edilmiştir.

Karaciğer Nakli

HSK'nın tedavi edilmesine potansiyel açıdan rezeksiyon ve karaciğer nakli seçilmektedir. Karaciğer rezeksiyonunun gerçekleştirilemediği hastaların arasından sadece bazıları potansiyel açıdan küratif karaciğer nakli için aday olmaktadır. Hastaların çoğu ise tümörlerin boyutundan, temelindeki karaciğer fonksiyonlarının bozukluğundan ve donör

organ eksikliğinden dolayı rezeksiyon ya da transplantasyondan dolayı adaylığa uygun olamamaktadır.

HSK'nın tedavi edilmesinde karaciğerin çekici olmasının sebebi yeni lezyonların gelişmesinde riskli olan sirozlu karaciğerde ve malign tümörü olan bireylerde rezeksiyonu sağlamaktadır. Fakat lokal unrezektabl HSK hastalarında transplantasyona dair erken sonuçlar olumsuzdur.

HSK'da transplantasyon felsefesinde bir değişikliğin meydana gelmesi eksplante edilen karaciğerlerde rastlantısal bir şekilde bulunan HSK'nın karaciğerleri malignite içermeyen hastalara oranla diğer durumlarda karaciğer nakli olan hastaların sağ kalımını negatif yönde etki etmediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte retrospektif çalışmaların sayısı artmakta ve söz konusu çalışmalarda karaciğer naklinin, dikkatli seçilen hasta alt gruplarında alternatif tedavi yöntemlerinden daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Rezeksiyona aday olmayan lokalize hepatosellüler karsinomu olan hastalarda uygun stratejilerden biri de ortotopik karaciğer transplantasyonudur. Bu ölçütler net bir şekilde uygulanması halinde 5 cm'den küçük ve tek lezyonu bulunan, her biri 3 cm'den büyük olmayan üç farklı lezyonu bulunan, gros vasküler invazyon kanıtı bulunmayan hastalarda beş yıllık sağkalım oranları yaklaşık %75 ya da daha fazla seviyeye ulaşabilmektedir. Söz konusu ölçütler Milan kriterleri şeklinde bilindiği gibi karaciğer transplantasyonunda HSK'lı hastaların seçilmesinde dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

2.8. İlgili Araştırmalar

İnci (2020) çalışmasında ALT'ye alternatif olacak şekilde karaciğerdeki hasarı tespit edebilecek ve fibrozis oranının öngörülebilecek KC biyopsisi kapsamına göre noninvaziv belirteçlerin gerekliliğinden dolayı KHB tanısı koyulmuş bireylerde fibrozis derecesi ile sGP73 seviyelerinin arasında bulunan ilişkisinin tespit edilmesini ve değerlendirilmesini hedeflemiştir. Çalışma sonucunda sGP73 ile HBV pozitif bireylerin karaciğerdeki hasarın arasında bir ilişki tespit edilmiştir.⁷⁹

Turhan (2013) gerçekleştirdiği çalışmasında kronik karaciğer hastalığının olgularında ACE I/D polimorfizminin sıklık derecesini ve karaciğer fibrozisinin progresyonundaki rolü üzerinde değerlendirmelerde bulunmuştur. Çalışma sonucunda ACE I/D gen polimorfizmive serum ACE seviyesiyle kronik karaciğer hastalığındaki fibrozis derecesinin bir ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir.⁸⁰

Şen (2016) çalışmasında Hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu olan hasta bireylerin olgularında oral antiviral tedavilerin fibrozise olan etkilerinin noninvaziv yöntemleri ile değerlendirilmesini hedeflemiştir. Çalışma sonucunda karaciğer üzerinde biyopsi kullanılmasının sınırlı olduğu HBV'den kaynaklı karaciğer sirozu olan hasta bireylerde oral

antiviral tedavinin fibrozisi azalttığı ve noninvaziv yöntemi kullanılarak tespiti gerçekleştirilmiştir.⁸²

Kahraman (2021) çalışmasında NLR, PLR, RPR, LMR, API, KHB'si olan hasta bireylerde karaciğer fibrozisinin seviyesinin öngörülmesindeki yerinin araştırılması ve söz konusu testlerin APRI ile FIB-4 ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda KHB olan hasta bireylerde belli fibrozisin öngörülmesinde API ile RPR'nin APRI ve FIB-4 kadar etkili olduğu, PLR ve LMR'nin daha düşük etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.⁸³

Tepe (2020) çalışmasında Hepatit C hasta bireylerde tedavinin başlangıcında ve sonunda değerlendirilen 5 invaziv olmayan yöntemde; siroz, dekompanseasyon, HCC ya da ölüm benzeri hastalıkların ilerlemesinin gösterilmesindeki prediktif değerliliklerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda fibrozis için prediktif değerin en güçlü olduğu testin APRI olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte daha yüksek APRI skoru karaciğer hasarında artış olduğunu gösterdiğini ve daha erken süreçlerdeki fibrozis için daha düşük değerlerin önerilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.⁸⁴

Akalin (2020) çalışmasında Kronik hepatit C hasta bireylerinde tedaviden önce ve sonrası indirekt fibrozis ölçütlerinden olan AST-trombosit oranında değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda doğrudan etkili antiviral tedavisi alan kronik C tanısı koyulan hastalarda invazif olmayan fibrozis ölçütü APRI değerlerinde anlamlı bir düzeyde gerileme tespit edilmiştir.⁸⁵

Gün (2022) çalışmasında karaciğer sirozuyla takip edilen hasta bireylerde özofagus varislerinin varlıklarının ve derecelerinin öngörülme non invaziv parametrelerinin kullanılması hedeflenmiştir. Çalışmasının sonucunda ise siroz takipli hasta bireylerde özofageal varislerin varlıklarını predikte eden yöntemlerin arasında transient elastografinin daha yüksek sensitive gösterdiğini tespit etmiştir. Özofagus varisleri bakımından TE 16,7 kPa üzerinde olmasının önemli olduğu belirtilmiştir.⁸⁶

Altun (2020) çalışmasında karaciğer fibrozisi biyopsisi sonrasında kronik hepatit B tanısı koyulan hasta bireylerde prokollajen C-proteinaz arttırıcı glikoproteininin tedavisinin öncesinde ve sonrasında serum düzeylerinin tespitinin gerçekleştirilmesi, tedaviden sonra serum düzeylerinde herhangi bir değişikliğin fibrozis derecesiyle olan ilişkisinin varlığına dair değerlendirmelerin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda tedaviden sonra fibrozisinde gerilemeyle beraber PCPE-1 değerini düşürdüğü, tedavinin başarısının PCPE-1 seviyesiyle değerlendirildiği gösterilmiştir.⁸⁷

Aksoy (2010) çalışmasında kliniklerinde sirotik HSK'lı olan hasta bireylerde KN ile KR'nın karşılaştırılmasını amaçlamıştır. Çalışma sonucunda KN sonrasında hastanede kalma süresinin KR'ya oranla daha da uzun olduğu tespit edilmiştir. Morbidite ile mortalite insidansının iki grupta da farklı olmamasıyla birlikte Karaciğer nakli yapılan hasta bireylerin rezeksiyon uygulanan hasta bireylere oranla daha iyi ve hastalıksız sağ kalım oranı gösterdiği tespit edilmiştir.⁸⁸

Farajov (2011) çalışmasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Organ Nakli Merkezindeki karaciğer rezeksiyonu ya da karaciğer transplantasyonu uygulanan HSK'lı olgular geriyedönük değerlendirilerek, sağ kalım oranını etkileyen etkenlerin tespitinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda HSK tanısıyla karaciğer rezeksiyonu uygulanan hasta bireylerde primer tanı, karaciğerin rezeksiyon tipi, tümörlerin boyutları, karaciğer sirozunun durumu, cerrahi açıdan sınıрыyla sağ kalım oranında herhangi bir istatistiksel şekilde bir farkı bulunamamıştır.⁸⁹

Tomas (2019) çalışmasında Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sınıflandırmasının hepatoselüler karsinom olan hasta bireylerin tedavilerinin planlarının kullanılması sonuçlarının değerlendirilmesini amaçlamıştır. Çalışma sonucunda B evresinde olan hasta bireylerde karaciğer rezeksiyonu hastalıksız sağ kalımı ile hayat süresini pozitif şekilde etkilemiştir. Söz konusu grupta bulunan hasta bireylerde karaciğer rezeksiyonun ise öncelikli tedavi seçeneği olması gerektiği kanısına varılmıştır.⁷⁸

Arslan (2022) gerçekleştirmiş olduğu çalışmada karaciğer tanısı koyulan hasta bireylerde APRI skoru ile Shear wave elastografi (SWE) sonuçları ve karaciğer biyopsisi karşılaştırılması, karaciğer fibrozisinin tespiti gerçekleştirilmesi ve evrenlenmesinde yeni cut-off değerlerinin belirlenmesi, non, invaziv testlerinin ise tanısal başarılarının araştırılması tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda APRI skoru ile SWE'nin karaciğer fibrozisi olması halinde önemli fibrozisinin önemli olmayan fibrozisten ve şiddetli fibrozis ile şiddetli fibrozisten ayrılmasında uygun non-invaziv yöntem olduğunu sonucuna varılmıştır.⁹⁰

Eyüpoğlu (2022) çalışmasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuruda bulunan karaciğer sirozu olan hasta bireylerin demografik, etiyolojik nitelikleri, komorbid hastalıkları ve komplikasyonların gelişmesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda dünya genelinde daha çok gelişmiş ülkelerde siroz etiyolojinde oranın gün geçtikçe yükselen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı kapsamında siroz 86 hastanın etken şekilde saptanmıştır. Bununla birlikte kriptojenik siroz şeklinde değerlendirilen hasta bireylerde büyük oranlarda Diyabetes Mellitus ve metabolik anormallikler tespit edilmiştir.⁹¹

Kara (2020) çalışmasında kriptojenik siroz tanısıyla takip edilen hasta bireylerin etiyolojik şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda kriptojenik siroz şeklinde takip edilem hasta bireylerin patolojik incelemelerin yapılması sonucunda etiyolojide birden fazla hastalık tespit edilmiştir. Daha çok non alkolik yapı karaciğer hastalığı ile non alkolik steatohepatit etiyoloji önemli rollerinin olduğu tespit edilmiştir.⁹²

Yılmaz (2022) çalışmasında Trakya Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı tanısı koyulan bireyler ile takip edilen hastalarda iki non invaziv işleminin kullanılması sonucu serum biyobelirteçleri ve karaciğer ultrasonografik görüntülemesiyle fibrozis tayininin doğru olarak modelinin

geliştirilebileceği, bu sayede karaciğer hastalığının prognozunun girişimsel işlemle yapılmadan öngörülebileceği tespit edilmiştir.⁹³

Bozkurt (2022) çalışmasında direkt olarak etkili antivirallerle tedavi edilemn hasta bireylerin tedavilerinden sonra biyokimyasal skorlamalar ile histolojik yanıtta meydana gelen değişimlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda kronik hepatit C hasta bireylerde tedavilerinden önce ve sonrasında fibrozun tespit edilmesinde ve direkt olarak etkili antrivirallerle tedavi edilmesinden sonra histolojik iyileşmelerin takibinde serum fibröz skorlarından APRI, Doha, FIB-4 ve Fibro Q skorlamalarının kullanılabileceği tespit edilmiştir.⁹⁴

Farzaliyeva (2022) çalışmasında NAFLD hasta bireylerde hastalık evresiyle fruktoz ve dallı zincirli amino asitler (BCC) seviyesi arasında bulunan ilişkinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda serum fruktoz, isolösin ve lösin seviyeleri NAFLD hasta bireylerde kontrollerden yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.⁹⁵

Atlı (2010) çalışmasında nonalkolik steatohepatitt'li hasta bireylerde karaciğer fibrozisinin derecelerinin tespit edilmesinde on değişik 1 non-invaziv test ile birlikte karaciğer biyopsisinin tanısal değerliliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda serum TNF- α seviyeleri NASH'lı olan hasta bireylerde fibrozisin varlığının ve şiddetinin belirlenmesinde önemli testler olduğu belirtilmiştir.⁹⁶

İlhan (2022) çalışmasında direkt etkili antiviral alan ve kalıcı virolojik yanıt veren hepatit C'ye bağlı olan siroz hastası bireylerde bazı skorlarının prognoz belirlenmesindeki etkinliğinin değerlendirilmesi ve non invazif fibrozis skorlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda KHC'ye bağlı siroz hastası bireylerde doğrudan etkili antivirallerle kalıcı virolojik yanıtların sağlanmasıyla tedavi sonrasındaki üçüncü ayda MELD, APRI ve FIB-4'ün düştüğü tespit edilmiştir.⁹⁷

Demirtaş (2016) kronik hepati C hastası olan bireylerin karaciğer siroz gelişmesine etki eden etkenler arasında bulunan kalıcı viral yanıt ile beraber bazı laboratuvar değerlerinin ve basit skorlama modellerinin yer aldığı eski çalışmalarda belirtildiğini ifade etmiş ve çalışmasında interferon (IFN) bazlı tedavilerle kalıcı viral yanıt oranlarını, basit olan laboratuvar değerlerini ve skorlamaların karaciğerdeki siroz gelişiminindeki etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Çalışma sonucunda kronik hepatit C tanısı olan hasta bireylerdeki siroz hastalığının gelişimine birden fazla etki ettiği tespit edilmiş ve kalıcı viral yanıt sağlanmasında siroz hastalığının gelişiminin engellenmesinde bağımsız bir etken olduğu tespit edilmiştir.⁹⁸

Kahan (2022) çalışmasında son zamanlarda kronik hepatit B'si olan hasta bireylerin fibrozis ve inflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla noninvaziv tanı yöntemlerinin üzerinde durulduğunu belirtmiş ve kronik hepatit B'si olan hasta bireylerin karaciğer fibrozis ve inflamasyonunun tahmin edilmesi konusunda non invaziv testlerinin önemini değerlendirmesini amaçlamıştır. Çalışmanın sonucunda hasta bireylerde ileri düzeyde

fibrozisi ile inflamasyonun tahmin edilmesinde APRI, FIB-4, RPR ve GPR'nin yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır. Bununla birlikte karaciğer biyopsisiyle birlikte değerlendirilmeleri gerektiği de belirtilmiştir.⁹⁹

Güler (2022) çalışmasında kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde serum alfa klotho seviyesi ile karaciğerde fibrozis varlığının ve fibrozisin evresinin arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma sonucunda kronik hepatit B seyrinde alfa klotho proteinin çok net bir şekilde öneminin ortaya koyulabilmesi için çok daha fazla hastayla daha kapsamlı ve uzun süren bir gözlemsel araştırmaya ihtiyaç duyulduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁰

Taşöz (2021) çalışmasında oral glukoz toleransı testi (OGTT) ve prediyabet tanısı koyulan hasta popülasyonunda prognostik açıdan önemi olan karaciğer yağlanması ve fibrozisin noninvaziv tekniklerin kullanılarak tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda ise prediyabet alt gruplarında yağlanma ile fibrozis bakımından anlamlı olarak herhangi bir farkın olmadığı tespit edilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmalarda prediyabetli insanlarda saptanan yüksek komplikasyonların oranlarının hastalığın farkındalığının artmasına sebep olduğu ve bununla birlikte tedavi edilemesinde bakış açısının değişebileceği ifade edilmiştir.¹⁰¹

Günhan (2020) çalışmasında bölgesinde karaciğer sirozu tanısı ile takibi yapılan hasta bireylerin etyolojik şekilde sınıflandırılmasını, ilk başvurulardaki komplikasyonların testinin gerçekleşmesini, prognostik skorlamalarının yapılmasını ve sonradan yapılan başvurularda yeni skorların ile yeni gelişme gösteren komplikasyonların yeniden değerlendirilmesinin yapılarak aralarında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda siroz komplikasyonlarının gelişmelerinin tek bir parametre yerine multidisipliner şeklinde anemnez, fiziki muayeneler, laboratuvar, görüntüleme ve skorlamalarla beraber değerlendirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.¹⁰²

Haktanıyan (2022) çalışmasında siroz tanısı koyulan hasta bireylerde erken ve geç dönem mortaliteye etkide bulunan faktörlerin değerlendirilmesini amaçlamıştır. Çalışmasının sonunda ise siroz etiyolojisinin en çok nedenleri arasında NAFLD, HBV ve çok alkol kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Dekompanse olan ve ileri düzeydeki siroz hastalarında daha çok hastaneye yatış olduğu gözlemlenmiş, hastaneye yatanların genelinin karaciğer hastalığı ve karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonların olduğu kanısına varılmıştır. Bununla birlikte hospitalize olan sirotik hasta bireylerde erken ve geç dönemlerde mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁰³

Çelik (2022) çalışmasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'ne başvuruda bulunan karaciğer sirozu tanısı koyulmuş hasta bireylerin demografik, etyolojik, laboratuvar değerleri bakımından incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda kronik alkol kullanımında artışın meydana gelmesiyle birlikte karaciğer siroz etiyolojisinin alkolün kritik bir risk etkeni olarak çıktığı tespit edilmiştir.¹⁰⁴

Kaya (2020) çalışmasında son zamanlarda karaciğer fibrozisini tespit eden invaziv olmayan ve pratik testlerin geliştirilmesi oldukça önem kazandığını belirtmiş ve çalışmasında söz konusu testlerin karaciğer fibrozisinin öngörülmesinde altın standart olarak sayılan karaciğer biyopsisiyle karşılaştırmayı ve değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma sonunda King skoru kronik HBV olan hasta bireylerde hepatik fibrozisin non invaziv tespit edilmesinde en güvenilir yöntem olduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁵

Karakullukoğlu (2022) çalışmasında siroz tanısı koyulan hasta bireylerde prognoz hastalarından olan Child-Pugh ve Model for end-stage liver disease (MELD) skorlama modellerinin non-invazif fibrozis indeksleriyle aralarında bulunan ilişkinin incelenmesini ve değerlendirilmesini amaçlamıştır. Çalışma sonucunda siroz olan hasta bireylerde Child Pugh ve MELD skorlama metodlarının rutin olarak kullanıldığını hastalığın seyrini ve klinik açıdan gidişata dair bilgi verdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte daha iyi bir ilişkinin tespit edilmesi adına daha yüksek sayıdaki hasta örnekleri ve daha uzun süren hasta takiplerine yönelik çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.¹⁰⁶

Koşar ve arkadaşları (2019) çalışmalarında karaciğer sirozlu hasta bireylerde safra kesesi taşının sıklığı ve bu duruma etki eden faktörlerin incelenmesini amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda safra kesesi taşının bölgelerindeki siroz hastalarının olgularında çok sık bir şekilde gözlemlendiği ve Karaciğer sirozu tanısı koyulan bireylerde safra kesesi taşının gelişiminin yakından takibinin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.¹⁰⁷

Katı (2022) çalışmasında karaciğer sirozu olan hasta bireylerde hastalığın evresinin tespit edilmesi ve siroz komplikasyonları bakımında hastaların değerlendirilip suPAR seviyesi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonunda karaciğer sirozu olan bireylerde suPAR'IN hastalığın evrelerinin tespit edilmesinde ve komplikasyonlarının ile korelasyonun umut vadecisi olduğu kanısına varılmıştır. Bununla birlikte karaciğer sirozu olan hasta bireylerde suPAR'ın hastalığın evrelerinin ve komplikasyonlarının suPAR seviyesinin incelenmesinde daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.¹⁰⁸

Yanaş (2020) çalışmasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuruda bulunan karaciğer sirozu tanımlı bireylerin demografik, etyolojik, laboratuvar ve prognostik bakımından incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda hastaneye başvuruda bulunan hasta bireylerin etyolojide en çok gözlemlenen üç etkenin kronik hepatit B, NASH ve kriptojenik siroz olduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁹

Balta ve arkadaşları (2022) çalışmada geç evrede hepatosellüler karsinomun kolay test edilebilmesine rağmen büyük ölçüde tedavi edilememekte ve nüks ettiğinden dolayı ayırıcı tanıların daha sensitif ve spesifik antikorlar kullanılmasıyla rutin şekilde gerçekleştirilen uygulamalarda kullanılan diğer belirleyicilerin etkinliğinin artırılmasını ve erken tanıya ulaşılması konusunda değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışma sonunda elde

edilen bulguların beraber değerlendirmelerinin yapılmasıyla birlikte GP-3, Angrin ve CDX2'nin en sensitif spesifik belirleyiciler olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁰

Günay (2019) alışmada siroz olan hasta bireylerde serum von Willebrand etken düzeyleri ile Chil-Pugh, MELD ve sodyum-MELD skorlarının karşılaştırması yapılarak von Willebrand etkeninin prognostik değerlendirilmesinin yapılması amaçlamıştır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler kapsamında serum von Willebrand düzeylerinin karaciğerdeki siroz hastalığının şiddetinin belirlenmesinde ve prognozunun tahmin edilmesinde etkili bir belirteç olduğuna dair herhangi bir kanıt tespit edilememiştir.¹¹¹

Tuncel ve arkadaşları (2021) alışmada Hepatit b'den kaynaklı kronik karaciğer hasta bireylerinde portal hipertansiyon ile ilişkili etkenlerinin safra kesesindeki duvarın kalınlığı ile mortilitesi üzerindeki etkilerin incelenmesi ve bunun yanı sıra antrum duvar kalınlığının ve mide motilitesinin üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda kronik karaciğer hastalığı olan bireylerin safra keselerindeki duvar kalınlığında artma ve mortilitesinde azalmalar olduğu tespit edilmiştir.¹¹²

Ertuğtul (2020) alışmasında karaciğer nakli alıcılarının üzerinde kullanılan immunsüpresif ilaçların Hepatit B Virus (HBV)'i kolaylaştırdığından dolayı hastalarında virüslerin reaktivasyonlarının önlenmesi adına tedavilerin öneminin fazla olduğu belirtmiş ve çalışmasında karaciğer nakli alıcılarında nüks eden HBV enfeksiyonlarının profilaksisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma sonucunda ise Tenofovir ile Entacavirin karaciğer nakli alıcılarında nüks eden HBV enfeksiyonunun profilaktik tedavisi konusunda başarılı olduğu tespit edilmiştir.¹¹³

Gencdal (2019) alışmasında karaciğer nakli yapılan merkezlerde 2015-2018 yılları arasında yapılan karaciğer biyopsilerinin sebeplerini ve sonuçlarını retrospektif şekilde değerlendirilmesini amaçlamıştır. Çalışma sonucunda karaciğer nakli verici değerlendirme biyopsilerinin içeriklerinden non alkolik yağlı karaciğer hastalığının yüksek oranda tespiti gerçekleştirilmiştir. Raporlardaki sonuçların çeşitli olması histopatolojik incelemelerinin ne kadar önemli olduğunu da göstermiştir. Bununla birlikte daha sağlıklı değerlendirmelerin yapılması adına farklı merkezlerdeki veriler ile karşılaştırılması gerektiğine ve daha kapsamlı çalışmaların yapılmasını tavsiye etmiştir.¹¹⁴

Kaya ve Yıldız (2021) alışmasında viral hepatitte hepatik histolojiyle trombosit oranının ve aktivesinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda MPV, KHB ve KHC hastası bireylerde prediktif parametre şeklinde kullanılabileceği ve bundan dolayı MPV seviyeleriyle KHB ve KHC'nin arasında bulunan korelasyonun daha kapsamlı bir çalışmayla incelenmesi gerektiği belirtilmiştir.¹¹⁵

Anapalı ve Balkan (2020) alışmada Tip 3 immünitede oluşan anormal dokuların tamir edilmesinin, kronik inflamatuvar hastalıkların, bağırsak ve akciğer kanserleriyle bir ilişkinin olduğu belirtilmiş ve çalışma kapsamında sitokinlerin karaciğer fibrozine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada karaciğerde yer alan immün

hücrelerle hücrelerin arasında sinyal kaskadında etkili olan sitokinlerin karaciğer fibrozisine olan etkisi değerlendirilmiştir.¹¹⁶

Türker ve arkadaşları (2022) çalışmada kronik hepatit C’de kaynaklı siroz hastalarının hepatosellüler karsinomun gelişmesine etki eden faktörleri incelemeyi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda ise ALT’nin, artan albümin seviyesinin ve metabolik sendrom varlığının HCV’den kaynaklı siroz hastası bireylerde HSK gelişmesinde önemli oranda belirteç olabileceği belirtilmiştir.



3. YÖNTEM

Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın yöntemine, örnekleme, dahil edilme ve dışlama kriterine ve veri analizine yer verilmiştir.

3.1. Araştırmanın Yöntemi

Bu çalışma, gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Gastroenteroloji ve Tıbbi Onkoloji kliniklerinde 2017 ve 2022 yılları arasında takip edilmiş hastaların verileri retrospektif taranmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü erişkin hastalar alınmıştır ve tüm hastalarda klinik ve laboratuvar olarak kesinleşmiş karaciğer sirozu ve hcc tanısı mevcuttur. Kontrol grubu olarak sadece siroz tanılı olgular alınmıştır ve bu hastalarda HCC tanısı yoktur.

Tüm hastalarda siroz etiyolojisi, sağ kalım durumları, MELD (Model for End Stage Liver Disease) skoru, CTP (Child Turcotte Pugh) skoru, asit varlığı, ensefalopati varlığı, özofagus varis varlığı gibi demografik parametreler incelendi. Hastane otomasyon sisteminden hemogram, biyokimya testleri incelenerek serum biyobelirteç skorları elde edildi. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de kaydedilmiştir.

Tespit edilen hasta grupları arasında tarif edilen parametreler kullanılarak, HCC gelişiminin öngörülebilir olup olmadığı araştırılmıştır.

3.2. Örneklem

Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü'nde yapılan bu çalışmada Gastroenteroloji ve onkoloji poliklinik ve servislerinde yatıp HCC tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Takip süresi 6 ay ve üzerinde olan hastalar, karaciğer sirozu veya ileri fibrozis varlığı açısından değerlendirilerek, şartlara uymaları durumunda çalışmaya alındılar. Dahil edilmesi planlanan minimum hasta sayısı 100 olarak ve siroz hasta sayısı (kontrol grubu) 50 olarak belirlendi. Yapılan çalışmanın örneklemini ise 100 hasta oluşturdu.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Yapılan çalışmaya alınan hastaların dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Siroz olan hastalar (Biyopsi, biyopsi konfirme ya da biyopsi yapılmasına

engel durumu olan hastalar için radyolojik tanı)

- 18 yaşın üzerinde olan hastalar
- HCC tanısı olan hastalar (radyolojik ve AFP düzeyi veya Patolojik tanı)
- En az 6 ay süreyle hastanemiz ilgili kliniklerinde (Dahiliye-gastroenteroloji-onkoloji) takibi olan hastalar

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Yapılan çalışmaya alınan hastaların dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 18 yaşından küçük hastalar
- HCC ve/veya siroz tanısı konfirme edilememiş hastalar
- Onamı alınamayan hastalar
- 6 aydan az süreyle takibi olan veya takip yapılmamış hastalar
- Sekonder malignitesi olan hastalar

3.5. Veri Analizi

Katılımcılara dair bilgiler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programına işlenmiştir. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde nitel değişkenler frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırma için ise ki-kare testi ve bağımsız gruplar t testi yapıldı.

Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde katılımcılardan elde edilen verilere ilişkin bulgulara ve yorumlarına yer verilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların Yaşlarının Dağılımı

		Grup			
		Hcc gelişen hasta grubu		Hcc gelişmeyen hasta grubu	
		Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Yaş	44-60 yaş arası	16	16,0	19	19,0
	61-70 yaş arası	18	18,0	20	20,0
	71 yaş ve üzeri	16	16,0	11	11,0

Çalışmaya katılan katılımcıların yaşlarının dağılımları incelendiğinde Hcc gelişen hastalardan 16'sı 44-60 yaş arası, 18'i 61-70 yaş arası ve 16'sı 71 yaş ve üzerindeyken, Hcc gelişmeyen hastalardan 19'u 44-60 yaş arası, 20'si 61-70 yaş arası ve 11'i ise 71 yaş ve üzerindedir.

Tablo 4.2. Katılımcıların Cinsiyetlerinin Dağılımı

		Grup			
		Hcc gelişen hasta grubu		Hcc gelişmeyen hasta grubu	
		Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	11	11,0	23	23,0
	Erkek	39	39,0	27	27,0

Çalışmaya katılan katılımcıların cinsiyetlerinin dağılımları incelendiğinde Hcc gelişen hastalardan 11'i kadın, 39'u erkekken, Hcc gelişmeyen hastalardan 23'ü kadın, 27'si ise erkektir.

Tablo 4.3. Katılımcıların Yaşlarına Göre Hcc Gelişme Durumunun Karşılaştırılması

	Grup		Toplam
	Hcc gelişen hasta grubu	Hcc gelişmeyen hasta grubu	
Yaş	44-60 yaş arası	16	19
	61-70 yaş arası	18	20
	71 yaş ve üzeri	16	11
Toplam		50	50
Ki-kare değeri		1,288	
p		,525	

Çalışmaya katılan katılımcıların yaşlarına göre Hcc gelişme durumlarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan ki-kare testi sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Buna göre katılımcılarda Hcc gelişme durumu yaşlarına göre değişmemektedir.

Tablo 4.4. Katılımcıların Cinsiyetlerine Hcc Gelişme Durumunun Karşılaştırılması

	Grup		Toplam
	Hcc gelişen hasta grubu	Hcc gelişmeyen hasta grubu	
Cinsiyet	Kadın	11	23
	Erkek	39	27
Toplam		50	50
Ki-kare değeri		6,417	
p		,011	

Çalışmaya katılan katılımcıların cinsiyetlerine göre Hcc gelişme durumlarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan ki-kare testi sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre katılımcılarda Hcc gelişme durumu cinsiyetlerine göre değişmektedir. Erkek katılımcılarda Hcc gelişme durumu kadın katılımcılara göre daha fazladır.

Tablo 4.5. Katılımcılarda Hcc Gelişme Durumunun Bazı Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
WBC	Hcc gelişen hasta grubu	50	7011,60	2203,806	3,928	,000
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	5304,18	2142,790		
NÖTROFİL	Hcc gelişen hasta grubu	50	4580,60	1768,091	4,044	,000
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	3219,44	1593,591		
LENFOSİT	Hcc gelişen hasta grubu	50	1589,98	797,844	1,322	,189
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	1389,78	714,612		
NLR	Hcc gelişen hasta grubu	50	3,6022	2,62137	2,322	,023
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	2,6288	1,38459		
HEMOGLOBİN	Hcc gelişen hasta grubu	50	12,774	2,4415	,621	,536
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	12,476	2,3557		
PLATELET	Hcc gelişen hasta grubu	50	219240,00	132407,775	4,814	,000
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	122220,00	52679,350		
NPR	Hcc gelişen hasta grubu	50	,03086	,040098	,447	,656
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	,02810	,017218		
ÜRE	Hcc gelişen hasta grubu	50	36,82	17,567	2,299	,025

KREATİNİN	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	30,54	8,021	2,019	,047
	Hcc gelişen hasta grubu	50	,9036	,37855		
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	,7794	,21425		
	Hcc gelişen hasta grubu	50	,9036	,37855		

Çalışmaya katılan katılımcılarda Hcc gelişme durumunun bazı değişkenlere göre karşılaştırılmasına yönelik yapılan bağımsız gruplar t testi sonucunda lenfosit, hemoglobin ve NPR ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmazken ($p>0.05$) WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre ve kreatinin ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre ve kreatinin değerleri Hcc gelişme durumuna göre değişmektedir. Hcc gelişen hastaların WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre ve kreatinin değerleri Hcc gelişmeyen hastalara göre daha yüksektir.

Tablo 4.6. Katılımcılarda Hcc Gelişme Durumunun Değerlere Göre Karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	t	p
ALB	Hcc gelişen hasta grubu	50	3,570	,6671	-,668	,506
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	3,654	,5880		
AST	Hcc gelişen hasta grubu	50	87,72	86,326	4,025	,000
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	37,36	19,348		
ALT	Hcc gelişen hasta grubu	50	53,88	53,139	3,487	,001
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	26,32	17,323		
TOTAL BİLİRUBİN	Hcc gelişen hasta grubu	50	1,5764	1,90816	1,704	,094
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	1,1038	,45192		
DİREKT BİLİRUBİN	Hcc gelişen hasta grubu	50	,7918	1,26291	2,439	,018
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	,3514	,18610		

İNDİREKT BİLİRUBİN	Hcc gelişen hasta grubu	50	,7866	,70352	,311	,757
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	,7514	,38215		
INR	Hcc gelişen hasta grubu	50	1,1778	,16841	-	,014
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	1,2684	,19431		
CRP	Hcc gelişen hasta grubu	50	8,14	3,807	4,691	,000
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	4,86	3,156		
SII SKORU	Hcc gelişen hasta grubu	50	814,80	938,640	3,410	,001
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	336,46	320,370		
CAR SKORU	Hcc gelişen hasta grubu	50	2,3500	1,22859	4,268	,000
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	1,3962	,99398		
FIB-4 SKORU	Hcc gelişen hasta grubu	50	4,9884	5,88461	,395	,694
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	4,6322	2,46298		
APRI SKORU	Hcc gelişen hasta grubu	50	1,27254	1,321858	1,881	,064
	Hcc gelişmeyen hasta grubu	50	,89302	,535957		

Çalışmaya katılan katılımcılarda Hcc gelişme durumunun değerlere göre karşılaştırılmasına yönelik yapılan bağımsız gruplar t testi sonucunda ALB, total bilirubin, indirekt bilirubin, FIB-4 skoru ve APRI skoru ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmazken ($p>0.05$) AST, ALT, direkt bilirubin, INR, CRP, SII skoru ve CAR skoru ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre AST, ALT, direkt bilirubin, INR, CRP, SII skoru ve CAR skoru değerleri Hcc gelişme durumuna göre değişmektedir. Hcc gelişen hastaların AST, ALT, direkt bilirubin, CRP, SII skoru ve CAR skoru değerleri Hcc gelişmeyen hastalara göre daha yüksek iken Hcc gelişmeyen hastaların ise INR değerleri Hcc gelişen hastalara göre daha yüksektir.

5. SONUÇ

Siroz hastalığı karaciğerin mevcut yapısını tam anlamıyla bozmakta ve ilerleyici, yaygın hepatoselüler nekroz ve fibrozis ile karakterize olan önemli bir hastalıktır. Siroz karaciğer fibrozisinin son aşaması olmakla birlikte bütün karaciğer hastalıklarının yıllar boyu süren yavaş ilerlemeler sonucu ulaştığı bir patolojik sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Siroz tanısının koyulmasında en çok kullanılan yöntem karaciğer biyopsisidir. Bazı çalışmalarda kc biyopsisinin APRI skoru ile karşılaştırmaları mevcut olup ek çalışmalara gereksinim duyulmuştur. Hala en geçerli method olan kc biyopsisi önemini korumaktadır.

Herhangi bir hastada sirozdan süphelenilmesi durumunda klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların sonucunda net bir şekilde de tanı koyulmaktadır. Fakat tanısı koyulmayan hasta bireylerde varis kanamalarının, asit, spontan bakteriyel peritonit ve hayatı tehdit edecek nitelikte spesifik siroz komplikasyonlarının gelişmesi sonucu da doğrudan siroz teşhisi koyulabilmektedir. Siroz hastalarında dekompanstasyon gerçekleşene kadar herhangi bir semptom olmamasından dolayı genel popülasyonda sirozun gerçek prevalansının ve insidansının değerlendirilmesi oldukça zor bir durumdur. Sirozun septomlarının hastalığın erken evresinde spesifik bir şekilde kendisini göstermemekle birlikte bireyde yorgunluk hali, halsizlik, kilo kaybında artış, iştahsızlık ve mide bulantısı gibi belirtileri bulunmaktadır. Dekompanse siroz hastalarında ise sarılık, melena, kaşıntı ve HE'ye bağlı konfüzyon ile başvuru yapan bireyler bulunmaktadır. Siroz dolayısıyla tetkik edilen hasta bireylerde abdominal görüntüleme yöntemleri daha çok kullanılmaktadır. Bunların arasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yer almaktadır. Siroz tanısını destekleyen durumların arasında sol hepatik lop ile kaudat lobun büyümesi, yüzey nodüleritesi bulunmaktadır. Siroza bağlı komplikasyonların genelinde portal hipertansiyon bulunmaktadır. Komplikasyonların arasında ilk olarak varis kanamaları, asit, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom (HCC) bulunmaktadır. Çalışmada da ayrı bir başlık altında ele alınan HCC, siroz hastalarında belirgin şekilde artış göstermektedir. Karaciğerin geniş fonksiyonel rezervlerinden dolayı HCC'li hasta bireyler hastalık seyrinin başlarında genelde asemptomatiktir. Bundan dolayı tanısı sıklıkla gecikmektedir. Daha önceki süreçlerde kompanse olan siroz hastalarında hızlı şekilde dekompanstasyon gelişmekte ve HCC gelişmesine dair herhangi bir klinik şüphesi de bulunmamaktadır. HCC tanısının gerçekleştirilmesinde serum alfa fetoprotein (AFP) seviyelerindeki belli düzeyde yüksekliği ya da radyolojik yöntemler aracılığıyla konulabilmektedir.

Bu kısımda ileri fibrozisi veya sirozu olan hastalarda, serum biyobelirteçlerinin Hcc gelişimiyle ilişkisinin incelendiği çalışma kapsamında yapılan bazı değişkenlerin Hcc gelişimine göre farklılaşmasına yönelik analiz sonuçları verilmiştir.

Çalışmaya katılan katılımcıların yaşlarının dağılımları incelendiğinde Hcc gelişen hastalardan 16'sı 44-60 yaş arası, 18'i 61-70 yaş arası ve 16'sı 71 yaş ve üzerindeyken, Hcc gelişmeyen hastalardan 19'u 44-60 yaş arası, 20'si 61-70 yaş arası ve 11'i ise 71 yaş ve üzerindedir.

Çalışmaya katılan katılımcıların cinsiyetlerinin dağılımları incelendiğinde Hcc gelişen hastalardan 11'i kadın, 39'u erkek iken, Hcc gelişmeyen hastalardan 23'ü kadın, 27'si ise erkektir.

Yapılan çalışma sonucunda çalışmaya katılan katılımcıların yaşlarına göre Hcc gelişme durumlarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan ki-kare testi sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Buna göre katılımcılarda Hcc gelişme durumu yaşlarına göre değişmemektedir. Bu çalışmada yaş durumuna göre hcc gelişmesinin etkilenmemesinin nedeni örneklem büyüklüğünün kısıtlı olması düşünüldü. Tarafımızca seçilen hastalar düzenli takip ve tedavisine devam eden hastalar olup takiplerine aynı merkezde devam eden hastalardır. Yaş açısından ek çalışmalara ve geniş hasta popülasyonuna ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Bu çalışma sonucunda çalışmaya katılan katılımcıların cinsiyetlerine göre Hcc gelişme durumlarının karşılaştırılmasına yönelik yapılan ki-kare testi sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre katılımcılarda Hcc gelişme durumu cinsiyetlerine göre değişmektedir. Erkek katılımcılarda Hcc gelişme durumu kadın katılımcılara göre daha fazladır. Benzer çalışmalarda hcc sıklığının alt tiplerine göre erkek popülasyonda daha sık olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışma sonucunda çalışmaya katılan katılımcılarda Hcc gelişme durumunun bazı değişkenlere göre karşılaştırılmasına yönelik yapılan bağımsız gruplar t testi sonucunda lenfosit, hemoglobin ve NPR ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmazken ($p>0.05$) WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre ve kreatinin ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre ve kreatinin değerleri Hcc gelişme durumuna göre değişmektedir. Hcc gelişen hastaların WBC, nötrofil, NLR, platelet, üre ve kreatinin değerleri Hcc gelişmeyen hastalara göre daha yüksektir.

Çalışmadan elde edilen veriler sonucunda çalışmaya katılan katılımcılarda Hcc gelişme durumunun değerlere göre karşılaştırılmasına yönelik yapılan bağımsız gruplar t testi sonucunda ALB, total bilirubin, indirekt bilirubin, FIB-4 skoru ve APRI skoru ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmazken ($p>0.05$) AST, ALT, direkt bilirubin, INR, CRP, SII skoru ve CAR skoru ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre AST, ALT, direkt bilirubin, INR,

CRP, SII skoru ve CAR skoru değerleri Hcc gelişme durumuna göre değişmektedir. Hcc gelişen hastaların AST, ALT, direkt bilirubin, CRP, SII skoru ve CAR skoru değerleri Hcc gelişmeyen hastalara göre daha yüksekken Hcc gelişmeyen hastaların ise INR değerleri Hcc gelişen hastalara göre daha yüksektir. Ancak Tepe 2020 çalışmasında hcv ile enfekte kişilerde hcc gelişmesine yönelik yaptığı çalışmada APRI skorunun anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bizim alışmamızda hcc tanısı alan grupta bakılan labaratuvar bulguları ilk kc-s tanısı aldığı zamana ait olduğu için farklılıklar olabileceği ve buna yönelik ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Yine İlhan 2022 çalışmasında hcv tedavisi ile FIB4 skorunun düştüğü tespit edilmiştir. FIB4 skoru bizim çalışmamızda kc-s tedavisi alıp hcc ye ilerleyen ve kc-s tedavisi alıp hcc ye ilerleyen grupta çalışılması farklılığın sebebi olarak dşnlmştir. FIB4 skorunun kc-s hastalarda hcc gelişmesine yönelik analizi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu dşnlmştir.



KAYNAKÇA

- 1-Diseases of the liver and biliary system Sheila Sherlock- James Dooley
- 2-Friedman, SL (2010). Hepatik fibrozda gelişen zorluklar. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 7(8), 425-436.
- 3- Runyon, B. A., Montano, A. A., Akriviadis, E. A., Antillon, M. R., Irving, M. A., & McHutchison, J. G. (1992). Serum-asit albümin gradyanı, asitlerin ayırıcı tanısında eksüda-transüda kavramından üstündür. İç hastalıkları Yıllıkları, 117(3), 215-220.
- 4- Abdel-Misih, S. R., & Bloomston, M. (2010). Karaciğer anatomisi. *Cerrahi Klinikler*, 90(4), 643-653.
- 5- Aslan Diler, Tietz. Klinik Kimyada Temel İlkeler Çeviri, 5th ed. Palme Yayıncılık;2005.748-760 p.
- 6- Ökten A. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi, In: Gastroenterohepatoloji, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi;2001, p.311-4
- 7- Tözün N., Şimşek H., Özkan H. Şimşek İ., Gören A. Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji
- 8- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (1986). Tıbbi fizyoloji ders kitabı (Cilt 548). Philadelphia: Saunders.
- 9- Mitra, V., & Metcalf, J. (2009). Fonksiyonel anatomi ve karaciğerin kan akışı. Anestezi ve yoğun bakım tıbbı, 10(7), 332-333.
- 10- Heidelbauch, J., & Bruderly, M. (2006). Siroz ve kronik karaciğer yetmezliği: Bölüm I Tanı ve değerlendirme.
- 11- Okudaira, M., Atari, E., & Oubu, M. (1994). Karaciğer sirozu, tanımı ve sınıflandırılması - morbid anatomik bir bakış açısından. Nihon rinsho. Japon Klinik Tıp Dergisi, 52(1), 5-10.
- 12- Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, P. J., & Sobin, L. H. (1978). Sirozun morfolojisi. Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen bir çalışma grubu tarafından tanımlama, isimlendirme ve sınıflandırma ile ilgili öneriler. Klinik patoloji dergisi, 31(5), 395-414.
- 13- Pirovino, M., Linder, R., Boss, C. H., Köchli, H. P., & Mahler, F. (1988). Karaciğer sirozunda kutanöz örümcek nevüsü: kılcal mikroskopik ve hormonal araştırmalar. Klinische Wochenschrift, 66, 298-302.
- 14- D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Makarna, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Sirozun klinik durumları ve rakip riskler. Hepatoloji Dergisi, 68(3), 563-576.
- 15- Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2017). ACG klinik kılavuzu: anormal karaciğer kimyasının değerlendirilmesi. Amerikan Gastroenteroloji Koleji resmi gazetesi| ACG, 112(1), 18-35.
- 16- Williams, A. L., & Hoofnagle, J. H. (1988). Siroz ile kronik hepatit ilişkisinde serum aspartatın alanin aminotransferaza oranı. Gastroenteroloji, 95(3), 734-739.
- 17- Fagenson, A. M., Gleeson, E. M., Pitt, H. A., & Lau, K. N. (2020). Hepatektomi sonrası sonuçların tahmininde albümin-bilirubin skoru ve son dönem karaciğer hastalığı için model. Amerikan Cerrahlar Koleji Dergisi, 230(4), 637-645.
- 18- Zermatten, M. G., Fraga, M., Moradpour, D., Bertaggia Calderara, D., Aliotta, A., Stirnimann, G., ... & Alberio, L. (2020). Sirozlu hastalarda hemostatik değişiklikler: primer hemostazdan fibrinolyze. Hepatoloji, 71(6), 2135-2148.

- 19- Gherlan, GS (2015). Karaciğer ultrasonografisi: Hastalığı evrelemekten daha fazlası. Dünya Hepatoloji Dergisi, 7(12), 1595.
- 20- Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., ... & Gines, P. (2018). Dekompanse sirozlu hastaların yönetimi için EASL Klinik Uygulama Kılavuzları. Hepatoloji Dergisi, 69(2), 406-460.
- 21- Schrier, R. W., Arroyo, V., Bernardi, M., Epstein, M., Henriksen, J. H., & Rodés, J. (1988). Periferik arteriyel vazodilatasyon hipotezi: Sirozda renal sodyum ve su tutulumunun başlatılması için bir öneri. Hepatoloji, 8(5), 1151-1157.
- 22- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının küresel epidemiyolojisi - prevalansı, insidansı ve sonuçlarının meta-analitik değerlendirmesi. Hepatoloji, 64(1), 73-84.
- 23- Caraceni, P., Riggio, O., Angeli, P., Alessandria, C., Neri, S., Foschi, F. G., ... & Salerno, F. (2018). Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. The Lancet, 391(10138), 2417-2429.
- 24- Büro, C., Thabut, D., Oberti, F., Dharancy, S., Carbonell, N., Bouvier, A., ... & Vinel, J. P. (2017). Kapalı stentli transjuguler intrahepatik portosistemik şantlar, sirozlu ve tekrarlayan asitli hastaların nakil olmadan sağkalımını artırır. Gastroenteroloji, 152(1), 157-163.
- 25- Kang, HK, Jeong, Y. Y., Choi, J. H., Choi, S., Chung, T. W., Seo, J. J., ... & Park, J. G. (2002). Karaciğer sirozunda portosistemik kollateral damarların değerlendirilmesinde üç boyutlu multi-dedektörlü sıra BT portal venografi. Radyografik, 22(5), 1053-1061.
- 26- Boregowda, U., Umopathy, C., Halim, N., Desai, M., Nanjappa, A., Arekapudi, S., ... & Saligram, S. (2019). Gastrointestinal varislerin yönetimi hakkında güncelleme. Dünya gastrointestinal farmakoloji ve terapötikler dergisi, 10(1), 1.
- 27- Grace, N. D., Groszmann, R. J., Garcia-Tsao, G., Burroughs, AK, Pagliaro, L., Makuch, R. W., ... & Rodes, J. (1998). Portal hipertansiyon ve varis kanaması: AASLD tek konulu sempozyum. Hepatoloji, 28(3), 868-880.
- 28- Wells, M., Chande, N., Adams, P., Beaton, M., Levstik, M., Boyce, E., & Mrkobrada, M. (2012). Meta-analiz: akut varis kanamalarının yönetimi için vazoaktif ilaçlar. Beslenme farmakolojisi ve terapötikleri, 35(11), 1267-1278.
- 29- Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., & Bosch, J. (2017). Sirozda portal hipertansif kanama: Risk sınıflandırması, tanı ve yönetimi: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği tarafından 2016 uygulama kılavuzu. Hepatoloji, 65(1), 310-335.
- 27- Forner, A., Hessheimer, A. J., Real, M. I., & Bruix, J. (2006). Treatment of hepatocellular carcinoma. Critical reviews in oncology/hematology, 60(2), 89-98.
- 28- Campagna, F., Montagnese, S., Ridola, L., Senzolo, M., Schiff, S., De Rui, M., ... & Amodio, P. (2017). Hayvan adlandırma testi: hepatik ensefalopatinin değerlendirilmesi için kolay bir araç. Hepatoloji, 66(1), 198-208.
- 29- Bass, N. M., Mullen, K. D., Sanyal, A., Poordad, F., Neff, G., Leevy, C. B., ... & Forbes, W. P. (2010). Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. New England Journal of Medicine, 362(12), 1071-1081.
- 30- Gluud, L. L., Vilstrup, H., & Morgan, M. Y. (2016). Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4).
- 31- Amin, A. A., Alabsawy, E. I., Jalan, R., & Davenport, A. (2019, Ocak). Hepatorenal sendromun epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve tedavisi. Nefroloji Seminerleri'nde (Cilt 39, Sayı 1, s. 17-30).

- 32- Simonetto, D. A., Gines, P., & Kamath, PS (2020). Hepatorenal sendrom: patofizyoloji, tanı ve tedavi. *BMJ*, 370.
- 33- Loffredo, L., Pastori, D., Farcomeni, A., & Violi, F. (2017). Siroz ve portal ven trombozu olan hastalarda antikoagülanların etkileri: sistematik bir derleme ve meta-analiz. *Gastroenteroloji*, 153(2), 480-487.
- 34- Tsukada, S., Parsons, C. J., & Rippe, R. A. (2006). Karaciğer fibrozisinin mekanizmaları. *Clinica chimica acta*, 364(1-2), 33-60.
- 35- Friedman, SL (2000). Hepatik fibrozisin moleküler regülasyonu, doku hasarına entegre bir hücrel yanıt. *Biyolojik Kimya Dergisi*, 275(4), 2247-2250.
- 36- Li, D., & Friedman, S. (1999). Karaciğer fibrojenesi ve hepatik yıldız hücrelerinin rolü: tedavi için yeni anlayışlar ve beklentiler. *Gastroenteroloji ve Hepatoloji Dergisi*, 14(7), 618-633.
- 37- Friedman, SL, Rockey, D. C., McGuire, R. F., Maher, J. J., Boyles, J. K., & Yamasaki, G. (1992). Normal insan karaciğerinden izole hepatik lipositler ve Kupffer hücreleri: primer kültürde morfolojik ve fonksiyonel özellikler. *Hepatoloji*, 15(2), 234-243.
- 38- Bataller, R., & Brenner, D. A. (2005). Karaciğer fibrozisi. *Klinik araştırmalar dergisi*, 115(2), 209-218.
- 39- Pellicoro, A., Ramachandran, P., Iredale, J. P., & Fallowfield, JA (2014). Karaciğer fibrozu ve onarımı: katı bir organda yara iyileşmesinin bağışıklık düzenlemesi. *Nature Reviews İmmünoloji*, 14(3), 181-194.
- 40- Combettes, L., Dumont, M., Berthon, B., Erlinger, S., & Claret, M. (1988). Safra asidi taurolitokolatın saponin ile muamele edilmiş sıçan hepatositlerinde hücre kalsiyumu üzerine etkisi. *FEBS mektupları*, 227(2), 161-166.
- 41- Purohit, V., & Brenner, D. A. (2006). Alkole bağlı hepatik fibroz mekanizmaları: Ron Thurman Sempozyumu'nun bir özeti. *Hepatoloji*, 43(4), 872-878.
- 42- Dai, D. F., Swanson, P. E., Krieger, E. V., Liou, I. W., Carithers, R. L., & Yeh, M. M. (2014). Konjestif hepatik fibrozis skoru: klinik şiddetin yeni bir histolojik değerlendirmesi. *Modern Patoloji*, 27(12), 1552-1558.
- 43- Schuppan, D., Ruehl, M., Somasundaram, R., & Hahn, E. G. (2001). Hepatik fibrojenезin modülatörü olarak matriks. Karaciğer hastalığı seminerlerinde (Cilt 21, Sayı 03, s. 351-372). Telif Hakkı© 2001, Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, ABD. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- 44- Wells, R. G., Kruglov, E., & Dranoff, J. A. (2004). Portal fibroblastlar tarafından TGF- β salınımı hücre büyümesini düzenler. *FEBS mektupları*, 559(1-3), 107-110.
- 45- Benyon, R. C., & Arthur, M. J. (2001). Hücre dışı matriks yıkımı ve hepatik yıldız hücrelerinin rolü. Karaciğer hastalığında seminerlerde (Cilt 21, Sayı 03, s. 373-384). Telif Hakkı© 2001, Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, ABD. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
- 46- Milani, S., Herbst, H., Schuppan, D., Grappone, C., & Heinrichs, O. E. (1995). Normal ve fibrotik karaciğerde hücre dışı matriks proteinlerinin hücrel kaynakları. *In situ hibridizasyon ile gen ekspresyonu çalışmaları. Hepatoloji Dergisi*, 22(2 Ek), 71-76.
- 47- Bachem, M. G., Melchior, R., & Gressner, A. M. (1989). Trombositlerin karaciğer fibrojenезindeki rolü: trombosit lizat ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin kültürlenmiş sıçan karaciğer yağ depolayan hücrelerinin mitojenik aktivitesi ve glikozaminoglikan sentezi üzerine etkileri.
- 48- Pinzani, M. (2002). Hepatik yıldız hücrelerinde PDGF ve sinyal iletimi. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 7(4), 1720-1726.

- 49- Tahashi, Y., Matsuzaki, K., Tarih, M., Yoshida, K., Furukawa, F., Sugano, Y., ... & Inoue, K. (2002). TGF- β sinyalinin hepatik yıldız hücrelerinde akut ve kronik sıçan karaciğer hasarı arasındaki diferansiyel regülasyonu. *Hepatoloji*, 35(1), 49-61.
- 50- Baranova, A., Lal, P., Biredinc, A., & Younossi, Z. M. (2011). Hepatik fibroz için non-invaziv belirteçler. *BMC gastroenteroloji*, 11(1), 1-15.
- 51- Sebastiani, G., & Alberti, A. (2006). Non-invaziv fibroz biyobelirteçleri karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltır ancak yerine geçmez. *Dünya gastroenteroloji dergisi: WJG*, 12(23), 3682.
- 52- Terjung, B., Lemnitzer, I., Dumoulin, F. L., Effenberger, W., Brackmann, H. H., Sauerbruch, T., & Spengler, U. (2003). Perkütan karaciğer biyopsisi sonrası kanama komplikasyonları. *Sindirim*, 67(3), 138-145.
- 53- Standish, R. A., Cholongitas, E., Dhillon, A., Burroughs, A. K., & Dhillon, A. P. (2006). Karaciğer fibrozisinin histopatolojik değerlendirmesinin değerlendirilmesi. *Gut*, 55(4), 569-578.
- 54- Goodman, Z. D. (2007). Kronik karaciğer hastalıklarında inflamasyon ve fibroz için derecelendirme ve evreleme sistemleri. *Hepatoloji Dergisi*, 47(4), 598-607.
- 55- Guido, M., Mangia, A., & Faa, G. (2011). Kronik viral hepatit: histoloji raporu. *Sindirim ve Karaciğer Hastalığı*, 43, S331-S343.
- 56- Grigorescu, M. (2006). Karaciğer fibrozunun noninvaziv biyokimyasal belirteçleri. *Gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları dergisi: JGLD*, 15(2), 149-159.
- 57- Parkes, J., Guha, I. N., Roderick, P., & Rosenberg, W. (2006). Kronik hepatit C'de karaciğer fibrozu için serum belirteç panellerinin performansı *Hepatoloji Dergisi*, 44 (3), 462-474.
- 58- Mehta, P., Ploutz-Snyder, R., Nandi, J., Rawlins, S. R., Sanderson, S. O., & Levine, R. A. (2008). Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 103(4), 928-936.
- 59- William, M. C., Michael, V., Robert, T., Michael, B., Alastair, B., Detlef, S., ... & Michael, J. P. (2004). Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 127(6), 1704-1713.
- 60- Zhu, X., Wang, L. C., Chen, E. Q., Chen, X. B., Chen, L. Y., Liu, L., ... & Tang, H. (2011). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer biyopsisi/AST trombosit oranı indeksi ve FIB-4 ile karşılaştırıldığında hepatik fibroz tanısı için FibroScan'ın prospektif değerlendirmesi. *Sindirim hastalıkları ve bilimleri*, 56, 2742-2749.
- 61- Korkmaz, P., Demirtürk, N., Batirel, A., Yardımcı, A., Çakır, U., Nemli, S., ... & Sayan, M. (2017). Kronik hepatit B'li hastalarda karaciğer fibrozisini tahmin etmek için noninvaziv modeller: Türkiye'den bir çalışma. *Hepatit Aylık*, 17(12).
- 62- Özyalınçığı, G., Küçükbayrak, A., Kurt, M., Gürel, K., Güneş, O., Üstün, C., & Akdeniz, H. (2014). Non-invaziv fibrozis testleri, kronik hepatit B. *La Clinica Terapeutica*, 165(3), e199-204 hastalarında karaciğerin nekroinflamatuvar aktüsitesi ile ilişkilidir.
- 63- Adams, L. A., Bulsara, M., Rossi, E., DeBoer, B., Speers, D., George, J., ... & Jeffrey, G. P. (2005). Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clinical chemistry*, 51(10), 1867-1873.
- 64- Gressner, O. A., Weiskirchen, R., & Gressner, A. M. (2007). Karaciğer fibrozisinin biyobelirteçleri: moleküler patogenezin klinik translasyonu veya karaciğere bağımlı arıza testlerine dayanmaktadır. *Clinica Chimica Acta*, 381(2), 107-113.
- 65- Nassef, Y. E., Shady, M. M. A., Galal, E. M., & Hamed, M. A. (2013). Hepatit C virüsü ile enfekte Mısırlı çocuklar arasında karaciğer fibrozunu öngörmede tanısal biyobelirteçlerin performansı. *Memórias do*

Instituto Oswaldo Cruz, 108, 887-893.

- 66- De Franchis, R. (2015). Portal hipertansiyonda fikir birliğinin genişletilmesi: Baveno VI Konsensüs Çalıştay Raporu: Portal hipertansiyon için riski sınıflandırmak ve bakımı bireyselleştirmek. *Hepatoloji Dergisi*, 63(3), 743-752.
- 67- Foucher, J., Castéra, L., Bernard, P. H., Adhoute, X., Laharie, D., Bertet, J., ... & de Lédinghen, V. (2006). Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 18(4), 411-412.
- 68- Guzmán-Aroca, F., Frutos-Bernal, M. D., Bas, A., Luján-Mompeán, J. A., Reus, M., de Dios Berná-Serna, J., & Parrilla, P. (2012). Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *European radiology*, 22, 2525-2532.
- 69- Augustin, S., Pons, M., Maurice, J. B., Büro, C., Stefanescu, H., Ney, M., ... & Genescà, J. (2017). Kompanse ileri kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda varislerin taranması için Baveno VI kriterlerinin genişletilmesi. *Hepatoloji*, 66(6), 1980-1988.
- 70- Gomaa, A. I., Khan, S. A., Toledano, M. B., Waked, I., & Taylor-Robinson, S. D. (2008). Hepatosellüler karsinom: epidemiyoloji, risk faktörleri ve patogenezi. *Dünya gastroenteroloji dergisi: WJG*, 14(27), 4300.
- 71- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Küresel kanser istatistikleri. *CA: klinisyenler için bir kanser dergisi*, 61 (2), 69-90.
- 72- Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J. M., Beaugrand, M., Lencioni, R., Burroughs, AK, ... & Rodés, J. (2001). Hepatosellüler karsinomun klinik yönetimi. *Barselona-2000 EASL konferansının sonuçları. Hepatoloji Dergisi*, 35(3), 421-430.
- 73- Bressac, B., Puisieux, A., Kew, M., Volkmann, M., Bozcall, S., Mura, J. B., ... & Öztürk, M. (1991). aflatoxin maruziyetinden sonra hepatosellüler karsinomda p53 mutasyonu. *Lancet*, 338(8779), 1356-1359.
- 74- Turner, P. C., Sylla, A., Diallo, M. S., Castegnaro, J. J., Hall, A. J., & Wild, C. P. (2002). Hepatosellüler karsinomun etyopatogenezi aflatoxinlerin ve hepatit virüslerinin rolü: Gine-Conakry, Batı Afrika'da birincil korunmanın temeli. *Gastroenteroloji ve Hepatoloji Dergisi*, 17, S441-S448.
- 75- Yuan, J. M., Govindarajan, S., Arakawa, K., & Yu, M. C. (2004). ABD'de siyahlarda ve beyazlarda hepatosellüler karsinom riski üzerine alkol, diyabet ve viral hepatitin sinerjizmi. *Kanser*, 101(5), 1009-1017
- 76- Yuri, K., Masaaki, S., Makoto, S., Seiji, O., Chieko, K., & Kyoko, TK (2011). Rekombinant kızamık virüsünün hepatit C virüsü zarf proteinlerinin ekspresyon vektörü olarak değerlendirilmesi. *Dünya Aşılar Dergisi*, 2011.
- 77- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Dünya çapında kanser insidansı ve mortalitesi: GLOBOCAN 2012'de kaynaklar, yöntemler ve ana paternler. *Uluslararası kanser dergisi*, 136(5), E359-E386.
- 78- Tomas, K. (2019). Hepatosellüler karsinom tanısı ile takip edilen hastaların BCLC (Barcelona Clinic liver cancer) sınıflamasına göre tedavilerinin düzenlenmesi.
- 79- İnci, C. (2020) Kronik hepatit bli hastalarda karaciğer fibrozisi ve golgi protein 73 arasındaki ilişki.
- 80- Turhan K. N. (2013) Kronik B ve C Viral Hepatit, Non Alkolik Steatohepatit, Alkolik Karaciğer Hastalığı, Primer Bilier Siroz ve İnaktif HBV Taşıyıcılarında Serum Ace Seviyeleri ve ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması ve Verilerin Karaciğer Fibrotik Evresi ile Karşılaştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

- 81- Öz, M. (2013). Kronik Hepatit B Hastalığının Evreleri ile Serum Ürotensin- II Aras ındaki İlişki, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 82- Şen Alparslan T. (2016). Hepatit B'ye bağlı Karaciğer Sirozu Olgularında Oral Antiviral Tedavinin Fibrozis Üzerindeki Etkiliğinin Noninvaziv Yöntemlerle Değerlendirilmesi, Gaziosmanpaşa Üniveristesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,Tokat
- 83- Kahraman Balin, P. (2021). Kronik Hepatit B'li Hastalarda Hepatik Fibrozis Evresini Noninvaziv Olarak Öngörmeye Hematolojik Parametrelerin Yerinin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul
- 84- Tepe, M. H. (2020). Hepatit c tedavisi sonrasında non-invaziv fibrozis belirteçlerinde görülen değişimin siroz ya da HCC gelişimini predikte etmedeki değeriiliği.
- 85- Akalın, A. (2020). Direkt Etkili Antiviraller ile Sağlanan Viral Yanıtın Kronik HCV Enfeksiyonunda Hepatik Fibrozisin İndirekt Göstergesi Olan APRI Oranına Etkisi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniveristesi
- 86- Gün, K.H. (2022).Kronik Karaciğer Hastalığı ile Takipli Hastalarda Özofagus Varis Dereceleri İle Karaciğer Fibrozis Derecesinin Transient Elastografi, Fibrozis-4 Skoru ve APRI Skorları ile Korelasyonunun Araştırılması, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş
- 87- Altun, T. U. (2020). Naif kronik viral hepatit B'li hastalarda antiviral tedavinin karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis skorlarına etkisinin serum procollagen C-proteinase enhancer-1 düzeyi ile değerlendirilmesi.
- 88- Aksoy, S. Ö. (2010). Hepatosellüler kanserde karaciğer nakli ve karaciğer rezeksiyon tedavilerinin karşılaştırılması (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- 89- Farajov R. (2011). Hepatosellüler Karsinomda Sağkalımı Etkileyen Faktörler, Ege Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir
- 90- Arslan, G.(2022). Karaciğer Fibrozisini Değerlendirmede Kullanılan APRI skoru, Shear Wave Elastografi ve Karaciğer Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması Analizi, Onsekiz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun
- 91- Eyüpoğlu A. V. (2022). Karaciğer Sirozu Tanılı Hastaların Etiyolojik ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
- 92- Kara, M. (2020.9 Kriptojenik Sirozlu Hastalarda Klinik ve Etiyolojik Faktörlerin Retrospektif Araştırılması, İnönü Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,Malatya
- 93- Yılmaz, G. (2022). Kronik Karaciğer Hastalığının Tanı ve Evrelemede Non,İnvaziv Serum Fibrozis Biyobelirteçlerine Görüntülemenin Katkısı, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne
- 94- Bozkurt, M. (2022). Kronik Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antrivirallerle Tedavi Öncesi, Tedavi Sonu, Birinci ve Üçüncü Yılda Karaciğer Fibrozunun Serum Biyokimyasal Parametreleriyle İncelenmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul
- 95- Farzaliyeva, S. (2022). NAFLD Hastalarında Karaciğer Hastalığının Evresi ile Serum Dalı Zincirli Amino Asitler ve Fruktöz Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
- 96- Atlı, M. (2010).Karaciğer Fibrozisinin Noninvaziv Serolojik Belirteçlerle Değerlendirilmesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı, Ankara
- 97- İlhan A. (2022). Direk Etkili Oral Antiviral Ajanlarla Tedavi Edilen Kronik Hepatit C'ye Bağlı Sirozlu Hastaların Uzun Dönem Klinik Sonuçlarının Sirozun Evresini Gösteren Skorlar Ve Non İnvazif

- 98- Demirtaş, C. Ö. (2016). Kronik Hepatit C Hastalarında Siroz Gelişiminin Retrospektif Değerlendirmesi (Doctoral dissertation, Bursa Uludağ University (Turkey)).
- 99- Kahan H. (2022). Kronik Hepatit ile Enfekte Hastalarda Karaciğerdeki İnflamasyonun ve Fibrozun Tahmin Edilmesinde İnvaziv Olmayan Testlerin Önemi, Hatat Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
- 100- Güler H. M. (2022). Kronik Hepatit B Tanılı Hastalarda Serum Alfa Klotho Düzeyi İle Karaciğer Fibrozis Düzeyi Arasındaki İlişki, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Konya
- 101- Taşöz S. E. (2021). Prediyabetli Hastalarda Karaciğer Yağlanması ve Karaciğer Fibrozisinin Noninvaziv Yöntemlerle Değerlendirilmesi ve Prevelansı, Ege Üniversitesi
- 102- Günhan E. (2020) Kliniğimize Başvuran Karaciğer Siroz Tanılı Hastaların Etyolojik, Demografik ve Prognostik Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi
- 103- Haktanıyan, B. (2022). Hastaneye Yatan Siroz Hastalarında Erken ve Geç Dönem mortaliteye Etki Eeden Faktörler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
- 104- Çelik, Z. (2022). Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Karaciğer Sirozlu Hastaların Etiyolojik, Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Çanakkale
- 105- Kaya A. (2020) Kronik Viral Hepatit B'de Fibrozisin Noninvaziv Biyokimyasal Testlerle Değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 106- Karakullukçuoğlu E. (2022). Siroz Hastalarında Nonİnvazif Karaciğer Fibrozis İndeksleri İle Siroz Evreleme Yöntemleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
- 107- Koşar, K., Duran, C., & Oktar, S. F. (2019). Karaciğer sirozu olan hastalarda safra kesesi taşı sıklığı. Ege Tıp Bilimleri Dergisi, 2(3), 97-100.
- 108- Katı, M. Ö. (2022). Karaciğer sirozu hastalarında suPAR (soluble urokinase plasminogen activating receptor) düzeyinin hastalığın evresi ve komplikasyonu ile korelasyonunun incelenmesi.
- 109- Yanaş, G. (2020). İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran karaciğer sirozu tanılı hastaların demografik, etyolojik, laboratuvar ve prognostik açıdan değerlendirilmesi.
- 110- Balta, H., Gündoğdu, B., & Gürsan, N. (2022). Hepatosellüler Karsinom, Kolanjiosellüler Karsinom Ve Kolon Adenokarsinom Metastazlarının Ayırıcı Tanısında İmmunohistokimyasal Metotlar. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi, 1(2), 8-19.
- 111- Günay, S., Yıldırım, M., Paköz, Z. B., & Çekiç, C. (2019). Karaciğer sirozunda serum von Willebrand faktörü düzeyleri ile hepatik yetmezlik derecesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. akademik gastroenteroloji dergisi, 18(2), 44-48.
- 112- Tuncel, E. T. (2021). Hepatit B'ye Bağlı Kronik Karaciğer Hastalığında Safra Kesesi Motilitesinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 48(2), 292-298.
- 113- Ertuğrul, G. (2020). Karaciğer nakli alıcılarında hepatit B virus profilaksisi. Genel Tıp Dergisi.
- 114- Gençdal, G. (2019). Karaciğer Biyopsisi Nedenleri ve Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 24(1), 42-46.
- 115- Kaya, M. N., & Yıldız, A. (2021). Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C olan Hastalarda Karaciğer Fibrozisi ile MPV Arasındaki Korelasyon. Fırat Tıp Dergisi, 26(2), 83-89.

116- Anapalı, M., & Balkan, E. (2021). Karaciğer Fibrozisinde Sitokinlerin Rolü. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 11(1), 111-122.

