**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# SİROZ HASTALARINDA NON-İNVAZİF KARACİĞER FİBROZİS İNDEKSLERİ İLE SİROZ EVRELEME YÖNTEMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Eda Karakullukçuoğlu**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# SİROZ HASTALARINDA NON-İNVAZİF KARACİĞER FİBROZİS İNDEKSLERİ İLE SİROZ EVRELEME YÖNTEMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Eda Karakullukçuoğlu**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat Akarsu**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

# TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca bizimle engin tecrübelerini paylaşan ve bize iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmanın önemini de gösteren çok kıymetli hocam Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleriyle yanımızda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömür Tabak'a,

Tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Murat Akarsu'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde emeği geçen ve eğitimime büyük katkıları olan başta hocalarım Doç. Dr. İskender Ekinci, Doç. Dr. Hande Peynirci, Doç. Dr. Recep Demirci ve Uzm. Dr. Esra Demir, Uzm. Dr. Hanişe Özkan, Uzm. Dr. Mehmet Bayram, Uzm. Dr. Kader Irak, Uzm. Dr. Elif Önder ve Uzm. Dr. Mehtap Navdar Başaran olmak üzere tüm yandal ve iç hastalıkları uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreter ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Beni büyüttüğü gibi çocuklarımı da sevgiyle sarıp sarmalayan, emeği ödenmez canım anneme ve desteğini her daim hissettiğim canım babama,

Hayat yolunda iyi ki beraber yürüyorum dediğim, dayanağım canım eşime ve anneleri olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım kızlarım Zeynep Reyyan ve Asya'ya sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

**TEŞEKKÜR** ..... i
**İÇİNDEKİLER** ..... ii
**KISALTMALAR** ..... iv
**TABLO LİSTESİ** ..... vi
**ŞEKİL LİSTESİ** ..... vii
**ÖZET** ..... viii
**ABSTRACT** ..... x
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... 1
**2. GENEL BİLGİLER** ..... 3
2.1. ANATOMİ ..... 3
2.2. SİROZ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ ..... 6
2.3. PATOGENEZ ..... 7
2.4. SİROZ SINIFLANDIRMASI ..... 9
2.4.1. Morfolojik Sınıflandırma ..... 9
2.4.2. Etiyolojik Sınıflandırma ..... 9
2.4.3. Klinik sınıflandırma ..... 9
2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI ..... 10
2.6. GÖRÜNTÜLEME ..... 12
2.6.1. Ultrasonografi ..... 13
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi ..... 13
2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme ..... 13
2.6.4. Elastografi ..... 14
2.6.5. Radyonüklid Çalışmalar ..... 14
2.6.6. Sirozda Görüntüleme Algoritması ..... 14
2.7. SİROZ KOMPLİKASYONLARI ..... 14
2.8. PROGNOZ ..... 16
2.8.1. Child-Pugh Sınıflandırması ..... 17
2.8.2. Model For End-Stage Liver Disease ..... 18
2.9. KARACİĞER BİYOPSİSİ ..... 19
2.10. NON-İNVAZİF FİBROZİS TESTLERİ ..... 21

2.10.1. AST/ALT Oranı ……..….. 22
2.10.2. APRI İndeksi ……..….. 22
2.10.3. Fibrozis İndeksi …….…….…….. 22
2.10.4. FIB-4 İndeksi …….…….. 23
2.10.5. Forns İndeksi ……..…….. 23
2.10.6. King's Skoru ……..…….. 24
2.10.7. Lok İndeksi …….. 24
2.10.8. Yaş/Platelet İndeksi ……...…….. 25
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ……..……...…… 26
3.1. ETİK KURUL ……...…… 26
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ ……..…… 26
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri ……..…… 26
3.2.2. Dışlama Kriterleri ……..… 27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ …….…… 27
**4. BULGULAR** ……..……...… 29
**5. TARTIŞMA** ……..……...……..… 48
**6. SONUÇLAR** ……...……...… 55
**7. KAYNAKLAR** ……..……..…….…… 57

# KISALTMALAR

**AAR** : Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı (AST/ALT Ratio)

**ALT** : Alanin aminotransferaz

**AP** : Yaş/platelet indeksi (age/platelet index)

**APRI** : Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi (AST/platelet ratio index)

**AST** : Aspartat aminotransferaz

**ALP** : Alkalen fosfataz

**AFP** : Alfa fetoprotein

**BT** : Bilgisayarlı tomografi

**DM** : Diyabetes mellitus

**FIB-4** : Fibrozis-4 indeksi

**Fİ** : Fibrozis indeks

**GGT** : Gama glutamil transferaz

**HBV** : Hepatit B virüsü

**HCC** : Hepatoselüler karsinom

**HCV** : Hepatit C virüsü

**HS** : Hepatik stellat hücre

**HE** : Hepatik ensefalopati

**IL-1** : İnterlökin-1

**INR** : Uluslararası normalleştirilmiş oran (International Normalized Ratio)

**KHB** : Kronik hepatit B enfeksiyonu

**KHC** : Kronik hepatit C enfeksiyonu

**KKY** : Konjestif kalp yetmezliği

**MELD** : Model for end-stage liver disease

**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme

**NASH** : Non-alkolik steatohepatitis

**NAYKH** : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

**NPV** : Negatif prediktif değer

**PPV** : Pozitif prediktif değer

**PT** : Protrombin zamanı

**TGF-β** : Transforme edici büyüme faktörü beta

**TNF-α** : Tümör nekrozis faktör alfa

**SBP** : Spontan bakteriyel peritonit

**TIPS** : Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

**USG** : Ultrasonografi

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Sirozun klinik özellikleri ve patogenezi …….…..…… 11
**Tablo 2:** Child-Pugh sınıflandırması …….…..…. 18
**Tablo 3:** Karaciğer biyopsisinin kullanıldığı durumlar ……..…….…. 20
**Tablo 4:** METAVIR ve Ishak skorlama sistemleri arasındaki ilişki …….. 21
**Tablo 5:** Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ……..…..… 29
**Tablo 6:** Hastaların siroz etiyolojileri …….…….. 30
**Tablo 7:** Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı ……..…. 31
**Tablo 8:** Hastaların klinik özellikleri ve görüntüleme sonuçları …….…..… 32
**Tablo 9:** Hastalarda non-invazif fibrozis indekslerinin sonuçları ve dağılımları ….. 34
**Tablo 10:** Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastalardaki belirleyiciliği ……. 35
**Tablo 11:** Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastaları için tanısal performansı …….…..… 36
**Tablo 12:** Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 üzeri hastalardaki belirleyiciliği …….… 37
**Tablo 13:** Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 üzeri hastalar için tanısal performansı ……... 38
**Tablo 14:** Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi tanısındaki belirleyicilikleri ……. 39
**Tablo 15:** Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi için tanısal performansı …… 40
**Tablo 16:** Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC tanısındaki belirleyicilikleri ..... 41
**Tablo 17:** Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC için tanısal performansı ……..... 42
**Tablo 18:** Child-Pugh evrelerine göre fibrozis indeks skorlarının dağılımı ve karşılaştırılması ……. 43
**Tablo 19:** Child-Pugh skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu ……..…… 45
**Tablo 20:** MELD skoru 15 üzeri olan hastaların 15 ve altı hastalarla fibrozis indeks skorlarının dağılımı açısından karşılaştırılması ……...….. 45
**Tablo 21:** MELD skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu ……....… 47

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Karaciğerin abdomen içindeki normal konumunu gösteren çizim ……..….. 3
**Şekil 2:** Couinaud'un tanımladığı ve karaciğerin fonksiyonel bölümlerini gösteren çizim ……...…. 4
**Şekil 3:** Karaciğerin hekzagonal lobüler modelini gösteren çizim ……...….. 5
**Şekil 4:** Siroz etiyolojileri ve dağılımı …….. 30
**Şekil 5:** Hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre dağılımı ……...…….…. 33
**Şekil 6:** Hastaların MELD skoru ve dağılımı …….…….. 33
**Şekil 7:** Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastalarındaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği ……...… 35
**Şekil 8:** Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 hastalarındaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği …….……..…. 37
**Şekil 9:** Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi olan hastalardaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği …….…….. 39
**Şekil 10:** Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC tanısı olan hastalardaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği …….... 41
**Şekil 11:** Child-Pugh skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu …… 44
**Şekil 12:** MELD skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu ……..…… 46

# SİROZ HASTALARINDA NON-İNVAZİF KARACİĞER FİBROZİS İNDEKSLERİ İLE SİROZ EVRELEME YÖNTEMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## ÖZET

**Amaç:** Siroz tanılı hastalarda, prognoz göstergeleri olan Child-Pugh ve Model for end-stage liver disease (MELD) skorlama modellerinin, non-invazif fibrozis indeksleri ile aralarındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları Servisleri'ne, 2017-2021 yılları arasında yatırılan siroz tanılı 213 hasta dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarındaki şikayetler, klinik bulgular, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik bulgular incelendi. Siroz tanısı klinik ve laboratuar özelliklere ve ultrasonografi bulgularına göre konuldu. Hastaların acil servise başvurdukları gün çalışılan ilk kan tetkikleri değerlendirmeye alındı. Ayrıca hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları ve siroz etiyolojik faktörleri kaydedildi. Her bir hasta için Child-Pugh ve MELD skorları ile non-invazif indeksler formül uygulamaları ile hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 60,0 ± 13,5 (19-90) yıl ve 136'sı erkek idi. Hastalarda en sık siroz etiyolojileri sırasıyla kriptojenik %40,4, hepatit B virüsü (HBV) %22,5, alkolizm %16,9, hepatit C virüsü (HCV) %8 ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) %5,2 idi. Child-Pugh skorlamasına göre değerlendirildiklerinde, hastaların %20,7'si (n=44) evre A, %51,6'sı (n=110) evre B, %27,7'si (n=59) evre C idi. Hastaların median MELD skoru 12 idi (6-25 aralığında). Hastaların %26,3'ünde (n=56) MELD skoru 15'in üzerindeydi. Hem Child-Pugh hem de MELD ile aspartat aminotransferaz / alanin aminotransferaz (AST/ALT) oranı (AAR), aspartat aminotransferaz / platelet oran indeksi (APRI), fibrozis indeks (Fİ), fibrozis-4 indeksi (FIB-4), King's skoru, Lok indeksi arasında, ayrıca MELD ile Forns indeksi arasında pozitif yönde anlamlı ($p<0,001$) korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Sirozu olan hastalarda Child Pugh ve MELD skorlama metodları rutin kullanımda olup hastalığın seyri, prognozu ve klinik gidişatı hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızda analiz ettiğimiz AAR, APRI, Fİ, FIB-4, Forns indeksi, King's skoru, Lok indeksi, yaş-platelet indeksi (AP) gibi non-invazif parametrelerin de Child-Pugh ve MELD modelleri gibi kullanılabileceğini ve hastalık seyri konusunda daha fazla bilgi sahibi olmamız için destekleyici olabileceğini öngörmekteyiz. Bu ilişkinin daha iyi bir şekilde ortaya konması için, daha yüksek sayıda hasta örneklemine sahip ve daha uzun süreli hasta takiplerinin yapıldığı çalışmaların yerinde olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Siroz, Child-Pugh, MELD, Non-invazif fibrozis indeksleri.

# EVALUATION OF THE CORRELATION BETWEEN NON-INVASIVE LIVER FIBROSIS INDEXES AND PROGNOSTIC MODELS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

## ABSTRACT

**Aim:** We aimed to examine the relationship between Child-Pugh, MELD scoring models, which are prognostic indicators, and non-invasive fibrosis indexes in patients with cirrhosis.

**Materials and Methods:** 213 patients with cirrhosis who had admitted to the internal medicine inpatient clinics of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital of The University of Health Sciences, from 2017 to 2021 were included in the study according to the inclusion and exclusion criteria. Complaints, clinical findings, laboratory test results, radiological and endoscopic findings in the patient files were investigated and recorded. The diagnosis of cirrhosis was made based on clinical features, laboratory test results and ultrasonography findings. The first blood tests, performed on the day the patients applied to the emergency department, were evaluated. In addition, demographic characteristics of the patients, comorbidities and etiological factors of cirrhosis were recorded. Child-Pugh and MELD scores and non-invasive indexes were calculated for each patient by formula applications.

**Results:** The mean age of the patients was 60.0 ± 13.5 (19-90) years, and 136 of them were male. The most common etiologies of cirrhosis in the patients were cryptogenic 40.4%, hepatitis B virüs (HBV) 22.5%, alcoholism 16.9%, hepatitis C virüs (HCV) 8% and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) 5.2%, respectively. When evaluated according to Child-Pugh scoring, 20.7% (n=44) of the patients were stage A, 51.6% (n=110) were stage B, and 27.7% (n=59) were stage C. The median MELD score was 12 (range 6-25) and above 15 in 26.3% (n=56) of the patients. Both Child-Pugh and MELD scores had a significant ($p<0.001$) positive correlation with AST/ALT ratio, AST / platelet ratio index, fibrosis index, FIB-4 index, King's score, Lok index. Also, MELD had a significant ($p<0.001$) positive correlation with Forns.

**Conclusion:** Child-Pugh and MELD models are in routine use in patients with cirrhosis and provide information about prognosis and clinical course of the disease. We anticipate that non-invasive parameters such as AAR, APRI, FI, FIB-4, Forns index, King's score, Lok index, AP index can also be used like Child-Pugh and MELD to provide more information about prognosis. We think that studies with larger samples and longer follow-up periods would be appropriate in order to better demonstrate this relationship.

**Keywords:** Cirrhosis, Child-Pugh, MELD, Non-Invasive fibrosis indexes.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. 2017 yılında küresel çapta 1,32 milyondan fazla ölüme (440.000 kadın ve 883.000 erkek) neden olmuştur. 1990 yılındaki 899.000'den az olan toplam siroza bağlı ölüm sayısı ile kıyaslandığında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Bu ölümler 1990 yılında küresel çaptaki tüm ölümlerin %1,9'unu oluştururken, 2017'de %2,4'ünü teşkil etmiştir (1). Sirozun yaygınlığını değerlendirmek zordur, çünkü hastalığın ilk aşamaları asemptomatik olduğu için teşhis edilemediğinden dolayı muhtemelen bildirilenden daha yüksek orandadır (2).

Sirozun etiyolojik nedenleri başlıca; Hepatit B ve Hepatit C virüs enfeksiyonları, alkolik siroz, NAYKH, otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, Wilson hastalığı, hemokromatozis, kolestatik karaciğer hastalıkları ve kriptojeniktir (3). Çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak kronik inflamasyonun sonucunda gelişen fibrozis, siroz ve komplikasyonlarının gelişimine neden olmaktadır (4). Sirozun erken teşhisi ile beraber etiyolojiye yönelik zamanında tedavi hastanın dekompanzasyon fazına geçiş süresi ve sağkalımını etkilemektedir (5). Siroz, Avrupa'da her yıl 5500 adet karaciğer transplantasyonunun ana endikasyonunu oluşturmaktadır (6).

Sirozun tanısında altın standart halen karaciğer biyopsisidir (7). Ancak biyopsi işlemi, az görülmekle birlikte önemli komplikasyon risklerini de taşımaktadır. İnvazif olmasının getirdiği olumsuzlukların yanında fibrozis evrelemesi, biyopsi materyal büyüklüğü, biyopsinin alındığı yer ve patolog yorumlamasına bağlı olarak çeşitliliklere yatkın olması da diğer olumsuz yönleridir (8).

Sirozun evrelemesinde kullanılan non-invazif yöntemler uzun bir süredir klinik kullanımdadır (9). Karaciğer fibrozisini saptamada kullanılan non-invazif yöntemlerin klinik kullanımda olmasına yönelik uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Bunun yanında siroz oluşumunda ana patolojik mekanizmayı oluşturan fibrozisin erken dönemde tespit edilmesi ve tedavinin erken dönemde başlamasının önemi açıktır (10). Bu amaçla fibrozisin erken tanısı için invazif yöntemler yerine yeni non-invazif fibrozis indeksleri önerilmiştir (11). Bu indekslerin tanısal etkinliklerini değerlendiren çalışmalar da son yıllarda giderek artan miktarda yapılmaktadır. Ancak bu

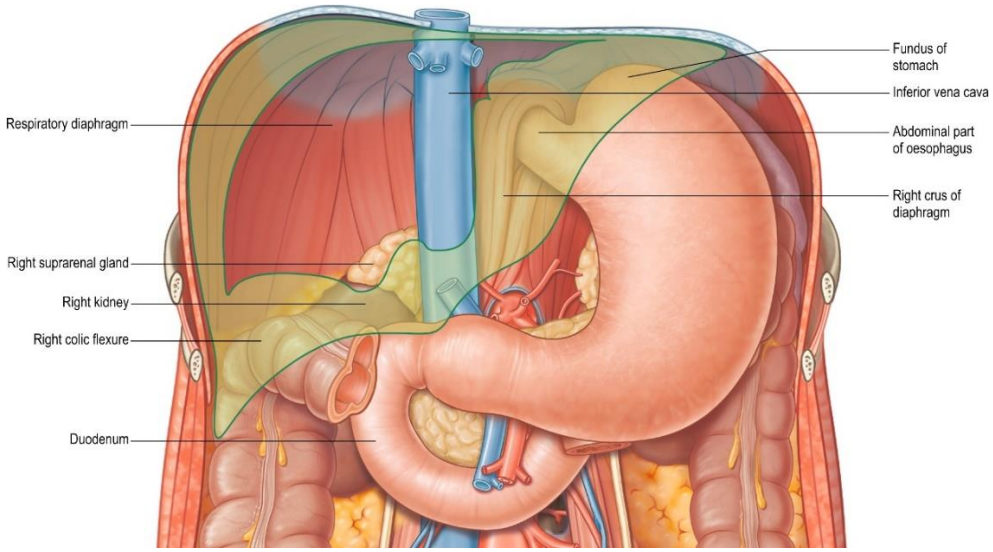
çalışmalarda yeni non-invazif fibrozis indekslerinin yaygın klinik kullanıma girmesini destekleyecek yeterli kanıt düzeyine sahip çalışmaların sayısı azdır.

Çalışmamızda, siroz tanılı hastalarda, non-invazif evreleme yöntemlerinden Child-Pugh Skorlaması ve MELD Skorunun, yakın dönemde kullanıma giren, kolay ulaşılabilmeleri ve maliyet etkin olmaları nedeniyle tercih edilen non-invazif fibrozis indeksleri olan AAR, APRI, Fİ, FIB-4, Forns indeks, King's skoru, Lok indeks, yaş-platelet indeksi gibi yöntemlerin arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

# 2. GENEL BİLGİLER

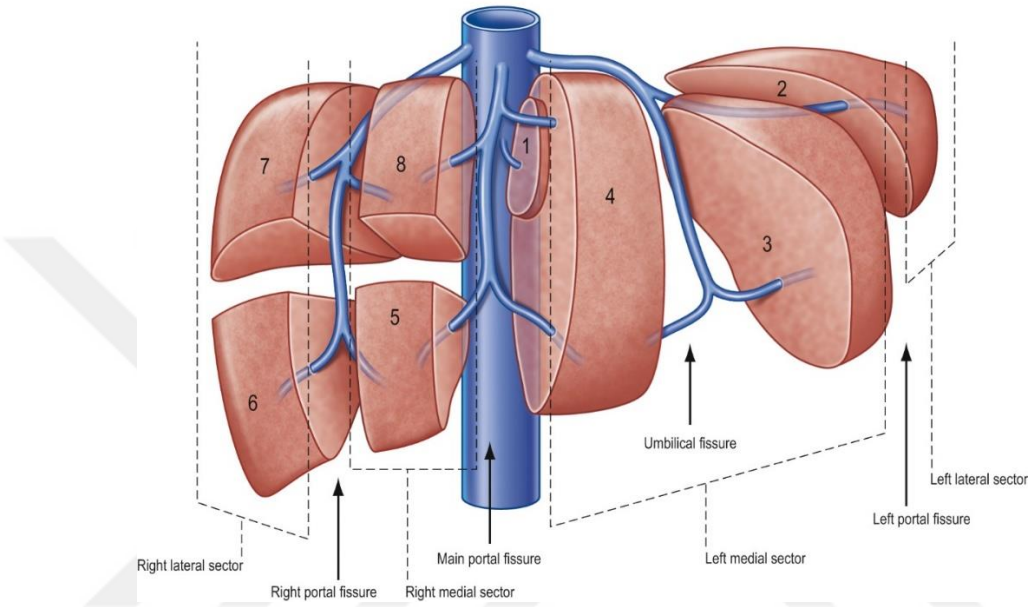
## 2.1. ANATOMİ

Karaciğer abdominal visseral organların en büyüğü olup, üst abdomenin büyük bir kısmını kaplamaktadır. İnfant dönemde vücut ağırlığının %4-5'ini oluştururken erişkin dönemde bu oran %2'ye kadar düşer (12). Karın boşluğunda, diyaframın altında yerleşmiş olup, sağ hipokondriyumu doldurur ve epigastriyumdan geçerek sol hipokondriyuma doğru uzanır (Şekil 1). Kırmızı-kahverengi, çok yumuşak ve hassas bir organdır. Karaciğerin alt kenarının yüzey işaretlemesi, sağda en önde dokuzuncu kostal kıkırdak kenarıyla çakışırken karşı tarafta sol sekizinci kostal kıkırdağa tırmanır (13). Karaciğer morfolojik olarak falsiform ligaman tarafından sağ ve sol loblara ayrılır. Periton altında, lobları ince bir bağ dokusu olan Glisson kapsülü çevreler. Kapsülün, fibröz kapsül kısmı karaciğerin şeklini korumasında artık önemli görülmemektedir; hastalığa, cerrahi rezeksiyona veya kontralateral hepatik portal ven veya hepatik arterin embolizasyonuna yanıt olarak karaciğer hipertrofisi olduğunda genişlemeye izin vermektedir (12).




**Şekil 1:** Karaciğerin abdomen içindeki normal konumunu gösteren çizim – Standring'ten (12)

Karaciğerin morfolojik ve fonksiyonel anatomisi birbirinden farklılık göstermektedir. 1957 yılında Couinaud tarafından karaciğerin kendi vasküler drenajına sahip bağımsız fonksiyonel bölümlerden (Şekil 2) oluştuğu belirtilmiş ve karaciğer, fonksiyonel sekiz segmente ayrılmıştır (14). Her bir segmentin kendine ait bağımsız hepatik arter dalı, portal ven dalı, safra kanalı ve hepatik ven dalı mevcuttur.

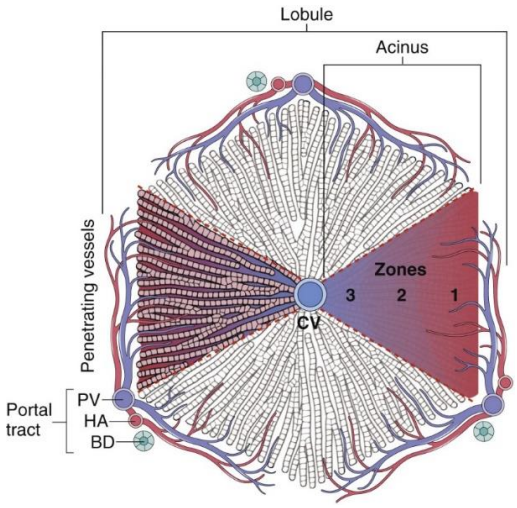



**Şekil 2:** Couinaud'un tanımladığı ve karaciğerin fonksiyonel bölümlerini gösteren çizim – Gupta'dan (15)

Karaciğer, embriyolojik olarak ön bağırsağın bir türevidir ve arteriyel beslenmesini çölyak trunkusun dallarından alır. Sağ ve sol hepatik arterler, çölyak trunkustan gelen common hepatik arterin bir dalı olan arteria hepatika propriadan kaynaklanırlar. Karaciğerin arteriyel beslenmesinde varyasyonlar yaygındır. Arteria hepatika propria hepatoduodenal ligaman içinde ana safra kanalı ve portal ven ile birlikte seyreder (16). Karaciğere gelen kanın %75-80'i portal venden, %20-25'i ise oksijenden zengin kan taşıyan hepatik arterden kaynaklanır. Portal ven, karın organlarından (mide, bağırsaklar, pankreas, dalak) besin açısından zengin kanı toplar ve hepatik arterden gelen arteriyel kanla birleşerek karaciğer lobüllerinin sinüzoidlerine getirir. Pankreas başının arkasında portal ven, superior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Çoğu durumda inferior mezenterik ven (%70) splenik vene drene olur; kalan vakalarda (%30) süperior mezenterik vene drene olur.

Portal ven, bağırsakların kılcal sistemini ve dalağın sinüzoid kan damarlarını karaciğerin sinüzoid kan damarlarına bağladığı için sistemik dolaşımın klasik damar yapısından farklıdır. Sağ, orta ve sol hepatik venler venöz kanı toplar ve T10 seviyesinde diyaframın hemen altından vena kava inferiora açılır (17).

Lobül modeli karaciğerin anatomik organizasyonunu anlamak için kullanışlı bir yol sunar (Şekil 3). Bu modelde, karaciğer hepatik ven terminal dallarının etrafında yerleşmiş 1-2 mm'lik hekzagonal lobüllere bölünmüştür. Venler lobüllerin merkezinde uzanır ki bundan dolayı santral venler olarak adlandırılır, portal kanallar ise periferde yerleşimlidir. Her bir lobül, altı adet üçgen asinüse bölünür. Asinüsler hepatik arterin terminal dalı tarafından beslenirler. Asinüste portal alana yakınlığına göre hücreler zonlara ayrılır. Portal alana yakın periportal yerleşimli olan zon 1, santral ven çevresinde perisantral alan zon 3'tür. Zon 1'deki hücreler oksijen, besin ve toksini sinüziodal kanaldan ilk alan ve safra kanalı tıkanmasından sonra ilk morfolojik değişiklik gösterenlerdir. Aynı zamanda dolaşım bozulduğunda en son ölen ve ilk rejenere olan hücrelerdir. Zon 3 ise oksijenden en fakir alandır, bu sebeple hipoksiden kaynaklanan hasara karşı hassastır ve detoksifikasyonda rol oynamaktadır. Özellikle, belirli karaciğer hasarı türleri, tercihen belirli bölgelerdeki hepatositleri etkiler. Bu farklı hassasiyetler, hepatosit oksijenasyonundaki (en yüksek zon 1, en düşük zon 3'teki) ve periferden lobülün merkezine metabolik aktivitelerdeki farklılıklardan kaynaklanır (4,18).




**Şekil 3:** Karaciğerin hekzagonal lobüler modelini gösteren çizim – Gill ve Kakar'dan (4)

## 2.2. SİROZ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Siroz, karaciğerin normal yapısını tamamıyla bozan ilerleyici, yaygın hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozis ile karakterize kronik ciddi bir hastalıktır (19,20). Karaciğer fibrozisinin son aşaması olan siroz, tüm kronik karaciğer hastalıklarının yıllar süren yavaş ilerlemeden sonra ulaştığı ortak patolojik sonuçtur (21). Siroz tanısı, histopatolojik bir tanı olup altın standart halen karaciğer biyopsisidir. Klinik gerekçelerle sirozdan şüpheleniliyorsa, çoğu vakada klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların bir kombinasyonu ile de tanı güvenilir bir şekilde konulabilir ve biyopsi gerekmeyebilir. Ayrıca tanı almamış hastalarda varis kanaması, assit, spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve hepatik ensefalopati (HE) gibi yaşamı tehdit eden spesifik siroz komplikasyonları geliştiğinde doğrudan siroz teşhisi konulabilmektedir.

Sirozlu birçok hasta dekompansasyon gerçekleşene kadar asemptomatik olduğundan, genel popülasyonda sirozun gerçek prevalansını ve insidansını değerlendirmek zordur. 2017 yılında küresel çapta 1,32 milyondan fazla ölüme (440.000 kadın ve 883.000 erkek) neden olmuştur. 1990 yılındaki 899.000'den az olan toplam siroza bağlı ölüm sayısı ile kıyaslandığında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Bu ölümler 1990 yılında küresel çaptaki tüm ölümlerin %1,9'unu oluştururken, 2017'de %2,4'ünü teşkil etmiştir (1). Dünya çapında kronik karaciğer hastalığı veya siroz prevalansının 100.000 kişide 100 olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu ülke ve coğrafi bölgeye göre büyük farklılıklar göstermektedir (19). Siroz kadın popülasyonda, erkek popülasyona göre yaklaşık ½'lik bir orana sahiptir (1,22).

Sirozun etiyolojisi coğrafi olarak değişkenlik göstermektedir (23). Alkol, kronik hepatit C (KHC) ve NAYKH gelişmiş ülkelerde en yaygın nedenleri oluştururken, Asya ve Afrika'da kronik hepatit B (KHB) başlıca nedenidir (24,25). Son yıllarda NAYKH, genel popülasyonda %30'a varan prevalansı ile Amerika Birleşik Devletleri gibi batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir (26). Son yıllarda artan metabolik sendrom ve obezite insidansı nedeniyle NAYKH bazı ülkelerde sirozun önde gelen nedenlerinden biri haline geldi (27). NAYKH 'nin küresel prevalansının yaklaşık %24 olduğu tahmin edilmiştir (28). Karaciğer nakli bekleyen sirozlu hastalarda KHC önde gelen neden olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2035 yılına kadar,

NAYKH'na bağlı sirozu olan bireylerin sayısının KHB ve KHC ilişkili sirozu olanların sayısını aşacağı ve NAYKH sirozlu hastaların karaciğer nakli için önde gelen endikasyon haline geleceği tahmin edilmektedir (29).

Ülkemizde siroz prevelansı ile ilgili çalışmalar az sayıda ve yeterli değildir. Tek merkezli bir çalışmada, 2011 ve 2014 yılları arasında 135 hasta değerlendirilmiş olup, sirozun başlıca nedenleri %38,5 ile KHB ve % 24,4 ile kriptojenik siroz bulunmuştur (30). Türkiye, 2016 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre obezite prevalansı %32,1 ile Avrupa'nın en obez ülkesi olduğu için NAYKH yükü açısından riskli bir bölge olarak değerlendirilmektedir. Bazı çalışmalara göre Türkiye'de NAYKH prevalansı %48,3 ile %60,1 arasında olup dünya ortalamasından yüksek saptanmıştır (31). NAYKH, obezite, tip 2 diyabetes mellitus (DM), metabolik sendrom ve kardiyovasküler olaylarla yakından ilişkili olup, siroz, hepatoselüler karsinom (HCC) ve karaciğerle ilgili ölümlerin başlıca nedenlerinden birini oluşturmaktadır (32). Ülkemizde artan yüküyle birlikte, NAYKH'yi ve belirgin histolojik şiddetini araştıran iyi tasarlanmış çalışmalara da ihtiyaç vardır (31).

### 2.3. PATOGENEZ

Karaciğer fibrozisi, sinüzoidin birçok hücresini içeren ve karaciğerdeki hücre dışı matrisin bileşiminin ve yapısının bozulması ile karakterize edilen karmaşık bir süreçtir (33). Kronik karaciğer hastalığından siroza ilerlemenin nedenleri arasında inflamasyon, hepatik stellat hücrelerin (HS) aktivasyonunu takip eden fibrogenez, anjiyogenez ve vasküler oklüzyonun neden olduğu parankimal hücre yıkım süreci vardır (34). Karaciğer parankimal ve parankimal olmayan hücreler tarafından oluşmaktadır. Karaciğer dokusunun yaklaşık %80'ini oluşturan hepatositler, karaciğerde hemen hemen tüm biyokimyasal işlevlerin yapıldığı parankimal hücrelerdir (35). Parankimal olmayan hücreler ise sinüzoidal endotel hücreleri, Kupffer hücreleri, lenfositler, biliyer hücreler ve hepatik stellat hücreleridir (36).

Ito hücreleri veya perisinüzoidal hücreler olarak bilinen HS, hepatositler ve sinüzoidal endotel hücreleri arasındaki Disse boşluğunda bulunur (37). Disse'nin subendotelyal boşluğundaki hücre dışı matriks, esas olarak normal karaciğer dokusunda kolajen tip IV, lamininden oluşurken, fibrozis sırasında kademeli olarak kolajen tip I ve III ile değiştirilen proteoglikanlardan oluşur. Bu aşırı birikim hepatik

lobülün normal yapısını bozar (38). Normal sağlıklı karaciğerde HS hareketsizdir ve A vitamini depolarlar. HS aktivasyonu, fibrozisteki kritik olaydır, çünkü bu hücreler myelofibroblastlara dönüşerek karaciğerde hücre dışı matrisin birincil kaynağı haline gelir. Aktive olan HS'ler, A vitamini depolama özelliklerini kaybederler, çoğalırlar ve hücre dışı matris (kollajen tip I ve III, sülfatlanmış proteoglikanlar ve glikoproteinler) salgılarlar. Son yıllarda, HS aktivasyonunu ve karaciğer fibrogenezini kontrol etmek için birçok sitokin ve büyüme faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β), tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), HS dönüşümünü ve çoğalmasını organize eden en önemli faktörlerdir. Disse boşluğunda kollajen birikimi, sinüzoidal endotel hücrelerinin fenestralarının kaybına yol açar, böylece plazma ve hepatositler arasındaki alışverişi değiştirir ve HS'in büzülmesiyle daha da şiddetlenen, sinüzoidal çapta azalmaya neden olur (19). HS'deki erken değişikliklerde, parakrin etkiyle sinüzoidal epitel hücreler, Kupffer hücreleri, hepatositler gibi komşu hücrelerin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Sinüzoidal endotel hücrelerinin, hem fibronektin üretimini hem de TGF-β'nin latent formdan aktif olan profibrojenik forma dönüşümünü sağlayarak aktivasyona katıldığı düşünülmektedir (39).

Aktive Kupffer hücreleri tarafından sitokin ve kemokin üretimi, karaciğer hasarının patogenezinde rol oynamaktadır. Alkolün neden olduğu karaciğer hasarında, portal endotoksin konsantrasyonundaki artışın Kupffer hücrelerinin aktivasyonuna ve ardından TNF-α üretimine yol açtığı bildirilmiştir (40). Kupffer hücreleri, hem Ito hücre miyofibroblastik dönüşümünü indükleyen sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimi yoluyla hem de metalloproteinazların ve bunların inhibitörlerinin üretiminin düzenlenmesi yoluyla fibrozis sürecinde yer alır (41). Kupffer hücresinde üretilen TGF-β1'in, Ito hücre dönüşümünü yönlendirdiği ve bu hücrelerin kollajen ve proteoglikan üretimini indüklediği öne sürülmüştür (42). TGF-β1, çeşitli hayvan modellerinde fibrozisi harekete geçiren ana sitokin olarak kabul edilir (43). In vitro çalışmalar, ayrıca Kupffer hücrelerinin Ito hücreleri üzerinde bulunan PDGF reseptörlerinin ekspresyonunu indükleyebildiği ve böylece Ito hücre proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir (44).

## 2.4. SİROZ SINIFLANDIRMASI

### 2.4.1. Morfolojik Sınıflandırma

Makronodüler, mikronodüler ve mikst tip olarak üçe ayrılır. Mikronodüler siroz: çapı 3 mm'den küçük olan nodüllerden oluşur. Nedenleri arasında alkol, hemokromatozis, bilier obstrüksiyon ve hepatik venöz tıkanıklık yer alır. Makronodüler siroz ise 3 mm'den büyük nodüllerle karakterize olup, kronik viral hepatitler etiyolojide rol oynamaktadır. Mikronodüler siroz genellikle makronodüler siroza ilerler. Hastalık ilerlemesiyle oluşan morfolojik değişim, etiyolojiye spesifik olmaması, invaziv test gerekliliği ve düşük özgüllük gibi kısıtlılıkları nedeniyle bu tarihsel sınıflandırmanın sınırlı klinik faydası vardır (45).

### 2.4.2. Etiyolojik Sınıflandırma

Klinik açıdan en yararlı ve tercih edilen yaklaşımdır. Bu sınıflandırma klinik, biyokimyasal, genetik, histolojik ve epidemiyolojik verileri birleştirerek karaciğer hastalığının etiyolojisini belirlemeyi amaçlar. Gelişmiş ülkelerde sirozun en yaygın iki nedeni alkol kullanımı ve viral hepatittir. Obezite ve DM insidansının artmasıyla NAYKH'da da paralel bir artış gözlenmiştir; 2030 yılına kadar NAYKH'nın sirozun önde gelen nedenlerinden biri olacağı tahmin edilmektedir (45). Gelişmiş ülkelerde sirozun en yaygın nedenleri alkol kullanımı, HCV enfeksiyonu ve NAYKH iken, Afrika ve Asya'da ise HBV enfeksiyonudur. Primer ve sekonder biliyer siroz, otoimmun hepatit, primer sklerozan kolanjit, ilaç kaynaklı karaciğer hasarı, kardiyak siroz, granülomatöz hastalıklar, hemokromatozis, Wilson ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi kalıtsal hastalıklar dahil olmak üzere sirozun birçok nedeni vardır. Bununla birlikte, başvuru sırasında sirozlu hastaların önemli bir kısmının kolayca tanımlanabilir bir nedeni yoktur. Bu vakalar idiyopatik veya kriptojenik olarak adlandırılır ve bir dışlama teşhisidir.

### 2.4.3. Klinik Sınıflandırma

Dekompanse ve kompanse olarak sınıflandırılmıştır. Varis kanaması, assit, ensefalopati ve sarılık komplikasyonlarının varlığı dekompanse siroz, bu komplikasyonların olmaması ise kompanse siroz olarak tanımlanmaktadır (46).

## 2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Sirozun klinik belirtileri, sirozun evresine bağlı olarak, kronik karaciğer hastalığı belirtisi olmayan asemptomatik bir hastadan şiddetli kas kaybı, assit, konfüzyon ve sarılığı olan bir hastaya kadar geniş bir aralıkta değişmektedir. Sirozun doğal seyri, kompanse siroz olarak adlandırılan bir başlangıç evresi ve ardından portal hipertansiyon veya karaciğer fonksiyon bozukluğu (veya her ikisi) gibi komplikasyonların geliştiği dekompanse siroz olarak adlandırılan hızla ilerleyen bir evre ile karakterizedir (47). Kompanse fazda, karaciğer sentez fonksiyonu çoğunlukla normaldir ve portal basınç artmış olmasına rağmen, varis veya assit gelişimi için gereken eşik seviyesinin altındadır. Hastalık ilerledikçe portal basınç artar ve karaciğer fonksiyonu bozulur; bu da assit, gastrointestinal kanama, ensefalopati ve sarılık gelişimine neden olur. Klinik olarak saptanabilir bu komplikasyonlardan herhangi birinin gelişmesi, kompanse fazdan dekompanse faza geçişi işaret eder (48). Dekompanzasyona kadar geçen medyan süre veya kompanse sirozlu hastaların yarısının dekompanse olacağı süre yaklaşık 6 yıl olarak rapor edilmektedir (19).

Siroz semptomları genellikle erken evrelerde spesifik değildir ve yorgunluk, halsizlik, kilo değişikliği, iştahsızlık ve mide bulantısını içerir. Dekompanse sirozlu hastalar sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama belirtileri (hematemez, melena, hematokezya), abdominal distansiyon veya HE'ye bağlı konfüzyon ile başvurabilirler (49). Siroz tanılı hastalarda şiddetli kas krampları, ishal ve seksüel disfonksiyon da görülebilir.

Sirozlu hastalarda sarılık, spider anjiom, jinekomasti, assit, splenomegali, palmar eritem, çomak parmak ve flapping tremor dahil olmak üzere bir dizi fiziksel bulgu tanımlanmıştır. Jinekomasti sirozlu hastaların üçte ikisinde görülmektedir ve östrojen üretiminin artmasından kaynaklanmaktadır (50). Karın muayenesinde hepatomegali, splenomegali, assit ve kaput medusa saptanabilir.

Tablo 1'de çeşitli semptom ve bulgular, altta yatan patogenez mekanizmaları ile vurgulanmaktadır.

**Tablo 1:** Sirozun klinik özellikleri ve patogenezi – Mehta ve Fallon'dan (51).

| 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, asteriksis | Hepatoselüler disfonksiyon: Amonyağın üreye metabolize edilememesi |

Birçok rutin kan tarama testi karaciğer biyokimyasal ve fonksiyon testlerini de içerdiğinden asemptomatik hastalarda bu testlerin bozukluğu sıklıkla tespit edilebilir (52). Bu laboratuar anormallikleri bir hastanın siroz olduğunun ilk göstergesi olabilir. Siroz tanısında kullanılan laboratuvar testleri arasında enzim testleri (ALT, AST,

alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT)), bilirubin ve sentez fonksiyon testleri (albümin ve protrombin zamanı (PT)) bulunur. ALT, AST, ALP ve bilirubin karaciğer hasarının biyokimyasal belirteçleridir (53). Albümin, bilirubin ve PT hepatosellüler fonksiyonun belirteçleridir.

Karaciğer enzimleri ALT ve AST aktif hepatosit nekrozunun iyi belirteçleridir; sirozda genellikle orta derecede yükselirler. Ancak aminotransferazların normal olması siroz tanısını ekarte ettirmez. Alkolik karaciğer hastalığı dışındaki çoğu kronik karaciğer hastalığında AST/ALT oranı <1'dir. Bununla birlikte, kronik hepatit siroza ilerledikçe, AST'nin ALT'ye oranı tersine dönebilir (54). ALP sirozda üç kattan daha az yükselir. Primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında daha yüksek seviyeler görülebilir (55). GGT seviyeleri, karaciğer hastalığında ALP ile oldukça iyi koreledir ancak spesifik değildir (56). İzole GGT yüksekliği ya da diğer enzimlerle birlikte orantısız GGT yüksekliği alkolik karaciğer hastalığının göstergesi olabilir (57).

Hepatoselüler fonksiyon bozukluğu protein sentezinde bozulmaya (hipoalbüminemi), hiperbilirubinemiye, düşük kan üre nitrojeni seviyelerine ve yüksek serum amonyak seviyelerine yol açar (51). Albumin sadece karaciğerde üretilir. Siroz ilerledikçe karaciğer sentez fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte albumin seviyesi düşer. Bu nedenle siroz şiddetini belirlemede kullanılan albümin prognostik değere sahiptir (58). Portal hipertansiyon sonucunda oluşan hipersplenizme bağlı olarak trombositopeni, anemi ve lökopeni görülebilir (51). Hiponatremi, assitli hastalarda yaygındır ve serbest su atamama ile ilişkilidir. Öncelikli olarak yüksek seviyelerde anti-diüretik hormon salgılanmasından kaynaklanır (59). Pıhtılaşma sürecinde yer alan proteinlerin çoğu karaciğerde üretilir. Sirotik karaciğerin pıhtılaşma faktörlerini sentezleme yeteneği azaldıkça PT uzar (60).

### 2.6. GÖRÜNTÜLEME

Siroz nedeniyle tetkik edilen hastalarda abdominal görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır. Utrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemleri tanıyı destekleyen bulgular için kullanılabilir. Siroz tanısını destekleyen bulgular; sol hepatik lobun ve kaudat lobun

görece büyümesi, sağ hepatik lobun atrofisi, yüzey nodülaritesi, portal hipertansiyona sekonder bulgular (splenomegali, assit ve intra-abdominal varisler gibi).

### 2.6.1. Ultrasonografi

Abdominal USG tipik olarak ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, kontrast madde ihtiyacı olmaması, radyasyon içermemesi avantajları arasındadır. Karaciğer boyutu ve şekli hakkında bilgi sağlar ve nodülariteyi gösterebilir.

İlerlemiş sirozu olan hastalarda, USG portal hipertansiyon sekellerinin (splenomegali ve assit vb) değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Gri tonlamalı görüntülerde, portal hipertansiyonu düşündüren özellikler, portal venin 13 mm'den fazla, splenik venin 10 mm'den fazla ve süperior mezenterik venin 12 mm'den fazla genişlemesini içerir. Renkli Doppler ile portal ven açıklığını ve akış yönünü daha fazla karakterize etmek mümkündür. Portal akım hepatofugal olduğunda, karaciğer son dönem hastalığa ilerlemiştir ve şant yerleştirilmesi veya karaciğer nakli gerekebilir. (61).

### 2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

Siroz tanısında ve takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Sirozlu hastalarda multifazik BT yapmak için birincil endikasyonlar, hastalık progresyonunun değerlendirilmesi, HCC için sürveyans ve bilinen lezyonların takibidir (61). USG'ye benzer morfolojik bilgiler vermekle birlikte kontrast madde ve radyasyon içermesi öncelikli tercih edilmemesinin nedenlerindendir.

### 2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Sirozu isabetli bir şekilde tespit edebilmesi (62) ve şiddeti ile korelasyonu bulunduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur (63). Ancak pahalı olması, hastaların çekim sürecine toleransının zayıf olması ve sağladığı verinin diğer yöntemlerle de elde edilebilmesi kullanımını kısıtlamaktadır.

### 2.6.4. Elastografi

Elastografinin arkasındaki ana fikir, analiz edilen dokunun esnekliğinin o organın sağlığı hakkında bilgi sunabilmesidir. Karaciğer dokusunun sertliği, kronik karaciğer hastalıklarının ortak sonucu olan fibrozisi destekleyen bir bulgu sunmaktadır. Transient elastografi yöntemi (Fibroscan/Echosens) özel bir transduser tarafından üretilen mekanik bir dalga kullanırken, akustik radyasyon kuvvet dalgası görüntüleme yöntemi (ARFI, Siemens) ve shear wave elastografi yöntemi (SWE, Supersonic Imaging) ise ses dalgalarını kullanmaktadır (64).

### 2.6.5. Radyonüklid Çalışmalar

Siroz hastalığının takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı bilgiler sunabilir (65). 99mTc sülfür kolloidi normalde retiküloendotelyal sistem tarafından alınmaktadır, sirozlu hastalarda karaciğer tarafından alınımında heterojenite ve dalak ile kemik iliği tarafından alınımında artış lehine bulgular görülebilir. Bu görüntüleme yöntemi klinik pratikte nadiren tercih edilmektedir.

### 2.6.6. Sirozda Görüntüleme Algoritması

Görüntüleme yoluyla sirozu değerlendirmek ve HCC taraması yapmak için en uygun yöntemin hangisi olduğu karmaşık ve tartışmalı bir konudur. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği, her 6 ila 12 ayda bir sonografik tarama yapılmasını önerir, ancak USG'nin duyarlılığı düşüktür ve HCC'yi artık tedavi edilemez olduğu ileri aşamalara kadar tespit etmede başarısız olabilir (66). Bu nedenle, birçok merkez, ilk tarama için BT'yi kullanırken, kontrastlı MRG'yi bilinen lezyonların daha ileri karakterizasyonu için saklar. MRG'deki üstünlüklerinin yanında maliyetli olması ve teknik olarak çekimlerin uzun sürmesi, çoğu merkezde bir tarama yöntemi olarak kullanılmasını engellemektedir. Buna rağmen, bazı akademik merkezler, faydaları nedeniyle öncelikle MRG'yi tarama amacıyla kullanmaktadır (61).

## 2.7. SİROZ KOMPLİKASYONLARI

Siroz komplikasyonları ve mortalitesinin çoğunlukla altında yatan neden portal hipertansiyondur (67). Sirozun başlıca majör komplikasyonları varis kanaması, assit,

SBP, ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom ve HCC'dir. Bu komplikasyonlar geliştiğinde hastalar dekompanse olarak kabul edilir. Sirozlu bir hastada birçok faktör dekompanzasyona zemin hazırlayabilir. Dekompanzasyon için risk faktörleri arasında kanama, enfeksiyon, alkol alımı, ilaçlar, dehidrasyon ve kabızlık yer alır (68). Ek olarak, obezitesi olan hastalar dekompanzasyon için yüksek risk altındadır (69).

Varis kanaması sirozlu hastalarda başlıca ölüm nedenlerinden biri olan gastrointestinal bir acil durumdur. Hastalar tipik olarak hematemez ve melena ile başvururlar. Endoskopik varis bant ligasyonu ile tedavi edilir. Diğer tedaviler arasında endoskopik skleroterapi ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yer alır (70). Varis kanaması yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir (71).

Assitin en yaygın nedeni sirozdur. Assit varlığını doğrulamak için ilk, en uygun, en az maliyetli ve non-invazif yöntem abdominal ultrasonografidir. Tanısal parasentez, koagülopatisi olanlarda dahi, yeni başlayan assitli her hastada uygulanması gereken güvenli bir işlemdir. Assitlerin ayırıcı tanısında serum assit albümin gradiyenti ve assit protein seviyeleri yararlıdır. Portal hipertansiyona bağlı assitte serum-assit albümin gradiyenti 1,1'in üstündedir (72).

Spontan bakteriyel peritonit, perfore bir iç organ gibi intraabdominal ikincil bir kaynak için kanıt olmaksızın önceden var olan assit sıvısının bir enfeksiyonudur. SBP'nin klinik belirtileri ateş, karın ağrısı, karında hassasiyet ve değişen mental durumdur. Bazı hastalar asemptomatiktir ve sadece hafif laboratuvar anormallikleri ile kendini gösterir. Tanı pozitif assit sıvısı bakteri kültürü ve/veya yüksek asit sıvısı polimorfonükleer lökosit sayısı (≥250 hücre/mm3) ile konur. SBP'yi erken teşhis etmek önemlidir, çünkü geç kalınırsa şok ve multiorgan yetmezliği gelişebilir (73). Başka bir çalışma, SBP'li hastalarda gecikmiş parasentezin ölüm riskini 2,7 kat artırdığını göstermiştir; parasentezdeki her bir saatlik gecikme, hastane içi mortalitede yüzde 3,3'lük bir artışla ilişkili bulunmuştur (74).

Hepatik ensefalopati, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya portosistemik şantı olan hastalarda görülen, potansiyel olarak geri döndürülebilir nöropsikiyatrik anormallikler olarak tanımlanır (75). Günlük uyku düzenindeki bozukluk ve hipersomni, tipik olarak açık nörolojik belirtilerden önce gelen yaygın bir erken özelliktir. HE ilerledikçe, hastalarda duygudurum değişiklikleri (öfori veya

depresyon), oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranış, uyuklama, kafa karışıklığı ve bilinç kaybı gelişebilir. Daha az sıklıkla, hastalarda refleks kaybı, geçici deserebral duruş ve koma gelişir. HE'de herhangi bir predispozan duruma (örneğin enfeksiyon, kabızlık veya gastrointestinal kanama) yönelik tedaviler (laktuloz veya rifaksimin gibi) uygulanır (76).

Hepatorenal sendrom, son dönem karaciğer hastalığı ve şiddetli portal hipertansiyona bağlı hemodinamik anormalliklerden kaynaklanan fonksiyonel bir böbrek hasarıdır ve spesifik tedaviye rağmen yüksek mortalite ile ilişkilidir. Yeni bir hastalık olmaktan başka, genellikle, giderek artan şiddetli karaciğer hasarının neden olduğu renal perfüzyondaki azalmanın son aşamasını temsil eder. Hepatorenal sendrom tanısı böbrek bozukluğu yapan diğer nedenler dışlanarak konulur (77). Medikal tedavinin amacı akut böbrek hasarının tersine çevrilmesidir. Tedavide terlipressin, norepinefrin ve okreotid kullanılmaktadır (78).

Sirozlu hastalarda HCC gelişme riski belirgin şekilde artar. Bu kuralın istisnası siroz yokluğunda HCC geliştirebilen KHB olan hastalardır. HBV, HCV, non-alkolik steatohepatitis (NASH) ve hemokromatoz kaynaklı sirozu olan hastalar en yüksek risk altındayken, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığından kaynaklanan sirozu olanlar HCC açısından daha düşük riske sahip görünmektedir. Karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi nedeniyle, HCC'li hastalar, seyrinin başlarında sıklıkla asemptomatiktir ve tanı sıklıkla gecikir. Daha önce kompanse sirozu olan bir hastada hızlı dekompanzasyon gelişmesi, HCC gelişimine dair klinik şüphe uyandırmalıdır. HCC tanısı, serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyindeki belirgin yüksekliği veya radyolojik yöntemler ile konulabilir. Sirozlu bir hastada serum AFP seviyesi yükselirse, hasta HCC açısından tetkik edilmelidir. Akut veya kronik hepatitli hastalarda, gonadal tümörlerde ve gebelikte de görülebileceğinden, yükselmiş AFP, HCC'ye özgü değildir (79).

## 2.8. PROGNOZ

Sirozun prognozu etiyoloji, şiddet, komplikasyonların varlığı, eşlik eden hastalıklar ve altta yatan hastalığın tedavisi gibi birçok faktörden etkilendiğinden oldukça değişkendir (19). Yakın zamana kadar sirozun irreversibl olduğu düşünülse de, daha yeni çalışmalar karaciğer fibrozisinin dinamik bir süreç ve erken dönemde geri dönüşümlü olabildiğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda, biyopsi ile kanıtlanmış

fibrozis iyileşme oranlarının KHB ve KHC'li hastalarda antiviral tedaviden sonra %88 ve NAYKH tanılı hastalarda bariatrik cerrahi sonrası %85'e kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (80,81). Ayrıca kompanse ve dekompanse sirozdaki yaşam beklentilerinin çarpıcı biçimde farklı olduğu bilinmektedir. Yıllık dekompanzasyon oranları KHC için %4 ve KHB için %10 ve yıllık HCC insidansı %2-7'dir. Kompanse sirozlu hastaların medyan sağkalımı 12 yıldır (82). Tüm kronik karaciğer hastalıklarında dekompanzasyon oluştuğunda, transplantasyonsuz mortalite 5 yılda %85 kadardır.

Siroz da dahil olmak üzere birçok kronik hastalıkta, prognozu ve sonuçları tahmin etmek için güvenilir araçlar geliştirmek doktorlar için zorlu bir konu olmuştur. Klinik ve laboratuvar bilgilerine dayalı olarak sirozlu hastaların prognozunu tahmin etmeye yönelik skorlama sistemleri için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Temel amaç, her birinin hastalığın ilerlemesine ağırlık verdiği varsayılan bireysel değişkenlerin bir alt kümesinin toplamından elde edilen tek bir puan oluşturmaktır (83). Child-Pugh ve MELD skorları sirozda prognozun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan iki modeldir.

### 2.8.1. Child-Pugh Sınıflandırması

Child sınıflandırması ilk olarak 1964'te Child ve Turcotte tarafından varis kanaması nedeniyle portosistemik şant cerrahisi uygulanan hastalarda operatif riski tahmin etmek için kullanılmıştır. Child-Turcotte skorlaması olarak da isimlendirilen bu ilk versiyon assit, HE, beslenme durumu, total bilirubin ve albümini içeriyordu. Pugh ve arkadaşları, yaklaşık 10 yıl sonra PT veya uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ekleyip, beslenme durumunu kaldırarak Child-Pugh sınıflandırmasını modifiye etmiştir (84). 5 ile 15 arasında puanlanmaktadır. 5 veya 6 puan alan hastalarda Child-Pugh sınıf A (iyi kompanse siroz), 7 ila 9 arasında puan alanlar Child-Pugh sınıf B (önemli fonksiyonel bozulma) ve puanları 10-15 arasında olanlar Child-Pugh sınıf C sirozu (dekompanse siroz) olarak sınıflandırılır (Tablo 2).

**Tablo 2:** Child-Pugh sınıflandırması

| **Puanlar** | **1** | **2** | **3** |
|---|---|---|---|
| Ensefalopati | Yok | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| Assit | Yok | Hafif | Dirençli |
| Bilirubin | <2mg/dL | 2-3mg/dL | >3mg/dL |
| Albümin | >3,5g/dL | 2,8-3,5g/dL | <2,8g/dL |
| INR | <1,7 | 1,7-2,2 | >2,2 |

Abdominal cerrahi geçirmiş 92 siroz hastasının incelendiği bir derlemede, Child-Pugh sınıf A sirozu olan hastalarda ölüm oranı yüzde 10, Child-Pugh sınıf B sirozu olan hastalar için yüzde 30 ve Child-Pugh sınıf C olan hastalar için yüzde 82 idi (85). Child-Pugh sınıflandırması, ameliyat geçirmeyen hastalarda sağkalım ile de ilişkilidir; Child-Pugh sınıf A, B ve C sirozu olan hastalar için bir yıllık sağkalım oranları sırasıyla yaklaşık yüzde 100, 80 ve 45'tir (86,87).

### 2.8.2. Model For End-Stage Liver Disease

Orijinal MELD skoru, üç aylık sağkalımı tahmin etmek için bir hastanın serum bilirubin, serum kreatinin ve PT için INR laboratuvar değerlerini kullanan, prospektif olarak geliştirilmiş ve onaylanmış bir kronik karaciğer hastalığı şiddeti skorlama sistemidir.

**Orijinal MELD Skoru =** 9,57 * $\log_e$ (Serum Kre) + 3,78 * $\log_e$ (Serum Bilirubin) + 11,2 * $\log_e$ (INR) + 6,43 (eğer hemodiyaliz uygulanıyorsa, kreatinin değeri otomatik olarak 4,0'a ayarlanır. Herhangi bir değer <1 ise, MELD bu değeri 1'e eşit olarak kabul eder.)

Daha önceki dönemde, TIPS yerleştirilmesini takiben üç aylık mortaliteyi tahmin etmek üzere geliştirilmiş (88) bir skorlama sistemidir. 2001'de Kamath ve ark. (89) tarafından genellenebilirliği üzerine bir çalışma yayınlanmış olup, 2002'den itibaren United Network for Organ Sharing (UNOS) tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli bekleyen hastalara öncelik vermek için kullanılmaya başlanmıştır (90). Sirozlu hastalarda artan MELD skoru, artan karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddeti ve artan üç aylık mortalite riski ile ilişkilidir (91). 2003 yılında

Wiesner ve arkadaşları tarafından karaciğer transplantı için bekleyen 3.437 hastada prospektif olarak validasyonu sağlanmıştır (92). Ocak 2016'da MELD skoru, hesaplanmasında bir faktör olarak serum sodyumunu içerecek şekilde güncellenmiştir (MELD-Na). Bu durum hiponatreminin siroz hastalarında sıklıkla görülen bir problem olması ve hiponatremi derinliğinin siroz şiddeti ile ilişkili olmasıdır (93). MELD-Na skorunun bir sınırlaması, serum sodyum seviyelerinin diüretik kullanımı ve intravenöz sıvı uygulaması gibi değişikliklere karşı savunmasız olabilmesidir. Sağkalımın bozulmasına neden olabilen, ancak MELD skorlama sisteminde doğrudan hesaba katılmayan kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili bazı durumlar vardır (94). Bu koşullardan bazıları karaciğer nakli topluluğu tarafından "standart MELD istisnaları" olarak belirlenmiştir: HCC, hepatopulmoner sendrom, kolanjiokarsinom, ailesel amiloid polinöropati, kistik fibroz veya portopulmoner hipertansiyon (95). MELD skorlama sistemi, donör karaciğer tahsis sürecindeki uygulamasının ötesinde, karaciğer hastalığı olan hastalar için diğer klinik ortamlarda da prognostik değere sahiptir (96–99).

## 2.9. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde ve yönetiminde kullanılan birçok tanı aracından biridir. Karaciğer hastalığının kavram ve sınıflandırmalarının kökleri morfolojiye dayandığı için biyopsi önemli bir rol oynamaya devam etmektedir (100). Karaciğer biyopsisi ve histopatolojik incelemesi, hepatik fibrozis değerlendirilmesi ve derecelendirilmesinde altın standart konumundadır (101). İlk perkütan karaciğer biyopsisi 1883 yılında Almanya'da Paul Ehrlich tarafından yapılmıştır (102). Karaciğer biyopsisinin kanıta dayalı tıp temeli, özellikle 1958'de Menghini tarafından ilk peruktan iğne biyopsi tekniğinin tanıtılmasından (103) bu yana geçen sürede, patoloji literatüründe rapor edilen önemli gözlemlerin büyük bir kısmına dayanmaktadır. Bu nedenle karaciğer biyopsi bulgularının kapsamlı ve bilinçli bir şekilde yorumlanması, hasta bakımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Klinik pratikte karaciğer biyopsisinin kullanıldığı durumlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3:** Karaciğer biyopsisinin kullanıldığı durumlar – Lefkowitch'ten (100).

- Anormal karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi
- Etiyolojisi bilinmeyen kaşıntının araştırması
- Neoplazmların teşhisi
- Assit ve portal hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Kronik hepatitin derecelendirilmesi ve evrelendirilmesi
- Steatozis ve olası komplikasyonlarının dokümantasyonu
- Karaciğer, böbrek ve kemik iliği nakli sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi
- Kombine organ (örn. kalp-karaciğer) nakli gerektirebilecek aday için fibrozis/siroz evresinin belirlenmesi
- Etiyolojisi belirsiz sarılığın araştırılması
- Tedavinin etkilerinin belirlenmesi

Patologlar tarafından karaciğer histolojisinin değerlendirmesini standart hale getirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (104). Ishak, METAVIR, Scheuer ve Batts-Ludwig skorlama yöntemleri bunlardan bazılarıdır. METAVIR ve Ishak skorları en yaygın olarak kullanılanlardır (11). METAVIR sisteminde, fibrozisin 5 puanlık bir ölçekte puanlaması yapılır, F0 fibrozis olmamasına ve F4 siroza eşittir. F2 veya daha yüksek skoru olan hastalar, "anlamlı fibrozis" ve F3 veya daha yüksek skoru olan hastalar ilerlemiş fibrozis olarak kabul edilir. Ishak sisteminde, 7 puanlık bir ölçek kullanır; "0" fibrozis yok, "5" eksik siroz ve "6" ise kesin siroz olarak ifade edilir. METAVIR ve Ishak skorlama sistemleri arasındaki ilişki ise Tablo 4'te karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir (104).

**Tablo 4:** METAVIR ve Ishak skorlama sistemleri arasındaki ilişki

| METAVIR sistemi | Ishak sistemi |
|---|---|
| F0 | 0 |
| F1 | 1 veya 2 |
| F2 | 3 |
| F3 | 4 veya 5 |
| F4 | 6 |

## 2.10. NON-İNVAZİF FİBROZİS TESTLERİ

Çeşitli serum belirteçlerinin karaciğer fibrozisinin varlığı veya yokluğu ile iyi korele oldukları gösterilmiştir. Bu serum belirteçleri indirekt ve direkt olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Direkt serum biyobelirteçleri ekstraselüler matris turnoverini yansıtırken, dolaylı belirteçler hepatik ekstraselüler matris metabolizmasından ziyade hepatik fonksiyondaki değişiklikleri yansıtır (105).

Hepatik fibrozis, ekstraselüler matris birikim ve bozunum döngüsü ile ilişkili dinamik bir süreçtir. Ekstraselüler matris turnoverini yansıtan biyobelirteçler, karaciğer fibrogenezisindeki dinamik değişiklikleri değerlendirmek için kullanılabilir, bunun yanında hem fibrozisi evrelemek hem de progresyon veya regresyonu izlemek için de kullanılabilir. Bu belirteçler birçok glikoproteinleri, kollajen aile üyelerini, kollajenazlar ile inhibitörlerini ve fibrojenik süreçteki bazı sitokinleri içerir. Bunlardan bazıları tek tek, bazıları ise kombine panel şeklinde çalışılmaktadır (106).

Genel olarak, çeşitli non-invazif fibrozis testleri, anlamlı fibrozisi (F2'den F4'e) olan hastaları, anlamlı fibrozisi olmayanlardan (F0 ve F1) ayırt etme konusunda iyi bir yeteneğe sahip olduklarını göstermektedir. Bu testlerin bir dezavantajı, fibrozisin farklı aşamalarını güvenilir bir şekilde ayırt edememeleri ve belirsiz sonuçların yaygın olmasıdır (107). Anlamlı fibrozisin saptanmasına ek olarak, paneller zaman içinde fibrozisteki değişiklikleri de izleyebilir. Hepatik fibrogenez dinamik bir süreç olduğundan, zaman içinde bu izleme, belirli bir zaman noktasında hastalığın evresini değerlendirmekten daha önemli olabilir.

### 2.10.1. AST/ALT Oranı

Aspartat aminotransferaz / alanin aminotransferaz oranı normal kişilerde yaklaşık olarak 0,8'dir. Bazı araştırmalar, >1'lik bir oranın siroz varlığına işaret ettiğini öne sürmüştür (108). Bununla birlikte, çalışma bulgularında farklılıklar mevcut olup bu oranın siroz teşhisi için klinik faydası belirsizliğini korumaktadır (109,110). AST/ALT oranı, HCV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı olanlarda da hem histolojik evre hem de klinik değerlendirme ile ilişkili bulunmuş olup, ilerleyici karaciğer fonksiyon bozukluğu bu orandaki artışla yansıtılabilir (111).

### 2.10.2. APRI İndeksi

AST düzeyine ve trombosit sayısına dayanır ve AST yüksekliği ve $mm^3$ başına trombosit sayısının 1000'e bölünmesiyle hesaplanır.

**APRI =** ((AST [IU/L] ÷ AST normalin üst limiti [IU/L]) x 100) ÷ PLT [$10^9$/L]

Kronik hepatit C enfeksiyonu hastalarında fibrozis ve sirozun tahmin edilmesinde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (112–114). Lin ve ark.'nın yaptığı 40 çalışmayı içeren bir meta-analizde (115), APRI'nin HCV ile enfekte hastalarda fibrozisin tahmini için orta düzeyde tanısal faydası olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca APRI, diğer bazı non-invazif yöntemlere göre daha az tanısal doğruluk göstermekle birlikte sınırlı sağlık hizmeti kaynaklarına sahip bölgelerde HCV ile ilişkili fibrozisi tanımlamak için KHC hastalarında hala ilk tercih durumundadır. Bu meta analize göre; anlamlı fibrozis için 0,7 olan APRI eşik değeri %77 duyarlılık ve %72 özgüllüğe; şiddetli fibrozis için 1,0 olan APRI eşik değeri %61 duyarlılık ve %64 özgüllüğe; siroz için 1,0 olan eşik değeri %76 duyarlılık ve %72 özgüllüğe sahip bulunmuştur (115).

### 2.10.3. Fibrozis İndeksi

Kronik Hepatit C hastalarında histolojik fibrozis evresini yansıtmak için platelet ve albüminden oluşan bir test türetilmiştir.

**Fİ =** 8 - 0,01 x PLT [$10^3$/µl] – Albümin [g/dL]

Fibrozis indeksi, histolojik fibrozis evrelemesi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Fibrozis evresi F0 ve F1'i öngörmek için kesme değeri <2,10 alındığında

doğrulama kohortunda testin sensitivitesi %68,5 ve pozitif prediktif değeri %63,6 bulunmuştur. F4 fibrozis evresini tahmin için ≥3,30 kesme değerinde doğrulama kohortunda ise sensitivite %70,8 ve pozitif prediktif değer %81'dir (116). Bota ve arkadaşlarının 212 KHC hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise, sirozu tahmin etmek için Fİ'in sensitivitesi %13,3, spesifitesi %99,4, pozitif prediktif değer %50, negatif prediktif değer %84,1 ve doğruluğu %85,8 idi (117).

### 2.10.4. FIB-4 İndeksi

FIB-4 İndeksi, biyokimyasal değerleri (trombosit sayısı, ALT ve AST) ve yaşı birleştirir.

**FIB-4 =** (Yaş x AST [IU/L]) / (PLT [$10^9$/L] x √ (ALT [IU/L]))

Kronik HCV'li hastaları içeren en az iki çalışmada ileri fibrozis için iyi bir tahmin doğruluğu vardır (118,119). Başka bir çalışmada, NAYKH'lı hastalarda ileri fibrozisi öngörmede diğer serolojik belirteçlerden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (120). NAYKH olan hastalarda sonuçların tahmin edilmesinde de yardımcı olduğu görülmektedir. NAYKH'lı 320 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir seride, karaciğerle ilgili olumsuz sonuçları tahmin etmek için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,81, ölüm ve karaciğer naklini tahmin etmek için ise 0,67 idi (121). Sterling ve ark.'nın geliştirdiği bir model olan FIB-4 indeksin AUROC'si, Ishak evre 0-3 ve 4-6 arasındaki farklılaşma için 0,765 olarak bulunmuştur (118). Doğrulama setinde <1,45 eşik değerinde, ileri derecede fibrozisi (evre 4-6) dışlamak için negatif prediktif değer, %70'lik bir duyarlılıkla %90'dı. >3,25'lik bir eşik değeri, %65'lik bir pozitif prediktif değere ve %97'lik bir özgüllüğe sahip olup bu eşik değerler kullanılarak, FIB-4 değerleri 1,45-3,25 dışında olan 198 hastanın %87'si doğru şekilde sınıflandırılabilir ve doğrulama grubunun %71'inde karaciğer biyopsisinden kaçınılabilir (118).

### 2.10.5. Forns İndeksi

Önemli derecede fibrozisi olan hastaları, belirgin fibrozisi olmayanlardan ayırmayı amaçlayan bir model ve bir puan sistemi geliştirmek hedefiyle ortaya konulmuştur ve bu modelin KHC hastalarının önemli bir bölümünde karaciğer biyopsisinin gereksiz olduğunu gösterebilme özelliği olabileceği belirtilmektedir

(122). 476 hastalık KHC kohortu olan bu çalışmada, anlamlı derecede fibrozisin gösterilmesinde <4,2'lik bir cut off değeri ile %96 negatif kestirim değerine sahip olduğu ortaya konmuştur.

**Forns =** 7,811 – 3,131 ln (PLT[$10^9$/L]) + 0,781 ln (GGT [IU/L]) + 3,467 ln (yaş) – 0,014 (kolesterol [mg/dL])

Büyük özofagus varislerinde Forns indeksinin anlamlı olarak artması, siroz hastalarında özofagus varislerinin tahmininde iyi bir non-invazif yöntem olabileceğini düşündürmekt
edir (123). Modelde serum kolesterol değeri baz alındığından ve farklı HCV genotiplerinde kolesterol değerleri farklı olabileceği, ayrıca trombosit sayımının farklı laboratuvarlar arasındaki standardizasyonu ile ilgili zorluklar bulunmasının indeksin negatif yönleri olduğu rapor edilmiştir (124).

### 2.10.6. King's Skoru

Kronik hepatit C enfeksiyon tanılı hastalarda sirozu tahmin etmek için kolay uygulanabilir basit bir indekstir.

**King's Skoru =** Yaş x AST [IU/L] x INR ÷ PLT [$10^9$/L]

Yapılan bir çalışmada, 923 KHC hastasını içeren bir kohortta, hastaların %34'ünde ≥16,7'lik bir King's skoru (Odd's oranı 36,2, %95 güven aralığı, 22,0-59,6; p<0,0001), %86 duyarlılık, %80 özgüllük ve %96'lık yüksek bir negatif prediktif değer ile sirozu tahmin etmiştir; puanı 16,7'nin altında olan hastalar siroz açısından düşük risklidir (125).

### 2.10.7. Lok İndeksi

İyi karakterize edilmiş 1141 KHC tanılı hastayı içeren, sirozun histolojik varlığını güvenilir bir şekilde tahmin edebilen klinik modeller geliştirmeyi hedefleyen çalışmalarında Lok ve ark. (126) trombosit sayısı, AST/ALT oranı ve INR değerini içeren sonuç modelinde karar kılmıştır.

**Lok =** - 5,56 - 0,0089 x PLT [$10^9$/L] + 1,26 x (AST [IU/L] ÷ ALT [IU/L]) + 5,27 x INR

Lok ve ark. sirozu dışlamak için <0,2'lik bir cut off değeri kullanarak, sirozlu hastaların yalnızca %7,8'ini yanlış sınıflandırıldığı ve sirozu teşhis etmek için >0,5'lik bir cut off değeri ile sirozu olmayan hastaların %14,8'inin yanlışlıkla siroz olarak sınıflandırılacağı sonucuna varmışlardır. Ayrıca teorik olarak, bu modelin pratikte uygulanması maliyet tasarrufu sağlayabilir ve hepatoselüler karsinom ve varisler için sürveyans ve antiviral tedavi sırasında daha yakından izleme gerektiren KHC hastalarının belirlenmesine yardımcı olabilir (126).

### 2.10.8. Yaş/Platelet İndeksi

Poynard ve Bedossa 1997 yılında KHC'li hastalarda histolojik lezyonlarla ilişkili klinik ve biyolojik faktörleri belirlemeyi ve basit bir tanı indeksi oluşturmayı hedefledi (127). Bu çalışmada serum trombosit konsantrasyonu ve yaş, fibrozis ve/veya histolojik aktivitenin varlığı ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili iki ana faktör olarak ortaya konmuştur.

**Yaş/Platelet İndeksi = Yaş + Platelet (Yaş:** <30 = 0; 30-39 = 1; 40-49 = 2; 50-59 = 3; 60-69 = 4; ≥70 = 5, **Platelet [$10^9$/L]:** ≥225 = 0; 200-224 = 1; 175-199 = 2; 150-174 = 3; 125-149 = 4; <125 = 5**)**

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ETİK KURUL

Tez çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 23/12/2021 tarih ve 2021.12.329 sayılı onayı alınarak, retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

## 3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya 2017-2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları Kliniği servislerine yatırılarak takip edilen siroz tanılı hastalar dahil edildi. Siroz tanısının teyidi için hasta dosyalarında kaydedilmiş şikayetler, klinik bulgular, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik bulgular incelendi. Siroz teşhisi klinik ve laboratuar özelliklere dayalı olarak yapıldı; (çomak parmak, palmar eritem, kaput medusa, jinekomasti, splenomegali, ve assit), laboratuar bulguları (yüksek INR, yüksek total bilirubin seviyesi ve düşük albümin ile trombosit seviyesi) ve USG bulguları (ekojenitesi artmış, küçülmüş ve yapısı bozulmuş nodüler karaciğer, splenomegali ve assit). Hastaların yatış öncesinde, acil servise başvurdukları gün çalışılan ilk kan tetkikleri değerlendirmeye alındı. Tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, bilirubin, kreatinin, albumin, kolesterol, INR değerleri non-invazif skorlama ve indeks hesaplamaları için kaydedildi. Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik özelliklerinin yanında eşlik eden hastalıkları ve siroz etiyolojk faktörleri not edildi. Elde edilen verilerden her bir hasta için Child-Pugh evrelemesi, MELD skoru, Forns indeksi, King's skoru, APRI indeksi, FIB-4 indeksi, Lok indeksi, Fİ, AAR skoru, yaş/platelet indeksi formülasyon uygulamaları ile hesaplandı. HE bulgusu olan hastaların evreleri kaydedildi.

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre saptanan 213 hastanın (77 kadın, 136 erkek) verileri kaydedildi.

### 3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Siroz tanılı hastalar

- Non-invazif karaciğer fibrozis indeksleri ve siroz evreleme için gerekli laboratuvar testleri hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan hastalar

### 3.2.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Hepatoselüler karsinom dışındaki solid organ malignitesi olan hastalar
- Hematolojik maligniteler
- Hepatorenal sendrom olan hastalar
- Akut böbrek yetmezliği olan hastalar
- Akut kolesistit tanılı hastalar
- Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar
- Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar
- Kontrolsüz diyabet hastaları
- İmmunsüprese olan hastalar
- Protein kaybettiren enteropati tanısı olan hastalar
- Eş zamanlı varfarin kullanan hastalar

## 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan numerik değişkenler iki grup arasında bağımsız gruplarda t testi, üç grup arasında One Way ANOVA testi ile, normal dağılmayan numerik değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç grup arasında Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Non-invazif fibrozis indekslerinin tanısal performansı "ROC analizleri" ile belirlendi. ROC analizleri eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralığı (%95 GA) şeklinde ifade edildi. Sensitivite ve spesifite analizlerinde ki-kare tablosu ve "MedCalc" (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belçika) programı kullanıldı. Tanısal performansın hesaplanmasına sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) dahil edildi.

Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p<0.05$'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 213 hastanın yaş ortalaması 60,0 ± 13,5 yıl (19-90 yaş) idi. Hastaların 136'sı erkek, 77'si kadındı. Hastaların siroz etiyolojileri haricinde %67,1'inde (n=143) ek hastalık mevcuttu. En sık izlenen ek hastalıklar sırasıyla DM %42,3, hipertansiyon (HT) %31,0 ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) %6,6 idi. Tablo 5'te hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri gösterilmektedir. Hastaların 17'sinde (%7,9) HCC mevcuttu.

**Tablo 5:** Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

| **Özellik** | | **Sayı (N)** | **Yüzde (%)** |
|---|---|---|---|
| Cinsiyet | | | |
| | Kadın | 77 | 36,2 |
| | Erkek | 136 | 63,8 |
| Ek hastalık | | | |
| | Yok | 70 | 32,9 |
| | Var | 143 | 67,1 |
| | DM | 90 | 39,6 |
| | HT | 66 | 29,1 |
| | KKY | 14 | 6,2 |
| | KAH | 13 | 5,7 |
| | KBY | 8 | 3,5 |
| | SVH | 5 | 2,2 |
| | KOAH | 5 | 2,2 |
| | BPH | 4 | 1,8 |
| | Diğer* | 22 | 9,7 |

**Diğer; Hipotiroidi=3, Parkinson=2, Alzheimer hastalığı=2, PAH=2, Psikotik bozukluk=2, Kist hidatik=2, Epilepsi=2, Astım=2, Aritmi=1, Multiple skleroz=1, Major depresyon=1, Mental retardasyon=1, Vertigo=1*

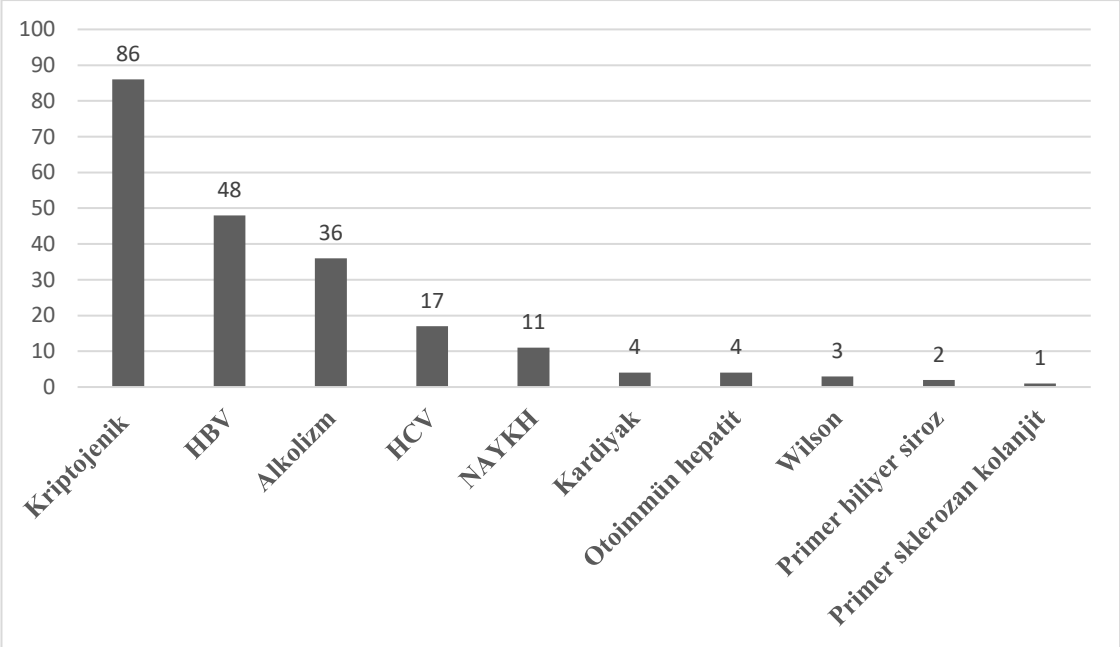
***DM; diyabetes mellitus, HT; hipertansiyon, KKY; konjestif kalp yetmezliği, KAH; koroner arter hastalığı, KBY; kronik böbrek yetmezliği, SVH, serebrovasküler hastalık, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BPH; benign prostat hipertrofisi*

Hastalarda en sık siroz etiyolojileri sırasıyla kriptojenik (%40,4), HBV (%22,5), alkolizm (%16,9), HCV (%8) ve NAYKH (%5,2) olarak saptandı (Tablo 6). Siroz etiyolojilerinin dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Hastaların siroz etiyolojileri

| Özellik | | Sayı | Yüzde (%) |
|---|---|---|---|
| Siroz etiyolojisi | | | |
| | Kriptojenik | 86 | 40,4 |
| | HBV | 48 | 22,5 |
| | Alkolizm | 36 | 16,9 |
| | HCV | 17 | 8,0 |
| | NAYKH | 11 | 5,2 |
| | Diğer* | 15 | 7,0 |

**Diğer; Kardiyak=4, Otoimmün hepatit=4, Wilson hastalığı=3, Primer biliyer siroz=2, Portal ven trombozu=1, Primer sklerozan kolanjit=1*




**Şekil 4:** Siroz etiyolojileri ve dağılımı

Hastaların biyokimya, tam kan sayımı, lipid profili, kanama diyatezi ve tiroid fonksiyonlarından oluşan laboratuvar sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7:** Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı

| Özellik | | N | Ort ± SS | Med (min-max) |
|---|---|---|---|---|
| Lökosit | 1000/µL | 213 | 7,4 ± 3,8 | 6,9 (1,1-22,1) |
| Nötrofil | 1000/µL | 213 | 5,2 ± 3,1 | 4,5 (0,5-17,2) |
| Lenfosit | 1000/µL | 213 | 1,3 ± 1,0 | 1,1 (0,2-7,5) |
| Hemoglobin | g/dL | 213 | 9,9 ± 3,0 | 10,0 (2,8-18,7) |
| MCV | f/L | 213 | 85,6 ± 10,7 | 85,8 (59,4-115) |
| PLT | 1000/µL | 213 | 135 ± 84 | 118 (17-489) |
| AST | U/L | 213 | 54 ± 49 | 37 (10-360) |
| ALT | U/L | 213 | 33 ± 40 | 22 (5-379) |
| ALP | U/L | 213 | 127 ± 71 | 111 (38-519) |
| GGT | U/L | 213 | 97 ± 116 | 55 (1-683) |
| Total bilirubin | mg/dL | 213 | 2,0 ± 2,2 | 1,3 (0,2-13,5) |
| Direkt bilirubin | mg/dL | 213 | 1,1 ± 1,7 | 0,6 (0,1-11,9) |
| İndirekt bilirubin | mg/dL | 213 | 0,8 ± 0,8 | 0,6 (0,1-5,5) |
| Üre | mg/dL | 213 | 49 ± 31 | 42 (6-168) |
| Kreatinin | mg/dL | 213 | 0,8 ± 0,4 | 0,7 (0,3-4,1) |
| Sodyum | mmol/L | 213 | 135 ± 4 | 136 (123-146) |
| Potasyum | mmol/L | 213 | 4,3 ± 0,6 | 4,3 (3,0-7,1) |
| Kalsiyum | mg/dL | 211 | 8,3 ± 0,6 | 8,3 (6,7-10,7) |
| Glukoz | mg/dL | 212 | 156 ± 76 | 132 (66-496) |
| Total kolesterol | mg/dL | 175 | 113 ± 36 | 109 (43-237) |
| Trigliserid | mg/dL | 186 | 97 ± 45 | 85 (34-307) |
| Total protein | g/L | 213 | 64,8 ± 9,2 | 65 (35-94) |
| Albumin | g/L | 213 | 29,7 ± 5,9 | 29 (15-44) |
| PT | sn | 213 | 17,7 ± 4,3 | 17,2 (11,9-40,4) |
| INR | | 213 | 1,4 ± 0,3 | 1,4 (1,0-2,8) |
| Vitamin D | ng/mL | 143 | 12,8 ± 9,8 | 10,6 (3,0-49,5) |
| TSH | mIU/L | 189 | 2,4 ± 4,1 | 1,5 (0,02-38) |
| ESH | mm/saat | 159 | 36,7 ± 28,7 | 35 (1-122) |
| CRP | mg/L | 209 | 23,3 ± 36,3 | 10,2 (0,2-248) |

**MCV; ortalama korpüsküler hacim, PLT; platelet, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, ALP; alkalen fosfataz, GGT; gama glutamil transferaz, PT; protrombin zamanı, INR; International Normalized Ratio, TSH; tiroid stimülan hormon, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C reaktif protein*

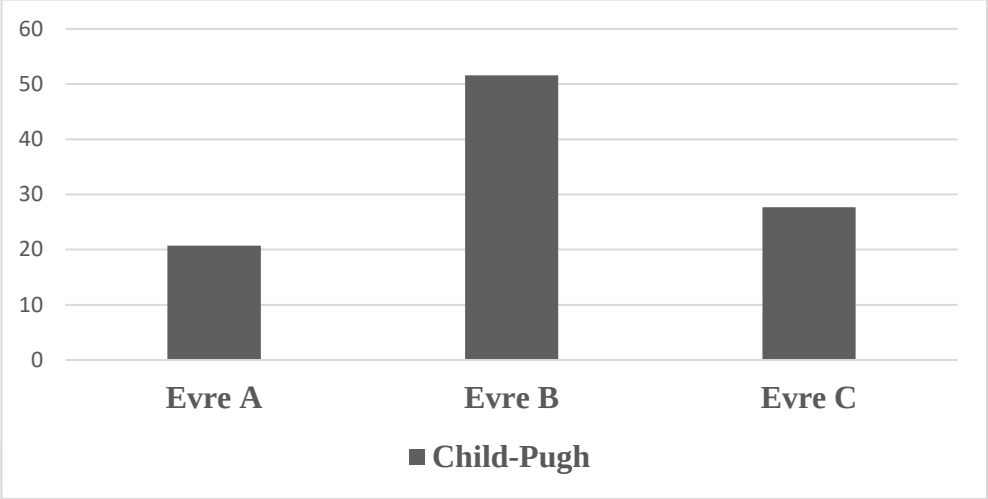
Siroz hastalarının yapılan klinik değerlendirmesi sonucunda %19,2'sinde (n=41) HE mevcuttu. Ultrasonografik değerlendirmede hastaların %63,8'inde batında assit vardı. Endoskopik değerlendirmesi yapılan hastaların %91'inde (n=121) özefagus varisi vardı. Hastaların klinik özellikleri ve görüntüleme sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Hastaların klinik özellikleri ve görüntüleme sonuçları

| **Özellik** | | **N(%)** | **Med (min-max)** |
|---|---|---|---|
| Hepatik ensefalopatisi olanlar | | 41 (19,2) | |
| Hepatik ensefalopati grade | | | |
| | Grade 1 | 7 (17,1) | |
| | Grade 2 | 21 (51,2) | |
| | Grade 3 | 13 (31,7) | |
| USG'de assit olanlar | | 136 (63,8) | |
| USG'de assit derecesi | | | |
| | Yaygın | 109 (80,1) | |
| | Hafif | 27 (19,9) | |
| Endoskopisi yapılanlar | | 133 (62,4) | |
| Özefagus varisi olanlar | | 121 (91,0) | |
| Özefagus varisi grade | | | |
| | Grade 1 | 39 (32,2) | |
| | Grade 2 | 34 (28,1) | |
| | Grade 3 | 46 (38) | |
| | Grade 4 | 2 (1,7) | |
| KC boyutu ölçülen | | 68 (32) | 149 (84-227) |
| Hepatomegali (mm) | | 32 | |
| Dalak boyutu ölçülen | | 115 (54) | 152 (82-280) |
| Splenomegali (mm) | | 88 | |
| Portal ven çapı ölçülen (mm) | | 101 (47) | 11 (4-25) |
| >13mm | | 19 | |
| Splenik ven çapı ölçülen (mm) | | 87 (41) | 8 (3-26) |
| >10mm | | 23 | |

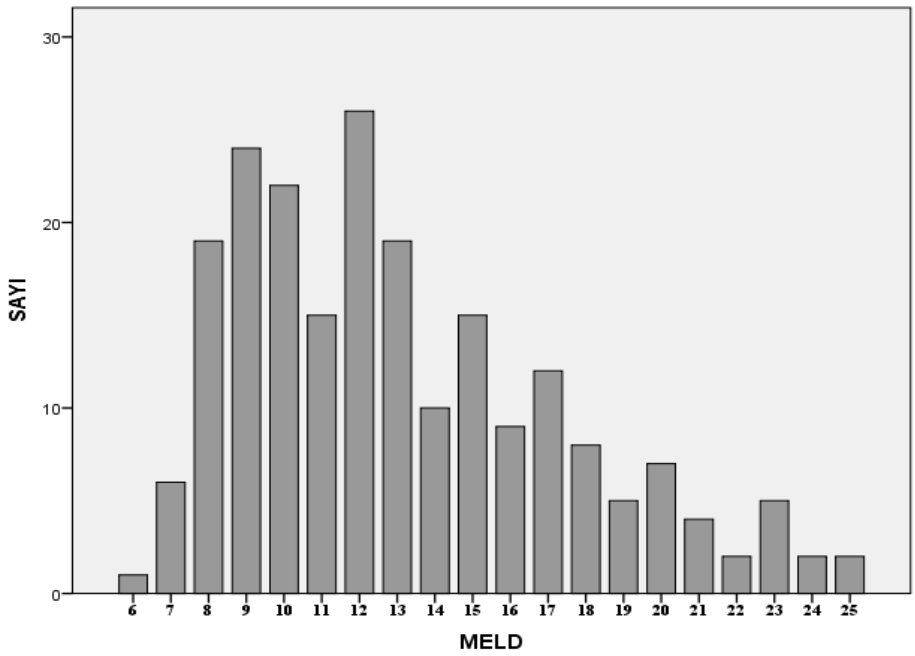
**USG; ultrasonografi, KC; karaciğer*

Child-Pugh sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastaların %20,7'si (n=44) evre A, %51,6'sı (n=110) evre B, %27,7'si (n=59) evre C idi (Şekil 5).




**Şekil 5:** Hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre dağılımı

Hastaların median MELD skoru 12 idi (6-25 aralığında). MELD skoru dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir. Hastaların %26,3'ünde (n=56) MELD skoru 15'in üzerindeydi.




**Şekil 6:** Hastaların MELD skoru ve dağılımı

Non-invazif fibrozis skorları içerisinden AAR, AP, APRI, Fİ, FIB-4, Forns, King's ve Lok ile değerlendirilen hastaların skorlama sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Hastalarda non-invazif fibrozis indekslerinin sonuçları ve dağılımları

| İndeks/skorlama | Ort ± SS | Med (min-max) |
|---|---|---|
| AAR | 1,9 ± 0,8 | 1,8 (0,2-5,3) |
| AP | 7,1 ± 2,0 | 8 (1-10) |
| APRI | 1,5 ± 1,4 | 0,9 (0,1-8,4) |
| Fİ | 3,6 ± 0,9 | 3,7 (1,1-5,6) |
| FIB-4 | 5,6 ± 4,2 | 4,3 (0,6-21,5) |
| Forns | 8,6 ± 2,0 | 8,5 (2,6-15,3) |
| King's | 47,4 ± 47,9 | 28,5 (2,6-229,4) |
| Lok | 0,8 ± 0,1 | 0,9 (0,2-1,0) |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi*

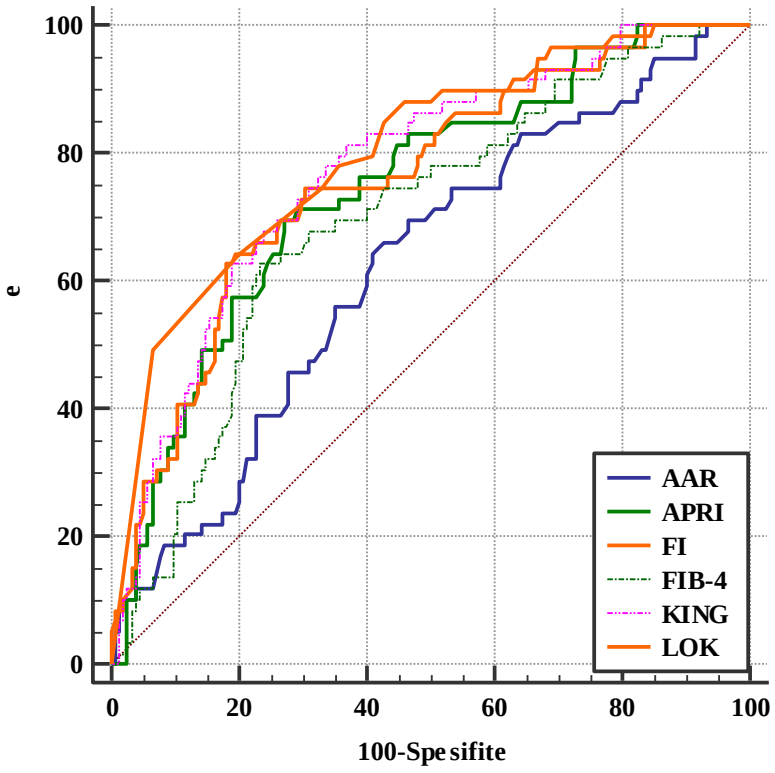
Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh evre C hastalarını belirleme gücü ROC analizleri ile analiz edildi. ROC analizinde, evre C hastalarda en belirleyici indeks/skorlamaların sırasıyla Lok (AUC=0,800), King's (AUC=0,774) ve Fİ (AUC=0,758) olduğu izlendi. Bununla birlikte AP (p<0,912) ve Forns (p<0,165) indeklerinin evre C hastalarında tek başına belirleyici olamayacağı görüldü (Tablo 10).

Şekil 7'de non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastalarındaki belirleyicilikleri için ROC analizi grafikleri gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastalardaki belirleyiciliği

| İndeks/skorlama | AUC | %95 GA | p değeri |
|---|---|---|---|
| Lok | 0,800 | 0,740-0,852 | ***<0,001*** |
| King's | 0,774 | 0,712-0,828 | ***<0,001*** |
| Fİ | 0,758 | 0,695-0,814 | ***<0,001*** |
| APRI | 0,744 | 0,680-0,801 | ***<0,001*** |
| FIB-4 | 0,697 | 0,630-0,758 | ***<0,001*** |
| AAR | 0,623 | 0,554-0,688 | ***0,004*** |
| Forns | 0,568 | 0,491-0,643 | 0,165 |
| AP | 0,505 | 0,436-0,574 | 0,912 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı*




**Şekil 7:** Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastalarındaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği

Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastaları için tanısal performansları analiz edildi. Child-Pugh Evre C hastalarında en belirleyici olan indekslerden Lok indeksinin >0,98 eşik değeri için sensitivitesi %64,4, spesifitesi %79,9, King's indeksinin >29,09 eşik değeri için sensitivitesi %81,4, spesifitesi %63, Fİ indeksinin >4,17 eşik değeri için sensitivitesi %64,4, spesifitesi %80,5 idi (Tablo 11).

**Tablo 11:** Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh Evre C hastaları için tanısal performansı

| **İndeks/skorlama** | **Eşik değer** | **Sensitivite (%)** | **Spesifite (%)** | **PPD (%)** | **NPD (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Lok | >0,98 | 64,4 | 79,9 | 55,1 | 85,4 |
| King's | >29,09 | 81,4 | 63 | 45,7 | 89,8 |
| Fİ | >4,17 | 64,4 | 80,5 | 55,9 | 85,5 |
| APRI | >1,36 | 69,5 | 72,7 | 49,4 | 86,2 |
| FIB-4 | >5,99 | 62,7 | 76,6 | 50,7 | 84,3 |
| AAR | >1,82 | 64,4 | 59,1 | 37,6 | 81,2 |
| Forns | >8,39 | 66,7 | 49,6 | 33,3 | 79,7 |
| AP | ≤6 | 30,5 | 64,9 | 25 | 70,9 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer*

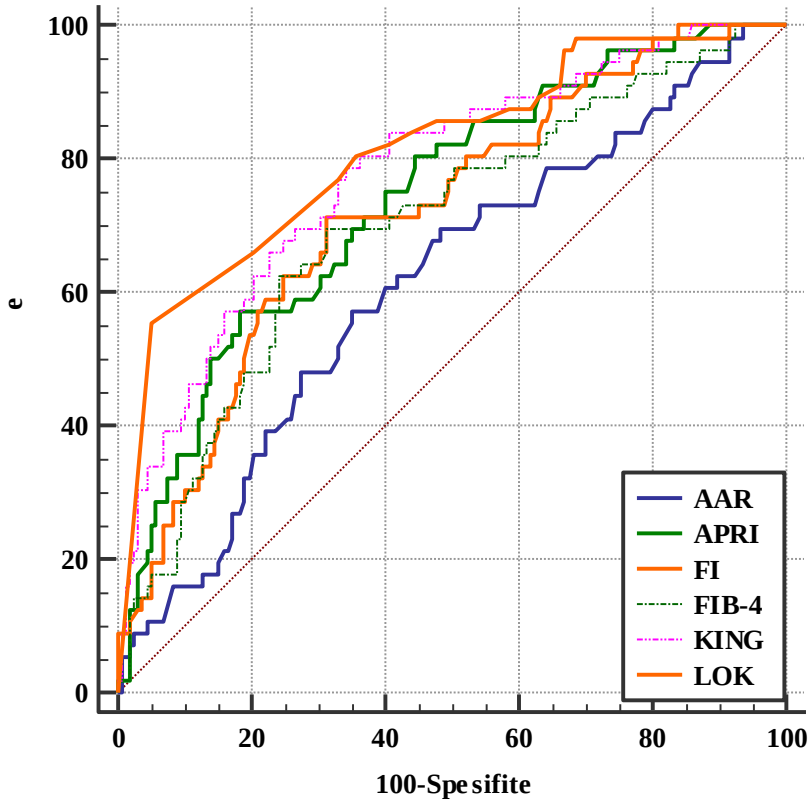
Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 hastalarını belirleme gücü ROC analizleri ile değerlendirildiğinde, en belirleyici indekslerin sırasıyla Lok (AUC=0,812), King's (AUC=0,779) ve APRI (AUC=0,739) olduğu görüldü. Bununla birlikte, AP indeksinin MELD>15 hastalarında tek başına belirleyici olmadığı izlendi (p=0,321) (Tablo 12).

Şekil 8'de non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 hastalarındaki belirleyicilikleri için ROC analizi grafikleri gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 üzeri hastalardaki belirleyiciliği

| İndeks/skorlama | AUC | %95 GA | p değeri |
|---|---|---|---|
| Lok | 0,812 | 0,753-0,862 | ***<0,001*** |
| King's | 0,779 | 0,717-0,833 | ***<0,001*** |
| APRI | 0,739 | 0,675-0,797 | ***<0,001*** |
| Fİ | 0,720 | 0,655-0,779 | ***<0,001*** |
| FIB-4 | 0,700 | 0,633-0,760 | ***<0,001*** |
| AAR | 0,612 | 0,543-0,678 | ***0,011*** |
| Forns | 0,612 | 0,536-0,685 | ***0,023*** |
| AP | 0,545 | 0,475-0,613 | 0,321 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı*




**Şekil 8:** Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 hastalarındaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği

Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 hastaları için tanısal performansları analiz edildi. MELD>15 hastalarında en belirleyici olan indekslerden Lok indeksinin >0,99 eşik değeri için sensitivitesi %55,4, spesifitesi %94,9, King's indeksinin >30,98 eşik değeri için sensitivitesi %78,6, spesifitesi %65,6, APRI indeksinin >1,72 eşik değeri için sensitivitesi %57,1, spesifitesi %81,5 idi (Tablo 13).

**Tablo 13:** Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 üzeri hastalar için tanısal performansı

| **İndeks/skorlama** | **Eşik değer** | **Sensitivite (%)** | **Spesifite (%)** | **PPD (%)** | **NPD (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Lok | >0,99 | 55,4 | 94,9 | 79,5 | 85,6 |
| King's | >30,98 | 78,6 | 65,6 | 44,9 | 89,6 |
| APRI | >1,72 | 57,1 | 81,5 | 52,5 | 84,2 |
| Fİ | >3,88 | 71,4 | 68,8 | 44,9 | 87,1 |
| FIB-4 | >5,12 | 69,6 | 68,8 | 44,3 | 86,4 |
| AAR | >1,95 | 57,1 | 65 | 36,8 | 81 |
| Forns | >8,51 | 68,9 | 56,2 | 35,2 | 83,9 |
| AP | >9 | 19,6 | 91,1 | 44 | 76,1 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer*

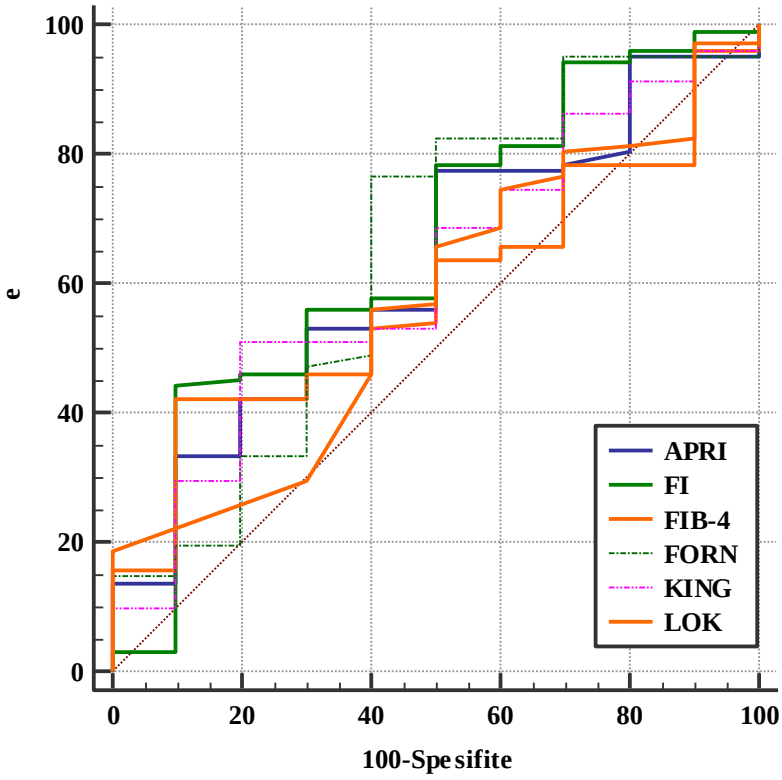
Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi olan hastaları belirleme gücü ROC analizleri ile değerlendirildiğinde, hiçbir indeksin tek başına belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 14).

Şekil 9'da non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi olan hastalardaki belirleyicilikleri için ROC analizi grafikleri gösterilmiştir.

**Tablo 14:** Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi tanısındaki belirleyicilikleri

| İndeks/skorlama | AUC | %95 GA | p değeri |
|---|---|---|---|
| Fİ | 0,657 | 0,569-0,737 | 0,084 |
| Forns | 0,642 | 0,546-0,731 | 0,175 |
| APRI | 0,621 | 0,532-0,703 | 0,167 |
| King's | 0,605 | 0,517-0,689 | 0,230 |
| FIB-4 | 0,584 | 0,495-0,668 | 0,307 |
| Lok | 0,570 | 0,481-0,655 | 0,371 |
| AAR | 0,556 | 0,467-0,642 | 0,443 |
| AP | 0,551 | 0,463-0,638 | 0,621 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı*




**Şekil 9:** Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi olan hastalardaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği

Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi için tanısal performansı Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 15:** Non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi için tanısal performansı

| İndeks/skorlama | Eşik değer | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | PPD (%) | NPD (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Fİ | >2,11 | 94,2 | 33,3 | 93,4 | 36,4 |
| Forns | >7,39 | 76,5 | 60 | 95,1 | 20 |
| APRI | >0,44 | 78,5 | 50 | 94,1 | 18,8 |
| King's | >26,06 | 49,6 | 75 | 95,2 | 12,9 |
| FIB-4 | >5,05 | 38,8 | 83,3 | 95,9 | 11,9 |
| Lok | >0,99 | 19,8 | 100 | 100 | 11 |
| AAR | ≤1,32 | 29,8 | 91,7 | 97,3 | 11,5 |
| AP | >3 | 95,9 | 25 | 92,8 | 37,5 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer*

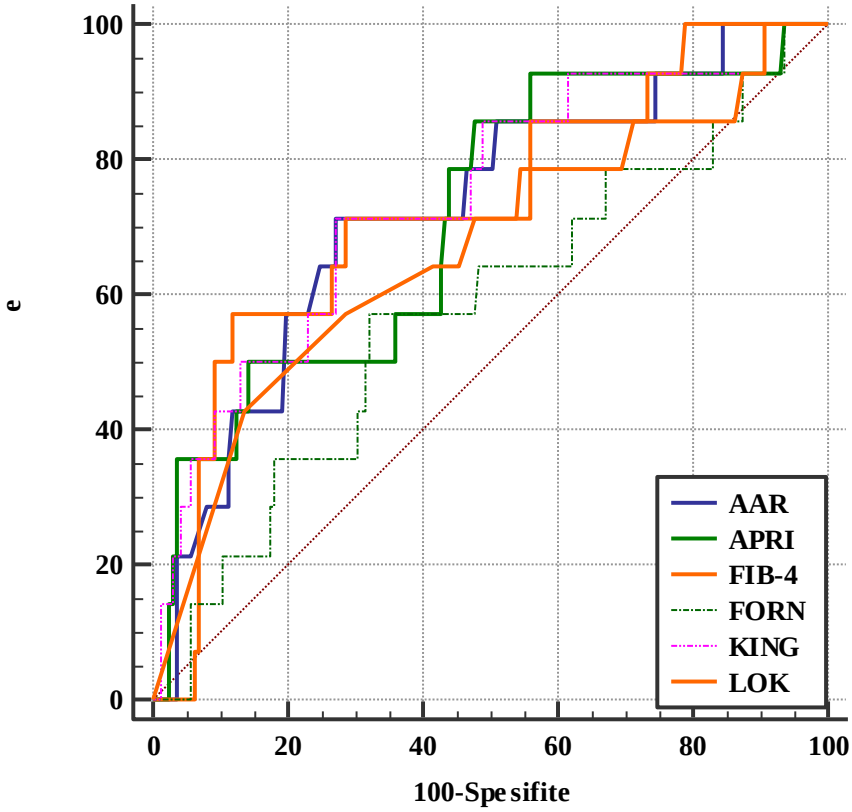
Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC tanısındaki belirleyicilikleri analiz edildi. HCC tanısından en belirleyici indekslerin sırasıyla King's (AUC=0,748), APRI (AUC=0,730) ve FIB-4 (AUC=0,727) olduğu izlendi. Bununla birlikte HCC tanısında Lok (p=0,124), Forns (p=0,378), AP (p=0,532) ve Fİ (p=0,994) indekslerinin tek başına belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 16).

Şekil 10'da non-invazif fibrozis indekslerinin HCC tanısı olan hastalardaki belirleyicilikleri için ROC analizi grafikleri gösterilmiştir.

**Tablo 16:** Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC tanısındaki belirleyicilikleri

| İndeks/skorlama | AUC | %95 GA | p değeri |
|---|---|---|---|
| King's | 0,748 | 0,684-0,805 | ***0,001*** |
| APRI | 0,730 | 0,665-0,788 | ***0,001*** |
| FIB-4 | 0,727 | 0,662-0,785 | ***0,001*** |
| AAR | 0,681 | 0,613-0,743 | ***0,014*** |
| Lok | 0,614 | 0,545-0,679 | 0,124 |
| Forns | 0,576 | 0,499-0,650 | 0,378 |
| AP | 0,548 | 0,478-0,616 | 0,532 |
| Fİ | 0,501 | 0,432-0,570 | 0,994 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı*




**Şekil 10:** Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC tanısı olan hastalardaki belirleyiciliği için ROC analizi ve AUC grafiği

Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC için tanısal performansları analiz edildi. HCC tanısında en belirleyici olan indekslerden King's indeksinin >51,28 eşik değeri için sensitivitesi %70,6, spesifitesi %71,9, APRI indeksinin >0,95 eşik değeri için sensitivitesi %88,2, spesifitesi %52,6, FIB-4 indeksinin >8,9 eşik değeri için sensitivitesi %58,8, spesifitesi %86,7 idi (Tablo 17).

**Tablo 17:** Non-invazif fibrozis indekslerinin HCC için tanısal performansı

| İndeks/skorlama | Eşik değer | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | PPD (%) | NPD (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| King's | >51,28 | 70,6 | 71,9 | 17,9 | 96,6 |
| APRI | >0,95 | 88,2 | 52,6 | 13,9 | 98,1 |
| FIB-4 | >8,9 | 58,8 | 86,7 | 27,8 | 96 |
| AAR | >2,15 | 64,7 | 70,4 | 15,9 | 95,8 |
| Lok | >0,99 | 35,3 | 83,2 | 15,4 | 93,7 |
| Forns | >9,53 | 57,1 | 67,7 | 13,3 | 94,8 |
| AP | >7 | 64,7 | 49,5 | 10 | 94,2 |
| Fİ | ≤4,53 | 64,7 | 20,4 | 6,6 | 87 |

**AAR; AST/ALT oranı, AP; yaş/PLT indeksi, Fİ; Fibrozis indeksi, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer*

Child-Pugh evresine göre hastaların King's skorları anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0,001). İkili analizlerde, Evre C hastaların King's skorunun Evre A (p<0,001) ve Evre B (p<0,001) hastalardan daha yüksek olduğu izlendi. Ancak Evre A ile Evre B hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,276). Child-Pugh evresine göre hastaların APRI skorları anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0,001). İkili analizlerde, Evre C hastaların APRI skorunun Evre A (p<0,001) ve Evre B (p<0,001) hastalardan daha yüksek olduğu izlendi. Ancak Evre A ile Evre B hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,983). Child-Pugh evresine göre hastaların FIB-4 skorları anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0,001). İkili analizlerde, Evre C hastaların FIB-4 skorunun Evre A (p<0,001) ve Evre B (p<0,001) hastalardan daha yüksek olduğu izlendi. Ancak Evre A ile Evre B hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,230). Child-Pugh evresine göre hastaların AAR skorları anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0,001). İkili analizlerde, Evre A hastaların skorunun Evre B (p<0,001) ve Evre C

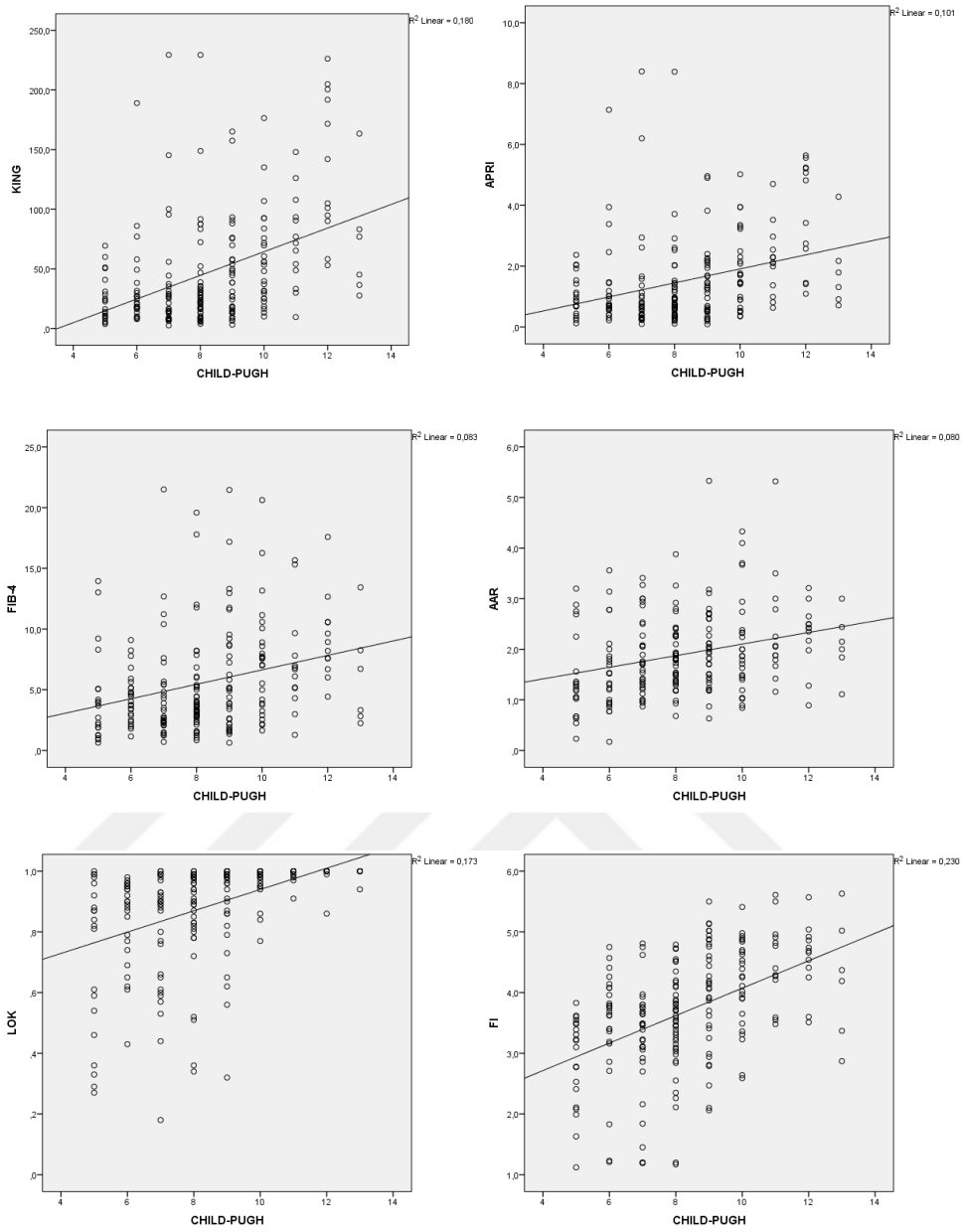
(p<0,001) hastalardan anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi. Ancak Evre B ve Evre C hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,131). Child-Pugh evresine göre hastaların Lok skorları anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0,001). İkili analizlerde, Evre C hastaların skoru Evre B hastalardan (p<0,001), Evre B hastaların skoru ise Evre A (p=0,001) hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti. Child-Pugh evresine göre hastaların Fİ skorları anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0,001). Post-hoc analizlerde, Evre C hastaların Fİ skorunun Evre A (p<0,001) ve Evre B (p<0,001) hastalardan daha yüksek olduğu izlendi. Ancak Evre A ile Evre B hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,120). Ancak Child-Pugh evresine göre hastaların Forns (p=0,183) ve AP (p=0,994) skorları açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 18).

**Tablo 18:** Child-Pugh evrelerine göre fibrozis indeks skorlarının dağılımı ve karşılaştırılması

| | **CHILD-PUGH** | **A** | **B** | **C** | **p değeri** |
|---|---|---|---|---|---|
| King's | *Med (min-max)* | 20,7 (3,8-189) | 25,3 (2,6-229) | 65,3 (9,6-226) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| APRI | *Med (min-max)* | 0,7 (0,1-7,1) | 0,7 (0,1-8,4) | 1,9 (0,4-5,6) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| FIB-4 | *Med (min-max)* | 3,6 (0,6-14) | 3,8 (0,6-21,5) | 6,9 (1,3-20,6) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| AAR | *Med (min-max)* | 1,3 (0,2-3,2) | 1,8 (0,6-5,3) | 2,0 (0,8-5,3) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| Lok | *Med (min-max)* | 0,87 (0,3-1,0) | 0,94 (0,2-1,0) | 0,99 (0,6-1,0) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| Forns | *Ort ± SS* | 8,8 ± 1,7 | 8,3 ± 2,1 | 9,0 ± 2,0 | 0,183$^{\dagger\dagger}$ |
| AP | *Med (min-max)* | 8 (1-10) | 8 (1-10) | 8 (3-10) | 0,994$^{\dagger}$ |
| Fİ | *Ort ± SS* | 3,2 ± 0,8 | 3,5 ± 0,9 | 4,2 ± 0,7 | ***<0,001***$^{\dagger\dagger}$ |

$^{\dagger}$*Kruskall Wallis testi,* $^{\dagger\dagger}$*One Way ANOVA testi*

Child-Pugh skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu analiz edildi (Şekil 11). Child-Pugh skoru ile King's (p<0,001), APRI (p<0,001), FIB-4 (p<0,001), AAR (p<0,001), Lok (p<0,001) ve Fİ (p<0,001) skorları pozitif yönde koreleydi.




**Şekil 11:** Child-Pugh skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu

Tablo 19'da Child-Pugh skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu gösterilmiştir.

**Tablo 19:** Child-Pugh skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu

| | CHILD-PUGH | Korelasyon katsayısı (Rho) | p değeri |
|---|---|---|---|
| King's | | 0,442 | ***<0,001*** |
| APRI | | 0,355 | ***<0,001*** |
| FIB-4 | | 0,329 | ***<0,001*** |
| AAR | | 0,301 | ***<0,001*** |
| Lok | | 0,556 | ***<0,001*** |
| Forns | | 0,042 | 0,578 |
| AP | | -0,001 | 0,989 |
| Fİ | | 0,497 | ***<0,001*** |

**Tüm analizlerde Spearman korelasyon testi kullanıldı*

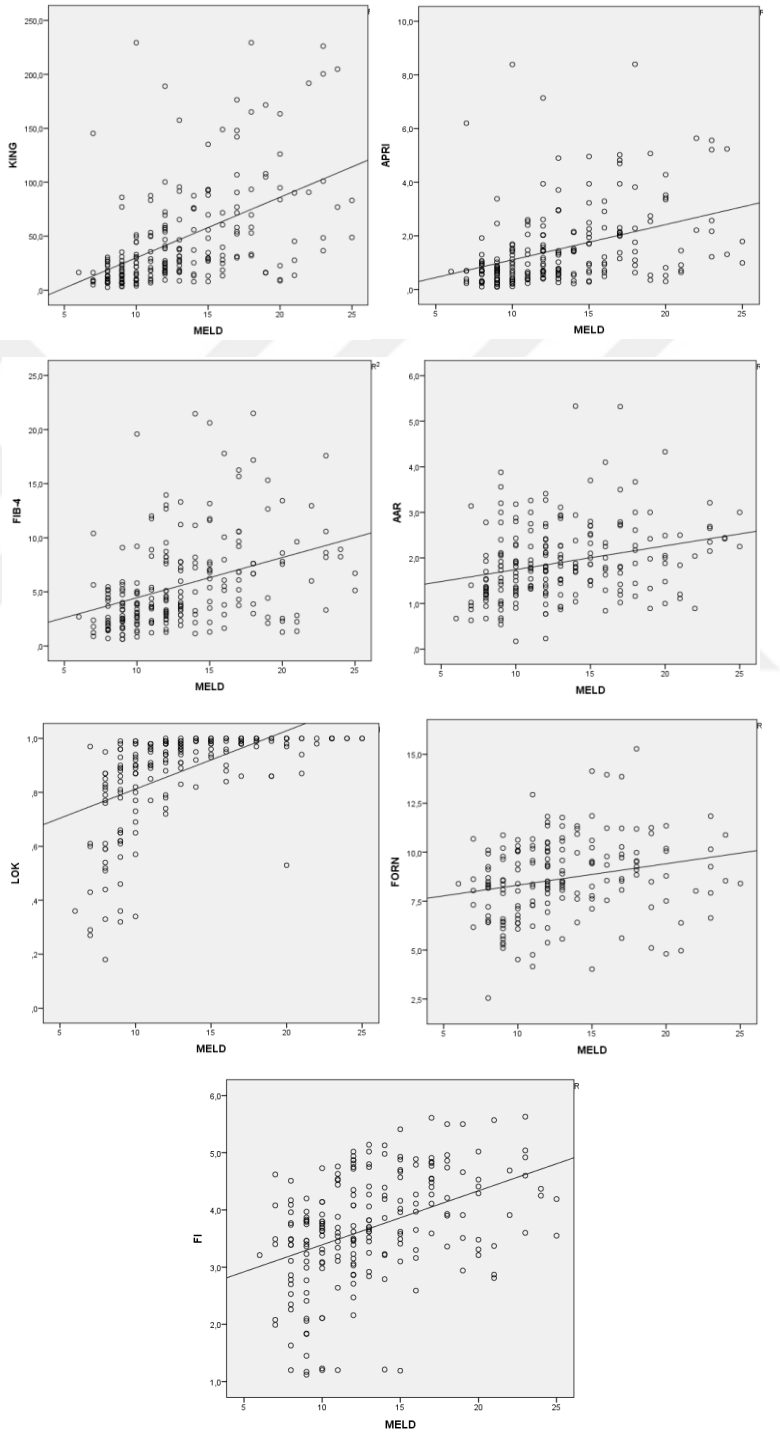
MELD skoru 15'in üzerinde olan hastaların fibrozis indeks skorları MELD skoru 15 ve altında olan hastalarla karşılaştırıldı. MELD skoru 15'in üzerinde olan hastaların King's (p<0,001), APRI (p<0,001), FIB-4 (p<0,001), AAR (p=0,013), Lok (p<0,001), Forns (p=0,017) ve Fİ (p<0,001) skoru anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 20).

**Tablo 20:** MELD skoru 15 üzeri olan hastaların 15 ve altı hastalarla fibrozis indeks skorlarının dağılımı açısından karşılaştırılması

| | MELD | >15 | ≤15 | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| King's | *Med (min-max)* | 70,6 (8,6-229) | 23,9 (2,6-229) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| APRI | *Med (min-max)* | 2,0 (0,3-8,4) | 0,7 (0,1-8,4) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| FIB-4 | *Med (min-max)* | 6,8 (1,3-21,5) | 3,7 (0,6-21,5) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| AAR | *Med (min-max)* | 2,0 (0,8-5,3) | 1,7 (0,2-5,3) | ***0,013***$^{\dagger}$ |
| Lok | *Med (min-max)* | 1,0 (0,5-1,0) | 0,92 (0,2-1,0) | ***<0,001***$^{\dagger}$ |
| Forns | *Ort ± SS* | 9,2 ± 2,2 | 8,4 ± 1,9 | ***0,017***$^{\dagger\dagger}$ |
| AP | *Med (min-max)* | 8 (1-10) | 8 (1-10) | 0,313$^{\dagger}$ |
| Fİ | *Ort ± SS* | 4,2 ± 0,7 | 3,4 ± 0,9 | ***<0,001***$^{\dagger\dagger}$ |

$^{\dagger}$*Mann Whitney U testi,* $^{\dagger\dagger}$*Bağımsız gruplarda t testi*

MELD skoru ile fibrozis indeks skorlarının korelasyonu analiz edildi (Şekil 12). MELD skoru ile King's (p<0,001), APRI (p<0,001), FIB-4 (p<0,001), AAR (p<0,001), Lok (p<0,001), Forns (p<0,001) ve Fİ (p<0,001) skorları pozitif yönde koreleydi.




**Şekil 12:** MELD skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu

Tablo 21’de MELD skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu gösterilmiştir.

**Tablo 21:** MELD skoru ile fibrozis indekslerinin korelasyonu

| | **MELD** | **Korelasyon katsayısı (Rho)** | **p değeri** |
|---|---|---|---|
| King’s | | 0,573 | ***<0,001*** |
| APRI | | 0,455 | ***<0,001*** |
| FIB-4 | | 0,437 | ***<0,001*** |
| AAR | | 0,300 | ***<0,001*** |
| Lok | | 0,725 | ***<0,001*** |
| Forns | | 0,271 | ***<0,001*** |
| AP | | 0,121 | 0,078 |
| Fİ | | 0,444 | ***<0,001*** |

**Tüm analizlerde Spearman korelasyon testi kullanıldı*

# 5. TARTIŞMA

Child-Pugh evrelerinin hesaplanmasında değerlendirilen skorlar ile non-invazif test skorları korelasyon yönünden incelendiğinde King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok ve Fİ indeksleri ile Child-Pugh skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon King's, APRI, FIB-4, AAR ve Fİ için düşük düzeyde, Lok için orta düzeyde bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir. MELD skorları ile ile non-invazif test skorları korelasyon yönünden incelendiğinde King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok, Forns ve Fİ indeksleri ile MELD skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon APRI, FIB-4, AAR, Forns ve Fİ için düşük düzeyde, King's için orta düzeyde ve Lok indeksi için yüksek düzeyde bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Child-Pugh evrelerine göre dağılımlarına bakıldığında, non-invazif indekslerden Lok indeksinin dağılımı ve evrelerin ikili karşılaştırmalarında, Child-Pugh evresinin ağırlığı ile Lok indeksinin artışındaki uyum dikkat çekicidir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kadın/erkek oranı 1/1,76 şeklinde bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde erkek popülasyonun, kadın popülasyonuna göre sayıca daha fazla siroz tanısı aldığı görülmektedir (1,22,128).

Siroz tanılı hastaların komorbid hastalıkları mortaliteyi artırabilmeleri nedeniyle klinik öneme sahiptir (129). Arteriyel hipertansiyon, tip 2 DM ve obezite şeklinde raporlayan araştırmacılar (128) olduğu gibi, ateroskleroz, DM ve kronik böbrek yetmezliği (130) şeklinde de raporlanmaktadır. Çalışmamızda en sık saptanan ek hastalık DM'tur. Bunu HT, KKY ve koroner arter hastalığı takip etmektedir. En sık görülen ek hastalıklarda, literatürdeki çalışmalar arasında farklılık olduğu gibi çalışmamızda da farklı sıralamada olması, çalışma popülasyonlarının farklılığı ile ilgili olabilir.

Idilman ve ark.'nın, sirozun doğal seyri ve etiyolojisini incelediği 898 siroz hastasını kapsayan bir çalışmada, 74 hastaya (%8) başvuru sırasında HCC teşhisi konulmuştur. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %7,9'unda HCC tanısı konulmuş olup, oransal benzerlik mevcuttur (131).

Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sirozun en sık nedeni sırasıyla alkol, HCV, HBV ve NAYKH'dır. Çalışmamızda en sık siroz etiyolojileri sırasıyla

kriptojenik, HBV, alkolizm, HCV ve NAYKH idi. Hasta grubumuzda görülen en sık etiyolojik neden olarak kriptojenik saptanmasının bir nedeni, NAYKH'nın tanı ve takibinin yeterli olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda incelenen non-invazif fibrozis indekslerinin ortalama değerleri literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. AST/ALT oranı farklı hastalarda değişkenlik gösterir, ancak fibrozisin histolojik ilerlemesi ile artar. AST/ALT oranı >1 olmasının siroz varlığını gösterdiğini ileri süren çalışmalar olsa da (108), tanısal olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (109,132). Çalışmamızda saptanan AAR ortalama ve median değerleri literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (54,133). Poynard ve ark. tarafından yapılan KHC tanılı 500 hastayı kapsayan bir çalışmada, önemli histolojik hastalık varlığı için, 6 veya daha fazla bir AP skorunun özgüllüğü 0,93 ve duyarlılığı %0,52 idi (127). Bizim çalışmamızda, AP skoru ortalaması ve median değeri literatür ile uyumlu bulunmuştur. Lin ve ark.'nın yaptıkları meta analize (115) göre; anlamlı fibrozis için 0,7 olan APRI eşik değeri %77 duyarlılık ve %72 özgüllüğe; şiddetli fibrozis için 1,0 olan APRI eşik değeri %61 duyarlılık ve %64 özgüllüğe; siroz için 1,0 olan eşik değeri %76 duyarlılık ve %72 özgüllüğe sahip bulunmuştur. Çalışmamızda APRI için ortalama 1,5 ± 1,4 ve median değer 0,9 (0,1-8,4)'dir. Ortalama değerleri benzer olsa da dağılımın geniş aralığı dikkat çekmektedir. Bunun sebebi çalışmamızda sadece HCV'ye sekonder siroz tanılı hastalar bulunmayıp, diğer etyolojik nedenlerin de olmasına bağlı heterojenite olabilir. Fİ'nin F4 fibrozis evresini tahmin için ≥ 3.30 kesme değerinde doğrulama kohortunda sensitivitesi % 70,8 ve pozitif prediktif değeri % 81'dir (116). Çalışmamızda Fİ için ortalama ve median değerler literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sterling ve ark.'nın geliştirdiği bir model (118) olan FIB-4 indeksin doğrulama setinde >3,25'lik bir eşik değeri, %65'lik bir pozitif prediktif değere ve %97'lik bir özgüllüğe sahip bulunmuştur. Bu eşik değerler kullanılarak, FIB-4 değerleri 1,45-3,25 dışında olan 198 hastanın %87'si doğru şekilde sınıflandırılabilir ve doğrulama grubunun %71'inde karaciğer biyopsisinden kaçınılabilir. Kim ve ark. tarafından yapılan KHB'li 668 hastanın dahil edildiği çalışmada, siroz saptanmasında 1,6 ve 3,6 FIB-4 eşik değerleri sırasıyla %93,2 negatif prediktif değere ve %90,8 pozitif prediktif değere sahip bulunmuştur (134). Hasta grubumuzda FIB-4'ün ortalaması 5,6 ± 4,2, median değeri 4,3 (0,6-21,5) bulunmuştur. Forns ve arkadaşları, karaciğer biyopsi sonuçları ile değerlendirilen

KHC hastalarında, anlamlı fibrozis (F2-F4) için >6,9 olan Forns eşik değeri %30 duyarlılık ve %95 özgüllüğe sahip olarak belirlemiştir (122). Hasta grubumuzda Forns indeksin ortalaması ve median değeri literatür ile uyumlu bulunmuştur. 923 KHC hastası içeren bir kohortta, hastaların %34'ünde ≥ 16,7'lik bir King's skoru (Odd's oranı 36,2, %95 güven aralığı, 22,0-59,6), %86 duyarlılık, %80 özgüllük ve %96'lık yüksek bir negatif prediktif değer ile sirozu tahmin etmiştir (125). Hastalarımızda King's skoru ortalaması ve median değeri literatür ile uyumlu bulunmuştur. Lok ve ark. sirozu dışlamak için <0,2'lik bir cut off değeri kullanarak, sirozlu hastaların yalnızca %7,8'ini yanlış sınıflandırıldığı ve sirozu teşhis etmek için >0,5'lik bir cut off değeri ile sirozu olmayan hastaların %14.8'inin yanlışlıkla siroz olarak sınıflandırılacağı sonucuna varmışlardır (126). Hasta grubumuzda Lok indeksin ortalaması ve median değeri literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Hepatik ensefalopati, kronik karaciğer hastalığı, portal hipertansiyon veya portosistemik şantı olan hastalarda ortaya çıkan karmaşık, geri dönüşümlü bir nöropsikiyatrik sendromdur. HE, sirotik hastaların yaklaşık %30 ila %45'inde gelişir ve mevcut olduğunda, 3 yılda hayatta kalma olasılığı yaklaşık %23'tür (51). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %19,2'sinde HE bulunmaktaydı. Tanı anında siroz hastalarının %30'unda özefagus varisine sahipken, 10 yılda bu oran %90'a ulaşabilmektedir (135). Hastalarımızın 133 (%62,4)'üne endoskopi yapılmıştı. Bunların 121 (%91)'inde özefagus varisleri tespit edilmişti. Sirozun en sık görülen komplikasyonu ise asittir ve 10 yıl içinde dekompanse sirozlu hastaların yaklaşık %50'sinde görülür (136). 136 (%63.8) hastamızın USG'sinde assit rapor edilmiş olup bunların 109 (%80,1)'u yaygın assit şeklinde idi. Siroz tanılı ve uzun süreli takipte olan hastalarımızda komplikasyonların görülme oranları literatür ile benzer şekilde olduğu kanaati oluşmuştur.

Non-invazif fibrozis indekslerinin Child-Pugh evre C hastalarını belirleme gücü evre A ile evre B hasta grupları ile karşılaştırarak ROC analizleri ile analiz edildi. ROC analizlerinde, %95 güven aralığında indekslerin belirleyicilikleri için anlamlı p değerine sahip olanlar sırasıyla Lok (AUC=0,800), King's (AUC=0,774), Fİ (AUC=0,758), APRI (AUC=0,744), FIB-4 (AUC=0,697) ve AAR (AUC=0,623) olarak saptandı. Lok indeksi mükemmel derecede belirleyiciliği ile >0,98'lik bir kestirim değerinde %64,4 sensitivite, %79,9 spesifite ile Child-Pugh evre C

hastalarının belirlenmesinde kullanışlı bir test olabilir. King's, Fİ, APRI de kabul edilebilir derecede belirleyicilikleri ile bu yönde değerlendirilebilir. Bununla birlikte Forns ve AP indekslerinin evre C hastalar için tek başına belirleyici olamayacağı görüldü.

Non-invazif fibrozis indekslerinin MELD>15 üzeri skora sahip hastalarını belirleme gücü MELD<15 altındaki hasta grubu ile karşılaştırarak ROC analizleri ile analiz edildi. ROC analizlerinde, %95 güven aralığında indekslerin belirleyicilikleri için anlamlı p değerine sahip olanlar sırasıyla Lok (AUC=0,812), King's (AUC=0,779), APRI (AUC=0,739), Fİ (AUC=0,720), FIB-4 (AUC=0,700), AAR (AUC=0,612), Forns (AUC=0,612) olarak saptandı. Lok indeksi mükemmel derecede belirleyiciliği ile >0,99'luk bir kestirim değerinde %55,4 sensitivite, %94,9 spesifite ile MELD>15 üzeri skora sahip hastaların belirlenmesinde kullanışlı bir test olabilir. King's, APRI, Fİ ve FIB-4 de kabul edilebilir derecede belirleyicilikleri ile bu yönde değerlendirilebilir. Bununla birlikte AP indeksinin MELD>15 skora sahip hastalar için tek başına belirleyici olamayacağı görüldü.

Çalışmamızda non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varisi olan hastaları belirleme gücü ROC analizleri ile değerlendirildiğinde, hiçbir indeksin tek başına anlamlı derecede belirleyici olmadığı görülmektedir. Deng. ve ark.'nın yaptıkları bir meta-analizde (137), APRI, AAR, FIB-4, Fİ, King's, Lok ve Forns skorları, siroz tanılı hastalarda varislerin ve büyük varislerin tahmini için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bulguların APRI, AAR, FIB-4, Lok ve Forns skorlarının düşük-orta derecede tanısal doğruluk ile uyumlu olduğunu saptamışlardır. Mevcut bulgular ışığında non-invazif fibrozis indekslerinin özefagus varislerinin tahmininde çok zayıf değere sahip oldukları tespit edilmiştir. Bunun sebebi sirozun her evresinde hatta siroz gelişmeden önce de özefagus varislerinin gelişebilmesidir.

Non-invazif fibrozis indekslerini HCC tanısındaki belirleyicilikleri yönünden analiz ettiğimizde, kabul edilebilir derecede belirleyiciliğe sahip indekslerin sırasıyla King's, APRI ve FIB-4 olduğu görüldü (Tablo 16). Bununla birlikte HCC tanısında Lok, Forns, AP ve Fİ indekslerinin tek başına belirleyici olmadığı izlendi. Literatür incelendiğinde King's skorunun Mısır popülasyonu için, fokal lezyon ortaya çıkmadan 1 yıl önce ve fokal lezyon tespit edildiğinde hastaların tespit edilmesinde kullanabileceği öne sürülmüştür (138). APRI ve FIB-4 için de benzer şekilde belli

etiyolojilere bağlı siroz tanılarında ve kısıtlı popülasyonlar ile yapılan çalışmalarda HCC'nin tahmininde umut vaat eden sonuçları elde edilmiştir. Ancak genel olarak non-invazif testlerin klinik uygulamada hepatoselüler karsinom gelişme riskini kolayca ve doğru bir şekilde tahmin edebileceğine dair kanıtlar hala çok azdır (139).

Hastalar Child-Pugh evrelerine göre üç gruba ayrılarak non-invazif fibrozis indeks skorlarının dağılımlarına göre median (min-max) veya ortalama (±standart sapma) değerleri karşılaştırıldığında ortaya çıkan sonuç Tablo 18'de özetlenmiştir. Child-Pugh evrelerine göre hastaların King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok ve Fİ skorları anlamlı farklılık göstermekteydi. İkili analizlerde, Evre C hastaların King's, APRI ve FIB-4 skorlarının, evre A ve evre B hastalardan daha yüksek olduğu izlendi. Ancak evre A ile evre B hastalar arasında bu non-invazif testlerin dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İkili analizlerde, Evre A hastaların AAR skorunun Evre B ve Evre C hastalardan anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi. Ancak Evre B ve Evre C hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. İkili analizlerde, Evre C hastaların Lok skoru Evre B hastalardan, Evre B hastaların skoru ise Evre A hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti. Post-hoc analizlerde, Evre C hastaların Fİ skorunun Evre A ve Evre B hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi. Ancak Evre A ile Evre B hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. Bununla birlikte Child-Pugh evrelerine göre hastaların Forns ve AP skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Lok indeksinin dağılımı, Child-Pugh evrelemesinin dağılımı ile ikili karşılaştırmalarında evrelerin ağırlığı ile Lok indeksinin artışındaki uyum dikkat çekmektedir. Diğer indekslerde ise ya evre A ile B veya evre B ile C arasında dağılım açısından belirgin bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın öncelikli odak noktası olarak, Child-Pugh skorları ile non-invazif test skorları korelasyon yönünden incelenmiştir. Tablo 19'da özetlendiği üzere King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok ve Fİ indeksleri ile Child-Pugh skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmektedir. Ancak bu korelasyon King's, APRI, FIB-4, AAR ve Fİ için düşük düzeyde, Lok için orta düzeyde bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir (140).

Hastalar MELD skorlarına göre iki gruba ayrılarak non-invazif fibrozis indeks skorlarının dağılımları, median veya ortalama değerleri karşılarştırıldığında, King's, APRI, FIB-4, Lok, Fİ indeksleri, AAR skoru ve Forns indeksi dağılımları anlamlı

derecede farklı bulunmuştur. Bununla birlikte MELD skoru grubuna göre hastaların AP indeksi dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın öncelikli odak noktalarından bir diğeri olarak MELD skorları ile ile non-invazif test skorları korelasyon yönünden incelendiğinde, King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok, Forns ve Fİ indeksleri ile MELD skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmektedir. Bu korelasyon APRI, FIB-4, AAR, Forns ve Fİ için düşük düzeyde, King's için orta düzeyde ve Lok indeksi için yüksek düzeyde bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir (140).

Uçar ve ark.'nın 73 KHB hastasının dahil edildiği, direk fibrozis belirteçleri ve APRI, FIB-4 ve Forns indeksin karaciğer biyopsi sonuçlarına göre iki gruba ayrılarak (F0-1: fibrozis yok ya da minimal, F2-4: belirgin fibrozis) değerlendirildiği bir çalışmada, APRI, FIB-4 ve Forns indeksleri belirgin fibrozisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (141). Kim ve ark.'nın 668 biyopsi yapılmış KHB hastasında FİB-4'ün, anlamlı (F≥2) ve şiddetli (F≥3) fibrozisi ve sirozu (F=4) tahmin etmek üzere, AAR, AP ve APRI indeksleri ile karşılaştırılabilir tanısal değer gösterdiği sonucuna varmışlardır (134). Şahin ve ark. aralarında AAR, FIB-4, AP, Forns, King's, Lok indekslerin de olduğu 10 adet non-invazif fibrozis belirteçlerini, 158 KHB'li hastadan alınan karaciğer biyopsilerini değerlendirmek üzere karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada Ishak skorlama sistemine göre anlamlı fibrozisi olanlar (F≥3) ve olmayanlar (F≤2) şeklinde iki grup karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak AP, Forns ve FIB-4'ün de aralarında bulunduğu dört adet indeks etkili modeller olarak bulunmuş, Lok indeks ise fibrozisin tahmininde en etkili non-invazif yöntem olarak değerlendirilmiştir (142). Non-invazif olan fibrozis indekslerinin karaciğer fibrozisini tahmin etmedeki verimlilik ve etkinlikleri benzer şekilde siroz prognozunu tahmin etmede de Child-Pugh ve MELD modellerine alternatif modeller olarak kullanılmaları için umut vaat etmektedir. Butt ve ark. FIB-4'ü Child-Pugh ve MELD ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, FIB-4'ün HCV tanılı hastalarda hepatik dekompanzasyon ve HCC'nin diğerlerine göre daha iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır (143).

Çalışmamızın sınırlılıkları olarak; kontrol grubunun olmaması, etiyolojideki kriptojenik olguların oranının çok yüksek olması, örneklem büyüklüğünün görece düşük olması, karaciğer biyopsisi ve fibrozisin histopatolojik evrelemesi bilgisine sahip olmamamız olarak sayılabilir. Ayrıca HE ve varis kanaması gibi akut hadiselerle

gelen hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve akut faz reaktanı olan albümin gibi parametrelerin de bu indekslerin hesaplamalarında yer alması verilerin optimum olmasına mani olmaktadır.

# 6. SONUÇLAR

Siroz küresel ölçekte mortbidite ve mortalitenin önde gelen ve giderek artan oranlara sahip bir nedenidir. İnsanlık tarihinin Hipokrat'a kadar uzanan çok eski zamanlarından beri varlığı ve hatta bazı olası etiyolojik faktörleri bilinmektedir. Bununla birlikte günümüzde halen bu hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozunun belirlenmesinde biyopsi yöntemi "altın standart" olma durumunu korumaktadır. Son yıllarda artan sayıda çalışma non-invazif yöntemlerin klinik pratikte biyopsi ihtiyacını azaltmak amacıyla literatüre kazandırılmıştır. Bunlardan siroz hastalarındaki prognozu tahmin etmede faydalanılan modeller bulunduğu gibi karaciğerdeki ilerleyici ve siroz ile sonlanması beklenen fibrozisin durumunu tahmin etmek üzere non-invazif fibrozis testleri de vardır. Bu testlerin bazı avantajları kolay ulaşılabilir olması, klinik pratikte halihazırda sıkça kullanılan tetkikleri baz almaları, tekrarlanabilir olmaları, daha düşük maliyet ve hasta konforuna hitap ediyor olmalarıdır. Çalışmamızda, klinik pratiğimizde sıkça kullanmakta olduğumuz ve sirozun olası prognozunu tahmin etmede bizlere bilgiler sunan Child-Pugh ve MELD skorlama sistemlerini değerlendirmeye aldık. Bu modellere göre elde edilen skorlarla, son yıllarda daha da fazla araştırmanın konusu olan non-invazif fibrozis indekslerinden AST/ALT oranı, APRI, Fİ, FIB-4 indeksi, Forns indeksi, King's skoru, Lok indeksi, yaş-platelet indeksi arasındaki ilişkiyi inceledik.

Child-Pugh evrelerinin hesaplanmasında değerlendirilen skorlar ile non-invazif test skorları korelasyon yönünden incelenmiştir. King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok ve Fİ indeksleri ile Child-Pugh skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon King's, APRI, FIB-4, AAR ve Fİ için düşük düzeyde, Lok için orta düzeyde bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir. MELD skorları ile ile non-invazif test skorları korelasyon yönünden incelenmiştir. King's, APRI, FIB-4, AAR, Lok, Forns ve Fİ indeksleri ile MELD skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon APRI, FIB-4, AAR, Forns ve Fİ için düşük düzeyde, King's için orta düzeyde ve Lok indeksi için yüksek düzeyde bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca Child-Pugh evrelerine göre dağılımlarına bakıldığında, non-invazif indekslerden Lok indeksinin dağılımı ve evrelerin ikili karşılaştırmalarında, Child-Pugh evresinin ağırlığı ile Lok indeksinin

artışındaki uyum dikkat çekicidir. Sonuç olarak Lok indeksi sirozun prognozunu tahmin etmede kullanılabilecek alternatif veya destekleyici bir model olarak değerlendirmeye alınabilir. Ancak bunun için daha fazla hasta sayısı ve spesifik hasta gruplarını içeren, daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, vd. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245-66.

2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. The Lancet. Mayıs 2014;383(9930):1749-61.

3. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. Am Fam Méd. 2019;100(12):759-70.

4. Gill RM, Kakar S. Liver and Gallbladder. İçinde: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 2021. s. 823-79.

5. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. Dtsch Ärztebl Int [İnternet]. 08 Şubat 2013;110(5). Erişim adresi: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0085

6. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol. Mart 2013;58(3):593-608.

7. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. J Hepatol. Ocak 2009;50(1):1-3.

8. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy:complications and risk factors. World J Gastroenterol. Ağustos 1999;5(4):301-4.

9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1-85.

10. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. Dtsch Ärztebl Int. 08 Şubat 2013;110(5).

11. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(45):16820-30.

12. Susan Standring. Liver. İçinde: Gray's Anatomy. 2021. s. 1205-1216.e1.

13. Gosling JA, Harris PF, Humpherson JR, Whitmore I, Willan PLT. Abdomen. İçinde: Human Anatomy, Color Atlas and Textbook. 2017. s. 135-212.

14. Couinaud C. Le foie: études anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957. 530 s.

15. Gupta A, Dixon E. Liver. İçinde: Gray's Surgical Anatomy. 2020. s. 453-457.e1.

16. Hansen J. Abdomen. İçinde: Netter's Clinical Anatomy. 2023. s. 155-230.

17. Hombach-Klonisch S, Thomas Klonisch, Jason Peeler. Abdomen. İçinde: Sobotta Clinical Atlas of Human Anatomy. Elsevier GmbH; s. 281-361.

18. Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres. DIGESTIVE GLANDS. İçinde: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. 5. bs 2020. s. 575-605.

19. Guadalupe Garcia-Tsao. Cirrhosis and Its Sequelae. İçinde: Goldman-Cecil Medicine. Twenty Sixth Edition. Elsevier, Inc.; 2020. s. 990-998.e3.

20. Vedat GÖRAL. Karaciğer Sirozunda Tanım ve Epidemiyoloji. Turk Klin J Intern Med Sci. 2007;3(16):1-5.

21. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of Cirrhosis and Ascites. N Engl J Med. 15 Nisan 2004;350(16):1646-54.

22. Guy J, Peters MG. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. Gastroenterol Hepatol. Ekim 2013;9(10):633-9.

23. Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, Cadzow E, Dillon JF, Fraser A, vd. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: Implications for treatment cost-effectiveness. Hepatology. Şubat 2013;57(2):451-60.

24. Lv GC. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. World J Gastroenterol. 2013;19(22):3481.

25. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, vd. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int. Eylül 2008;2(3):263-83.

26. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, vd. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. BMJ. 18 Kasım 2011;343(nov18 2):d6891-d6891.

27. Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, Merriman RB, Bass NM. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: A comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. J Hepatol. Ekim 2008;49(4):595-9.

28. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: HEPATOLOGY, Vol. XX, No. X 2016. Hepatology. Temmuz 2016;64(1):73-84.

29. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, vd. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. Mart 2015;148(3):547-55.

30. Başyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, Kefeli A, Yeniova A, Uzman M, vd. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. Dicle Tıp Derg. 08 Ocak 2016;42(4):416-21.

31. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul, Turkey, Kaya E, Yilmaz Y, Department of Gastroenterology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey; Marmara University Institute of Gastroenterology, Istanbul, Turkey. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. Turk J Gastroenterol. 14 Ekim 2019;30(10):865-71.

32. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, vd. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases: Hepatology, Vol. XX, No. X, 2017. Hepatology. Ocak 2018;67(1):328-57.

33. Wells RG. The Role of Matrix Stiffness in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. J Clin Gastroenterol. Nisan 2005;39(4):S158-61.

34. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Jenny Heathcote E, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. Hepatology. Mayıs 1995;21(5):1238-47.

35. James S. Lowe, Peter G. Anderson, Susan I. Anderson. Liver. İçinde: Stevens & Lowe's Human Histology. 5. bs 2020. s. 209-21.

36. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. Hepatology. Şubat 2006;43(S1):S54-62.

37. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J Clin Invest. 01 Mart 2007;117(3):539-48.

38. Comporti M, Arezzini B, Signorini C, Sgherri C, Monaco B, Gardi C. F2-isoprostanes stimulate collagen synthesis in activated hepatic stellate cells: a link with liver fibrosis? Lab Invest. Kasım 2005;85(11):1381-91.

39. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. J Hepatol. Ocak 2003;38:38-53.

40. Thurman RG. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 01 Ekim 1998;275(4):G605-11.

41. Xidakis C, Ljumovic D, Manousou P, Notas G, Valatas V, Kolios G, vd. Production of Pro- and Anti-fibrotic Agents by Rat Kupffer Cells; The Effect of Octreotide. Dig Dis Sci. Mayıs 2005;50(5):935-41.

42. Meyer DH, Bachem MG, Gressner AM. Modulation of hepatic lipocyte proteoglycan synthesis and proliferation by Kupffer cell-derived transforming growth factors type β1 and type α. Biochem Biophys Res Commun. Eylül 1990;171(3):1122-9.

43. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor β: Implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. Hepatology. Nisan 1990;11(4):599-605.

44. Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. J Clin Invest. 01 Aralık 1989;84(6):1780-5.

45. Bethea ED, Chopra S. Cirrhosis and Portal Hypertension. Içinde: Handbook of Liver Disease [Internet]. Elsevier; 2018 [a.yer 27 Nisan 2022]. s. 158-71. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323478748000110

46. Kamath PS. Chapter 74 - Overview of Cirrhosis. :9.

47. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, vd. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol. Mart 2018;68(3):563-76.

48. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. Hepatol Int. Şubat 2018;12(S1):1-10.

49. Baskol M, Ozbakir O, Coşkun R, Baskol G, Saraymen R, Yucesoy M. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol. Temmuz 2004;38(6):524-9.

50. Van Thiel D, Gavaler J, Schade R. Liver Disease and the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis. Semin Liver Dis. Şubat 1985;5(01):35-45.

51. Shivang Mehta, Michael B. Fallon. Cirrhosis of the Liver and Its Complications. İçinde: Cecil Essentials of Medicine. 10. bs 2022. s. 437-47.

52. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. N Engl J Med. 27 Nisan 2000;342(17):1266-71.

53. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. Ocak 2017;112(1):18-35.

54. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of Serum Aspartate to Alanine Aminotransferase in Chronic Hepatitis Relationship to Cirrhosis. Gastroenterology. Eylül 1988;95(3):734-9.

55. Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. Nisan 2011;43(4):309-13.

56. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. İçinde: Schiff's Diseases of the Liver. 8. bs 1999. s. .205.

57. Sillanaukee P. LABORATORY MARKERS OF ALCOHOL ABUSE. Alcohol Alcohol. 01 Kasım 1996;31(6):613-6.

58. Fagenson AM, Gleeson EM, Pitt HA, Lau KN. Albumin-Bilirubin Score vs Model for End-Stage Liver Disease in Predicting Post-Hepatectomy Outcomes. J Am Coll Surg. Nisan 2020;230(4):637-45.

59. Asbert M, Ginès A, Ginès P, Jiménez W, Clària J, Saló J, vd. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. Gastroenterology. Mayıs 1993;104(5):1485-91.

60. Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Stirnimann G, vd. Hemostatic Alterations in Patients With Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. Hepatology. Haziran 2020;71(6):2135-48.

61. Joseph R. Grajo, Sameer M. Mazhar, Silvana C. Faria, Robert Hanna, Michael R. Peterson, Masoud Shiehmorteza, vd. Cirrhosis and Hepatitis. İçinde: Abdominal Imaging. 2. bs Elsevier, Inc.; 2017. s. 403-18.

62. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded Gallbladder Fossa: Simple MR Imaging Sign of Cirrhosis. Radiology. Haziran 1999;211(3):723-6.

63. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T, Okazaki H, vd. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. Am J Roentgenol. Eylül 1999;173(3):591-6.

64. Gherlan GS. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease. World J Hepatol. 2015;7(12):1595.

65. McLaren MI, Fleming JS, Walmsley BH, Ackery DM, Taylor I, Karran SJ. Dynamic liver scanning in cirrhosis. Br J Surg. Mayıs 1985;72(5):394-6.

66. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. Kasım 2005;42(5):1208-36.

67. Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: Optimal measurement is key. Hepatology. Haziran 2010;51(6):1894-6.

68. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Potential Precipitating Factors of Esophageal Variceal Bleeding: A Case–Control Study. Am J Gastroenterol. Ocak 2011;106(1):96-103.

69. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, vd. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. Hepatology. Ağustos 2011;54(2):555-61.

70. García-Pagán JC, Laleman W, Abraldes JG, Mössner J. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. N Engl J Med. 2010;10.

71. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. Gastroenterology. Mayıs 1982;82(5 Pt 1):968-73.

72. Poonawala A. Prevalence of Obesity and Diabetes in Patients With Cryptogenic Cirrhosis: A Case-Control Study. Hepatology. Ekim 2000;32(4):689-92.

73. Hoefs JC, Ruyon BA. Spontaneous bacterial peritonis. Dis Mon. Eylül 1985;31(9):1-48.

74. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, vd. Delayed Paracentesis Is Associated With Increased In-Hospital Mortality in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. Am J Gastroenterol. Eylül 2014;109(9):1436-42.

75. Romero-Gomez M, Boza F, Garci'a-Valdecasas MS, Garci'a E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. Eylül 2001;96(9):2718-23.

76. McGuire B, Al Sibae M. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. Ther Clin Risk Manag. Temmuz 2009;617.

77. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. The Lancet. Kasım 2003;362(9398):1819-27.

78. Velez JCQ, Nietert PJ. Therapeutic Response to Vasoconstrictors in Hepatorenal Syndrome Parallels Increase in Mean Arterial Pressure: A Pooled Analysis of Clinical Trials. Am J Kidney Dis. Aralık 2011;58(6):928-38.

79. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. Ocak 2021;73(S1):4-13.

80. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. Korean J Intern Med. 01 Mart 2017;32(2):213-28.

81. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, vd. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology. Ağustos 2015;149(2):379-88.

82. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. Ocak 2006;44(1):217-31.

83. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. J Hepatol. Nisan 2005;42(1):S100-7.

84. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. Ağustos 1973;60(8):646-9.

85. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. Surgery. Ekim 1997;122(4):730-5; discussion 735-736.

86. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology. Temmuz 1987;7(4):660-4.

87. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh Classification to Quantitative Liver Function Tests for Assessing Prognosis of Liver Cirrhosis. Scand J Gastroenterol. Ocak 1989;24(3):269-76.

88. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. Nisan 2000;31(4):864-71.

89. Kamath P. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. Şubat 2001;33(2):464-70.

90. Brock GN, Washburn K, Marvin MR. Use of rapid Model for End-Stage Liver Disease (MELD) increases for liver transplant registrant prioritization after MELD-Na and Share 35, an evaluation using data from the United Network for Organ Sharing. Mandell MS, editör. PLOS ONE. 03 Ekim 2019;14(10):e0223053.

91. Freeman R. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl. Eylül 2002;8(9):851-8.

92. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, vd. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. Ocak 2003;124(1):91-6.

93. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatology. Eylül 2008;48(3):1002-10.

94. Biggins S, Bambha K. MELD-Based Liver Allocation: Who Is Underserved? Semin Liver Dis. Ağustos 2006;26(3):211-20.

95. Goldberg DS, Olthoff KM. Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions. Curr Transplant Rep. 01 Aralık 2014;1(4):232-7.

96. Said A. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol. Haziran 2004;40(6):897-903.

97. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, vd. Renal Failure in Patients With Cirrhosis and Sepsis Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis: Value of MELD Score. Gastroenterology. Aralık 2005;129(6):1944-53.

98. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. Hepatology. Mart 2007;45(3):789-96.

99. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, vd. A MELD-Based Model to Determine Risk of Mortality Among Patients With Acute Variceal Bleeding. Gastroenterology. Şubat 2014;146(2):412-419.e3.

100. Lefkowitch JH. General Principles of Biopsy Assessment. İçinde: Scheuer's Liver Biopsy Interpretation. 3. bs Elsevier Limited; 2021. s. 1-12.

101. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, Ilie M, Bacalbaşa N, Bratu OG, vd. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. J Formos Med Assoc. Şubat 2021;120(2):794-803.

102. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic fibrosis and cirrhosis. İçinde: Zakim and Boyer's hepatology - a textbook of liver disease. 5. bs Saunders Elsevier; 2006. s. 87-109.

103. Menghini G. One-Second Needle Biopsy of the Liver. Gastroenterology. Ağustos 1958;35(2):190-9.

104. Mohamadnejad M, Tavangar SM, Sotoudeh M, Kosari F, Khosravi M, Geramizadeh B, vd. Histopathological Study of Chronic Hepatitis B: A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems. Int J Organ Transplant Med. 2010;1(4):171-6.

105. Kumar R, Teo E, How C, Wong T, Ang T. A practical clinical approach to liver fibrosis. Singapore Med J. Aralık 2018;59(12):628-33.

106. Valva P. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1367.

107. Chou R, Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med. 04 Haziran 2013;158(11):807.

108. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT Ratio Predicts Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. Am J Gastroenterol. Ocak 1998;93(1):44-8.

109. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. Eylül 2000;95(9):2328-32.

110. Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio > or = 1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci. Eylül 1998;43(9):2156-9.

111. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, vd. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Arch Intern Med. 27 Ocak 2003;163(2):218-24.

112. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, vd. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Baltim Md. Ağustos 2003;38(2):518-26.

113. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. Scand J Gastroenterol. Temmuz 2005;40(7):867-72.

114. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, vd. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatol Baltim Md. Haziran 2005;41(6):1376-82.

115. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, vd. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatol Baltim Md. Mart 2011;53(3):726-36.

116. Ohta T, Sakaguchi K, Fujiwara A, Fujioka S ichi, Iwasaki Y, Makino Y, vd. Simple surrogate index of the fibrosis stage in chronic hepatitis C patients using platelet count and serum albumin level. Acta Med Okayama. Nisan 2006;60(2):77-84.

117. Bota S, Sirli R, Sporea I, Focsa M, Popescu A, Danila M. A new scoring system for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepat Mon. :8.

118. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, vd. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. Haziran 2006;43(6):1317-25.

119. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, vd. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. Temmuz 2007;46(1):32-6.

120. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. Ekim 2009;7(10):1104-12.

121. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, vd. Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. Ekim 2013;145(4):782-789.e4.

122. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, vd. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model: Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology. Ekim 2002;36(4):986-92.

123. Siregar RA, Dairi LB, Siregar GA. Forns index as a useful noninvasive predictor of esophageal varices in liver cirrhosis. Universa Med. 13 Aralık 2016;35(3):199.

124. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, vd. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. Mayıs 2003;37(5):1220-1.

125. Cross TJS, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C: Eur J Gastroenterol Hepatol. Temmuz 2009;21(7):730-8.

126. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, vd. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. Hepatology. Ağustos 2005;42(2):282-92.

127. Poynard T, Bedossa P, METAVIR, CLINIVIR cooperative study groups. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitisC virus. J Viral Hepat. Mayıs 1997;4(3):199-208.

128. Vaz J, Eriksson B, Strömberg U, Buchebner D, Midlöv P. Incidence, aetiology and related comorbidities of cirrhosis: a Swedish population-based cohort study. BMC Gastroenterol. Aralık 2020;20(1):84.

129. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7223.

130. Mukthinuthalapati PKVV, Syed M, Salazar M, Akinyeye S, Fricker Z, Ghabril M, vd. Prevalence of Comorbidities in Patients With Cirrhosis Admitted to U.S. Safety Net Hospitals and Their Impact on Clinical Phenotype of Admission: 1007. Am J Gastroenterol. Ekim 2018;113(Supplement):S566-7.

131. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z, vd. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. Dig Dis. 2021;39(4):358-65.

132. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase : alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: Is it a useful predictor of cirrhosis? J Gastroenterol Hepatol. Nisan 2000;15(4):386-90.

133. Anderson F. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. Hepatol Res. Temmuz 2000;18(1):63-71.

134. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, vd. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. Liver Int. Nisan 2010;30(4):546-53.

135. Meseeha M, Attia M. Esophageal Varices. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 26 Mayıs 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448078/

136. Chiejina M, Kudaravalli P, Samant H. Ascites. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 26 Mayıs 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470482/

137. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, king, lok, forns, and fibroindex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis. Med U S. 2015;94(42):e1795.

138. Metwally A, Jouda AA. The Value of King's Score as a Predictor of Risk of Hepatocellular Carcinoma among Egyptian Patients with Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. :7.

139. Marasco G, Colecchia A, Silva G, Rossini B, Eusebi LH, Ravaioli F, vd. Non-invasive tests for the prediction of primary hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 28 Haziran 2020;26(24):3326-43.

140. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. Malawi Med J J Med Assoc Malawi. Eylül 2012;24(3):69-71.

141. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, vd. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: Eur J Gastroenterol Hepatol. Eylül 2013;25(9):1076-81.

142. ŞahiN T, Süleymanlar İ. Evaluation of Liver Fibrosis by Ten Noninvasive Methods in Patients with Chronic Hepatitis B: A Comparative Study. Akdeniz Med J [Internet]. 10 Ocak 2018 [a.yer 07 Haziran 2022];4(1). Erişim adresi: http://akdeniztipdergisi.org/pdf/pdf_ATD_133.pdf

143. Butt AA, Ren Y, Lo Re V, Taddei TH, Kaplan DE. Comparing Child-Pugh, MELD, and FIB-4 to Predict Clinical Outcomes in Hepatitis C Virus-Infected Persons: Results From ERCHIVES. Clin Infect Dis. 01 Temmuz 2017;65(1):64-72.