T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA HİPOKOLESTEROLEMİ SIKLIĞI VE KARACİĞER SİROZ EVRE VE KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Suat Danışman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA HİPOKOLESTEROLEMİ SIKLIĞI VE KARACİĞER SİROZ EVRE VE KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Suat Danışman

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik Demirtunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, hekimlikteki bilgi birikimi ve deneyimlerini bizlere severek aktaran, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde yanımda olan ve manevi desteğini bizlerden esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a;

İhtisas sürem boyunca, hekimlikteki bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, bilgi ve becerilerimin gelişiminde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e

Uzmanlık eğitiminin zorlu ve keyifli günlerinde beraber çalıştığım ve anılar biriktirdiğim tüm hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince, İç Hastalıkları kliniğinde beraber çalıştığım ve yardımlarını untumayacağım Zülbiye ÖZTÜRK YÜCE'ye,

Üzerimde her daim emekleri olan, destekleri ve fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem ve babam Hülya DANIŞMAN ve Abdülhalim DANIŞMAN'a, sevgili eşim Oana DANIŞMAN'a, değerli kardeşlerim Halime DANIŞMAN ve Sena DANIŞMAN'a ve bu günleri göremese de iyi niyeti ve fedakarlıklarıyla yanımızda olan kıymetli Angelusa TİGANUS'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Suat DANIŞMAN

İstanbul - 2022

.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKLAR 54

KISALTMALAR

ADH : Antidiüretik hormon
ALP : Alkalen fosfoataz
ALT : Alanin aminotransferaz
AST : Aspartat aminotransferaz
CP : Child-Pugh
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GGT : Gama glutamil transferaz
HBV : Hepatit B virüsü
HCC : Hepatosellüler karsinom
HCV : Hepatit C virüsü
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HVBG : Hepatik Venöz Basınç Gradienti
HRS : Hepatorenal sendrom
HTGL : Hepatik trigliseriterit lipaz
INR : International normalized ratio
KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri
KHB : Kronik hepatit B
KVH : Kronik viral hepatitler
LPL : Lipoprotein lipaz
LCAT : Lesitin kolesterol asetiltransferaz
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
MELD : Model of End Liver Disease
MELD-Na : Model of End Liver Disease- Sodium
NASH : Non-alkolik steatohepatit
NAYKH : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
PMN : Polimorfonükleer
PT : Protrombin time
TIPS : Transjugüler intrahepatik porto-sistemik şant
SBP : Spontan bakteriyel peritonit
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Karaciğer sirozu etyolojileri 5
Tablo 2: Asit evrelendirmesi ve tedavi stratejisi 8
Tablo 3: West Haven Kriterleri 11
Tablo 4: Child Pugh Skorlaması 13
Tablo 5: MELD-Na skoru ve 3 aylık mortalite ilişkisi 14
Tablo 6: Hipokolesterolemi etyolojileri 18
Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri 24
Tablo 8: Hastaların hospitalizasyon sebepleri 24
Tablo 9: Karaciğer sirozu etyolojik dağılımı 25
Tablo 10: Karaciğer sirozlu hastalarda major komplikasyonların dağılımı 26
Tablo 11: Hastaların çalışma parametrelerinin dağılımı 27
Tablo 12: Gruplar arasında lipit düzeylerinin değerlendirilmesi-1 27
Tablo 13: Gruplar arasında lipit düzeylerinin değerlendirilmesi-2 28
Tablo 14: Karaciğer sirozlu hastaların CP sınıflaması ve MELD-Na skorlamasına göre dağılımları 29
Tablo 15: Hasta grubunda lipit düzeylerine göre CP ve MELD-Na skorlarının değerlendirilmesi 30
Tablo 16: Hasta grubunda CP Sınıflamasına ve MELD-Na Skorlamasına göre lipit düzeylerinin değerlendirilmesi 32
Tablo 17: Hasta grubunda lipit düzeylerine göre CP sınıflarının Değerlendirilmesi 34
Tablo 18: Hasta grubunda lipit düzeylerine göre MELD-Na gruplarının değerlendirilmesi 35
Tablo 19: Hasta grubunda lipit düzeyleri ile CP ve MELD-Na skorları arasındaki korelasyon analizi 36
Tablo 20: Hasta grubunda asit varlığına göre lipit düzeyleri 42
Tablo 21: Hasta grubunda varis kanama varlığına göre lipit düzeyleri 42
Tablo 22: Hasta grubunda hepatik ensefalopati varlığına göre lipit düzeyleri 43
Tablo 23: Hasta grubunda lipit düzeyleri ile siroz etyolojilerinin değerlendirilmesi 43

Tablo 24: Hasta grubunda çalışma parametrelerine göre lipit düzeylerinin değerlendirilmesi.....44
Tablo 25: Hasta grubunda lipit düzeyleri ile INR ve serum albümin değerleri arasındaki korelasyon analizi.....45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hasta grubunda CP sınıflarına göre total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit değerlerinin ortalamasının grafik gösterimi.....37
Şekil 2: CP sınıflamasına göre total kolesterol düzeylerinin dağılımı 37
Şekil 3: CP sınıflamasına göre LDL düzeylerinin dağılımı 38
Şekil 4: CP sınıflamasına göre HDL düzeylerinin dağılımı 38
Şekil 5: CP sınıflamasına göre trigliserit düzeylerinin dağılımı.....39
Şekil 6: MELD-Na skorlamasına göre total kolesterol düzeylerinin dağılımı 39
Şekil 7: MELD-Na skorlamasına göre LDL düzeylerinin dağılımı 40
Şekil 8: MELD-Na skorlamasına göre HDL düzeylerinin dağılımı.....40
Şekil 9: MELD-Na skorlamasına göre trigliserit düzeylerinin dağılımı 41
Şekil 10: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre total kolesterol düzeyleri.....46
Şekil 11: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre LDL düzeyleri 46
Şekil 12: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre HDL düzeyleri.....47
Şekil 13: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre trigliserit düzeyleri 47

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda hipokolesterolemi sıklığı, karaciğer sirozlu ve kontrol hasta grubunda serum lipit düzeylerinin değerlendirilmesi ve serum lipit düzeyleri ile karaciğer sirozunun evre ve komplikasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak yapılmış ve çalışmamıza 18 ve üzeri yaşında olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları Kliniği'nde yatan veya İç Hastalıkları polikliniğinde takipleri yapılan 176 karaciğer siroz tanısı almış ve 172 tane bilinen karaciğer hastalığı ve siroz tanısı almamış kontrol grubu çalışmamıza dahil edilip dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalarda siroz tanısı klinik, biyokimyasal, histolojik ve ultrasonografik yöntemlerle kesinleştirilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar; 18 yaş ve üzerinde olup herhangi bir karaciğer hastalığı siroz tanısı almamış, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserit düzeyleri belirlenmiş hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından küçük hastalar, kolesterol ve trigliserit düzeyini direk etkileyen ilaç kullanan hastalar, familial hiperkolesterolemisi ve lipit metabolizması hastalıkları olan hastalar, gebe ve postpartum dönemde olanlar, hepatosellüler karsinom (HCC) dışında malignitesi olan hastalar, lipit düzeylerini direk etkileyen hastalık ve sendromu olan hastalar (nefrotik sendrom, hipotiroidi, hipertiroidi, kronik pankreatit, malabsorbsiyon sendromları), septik tabloda olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), serum albumin, INR (International normalized ratio), hemoglobin, trombosit, serum kreatinin ve serum sodyum değerleri kaydedildi. Hastalarda siroz etyolojisi, karaciğer sirozunun major komplikasyonlarının varlığı ve derecesine göre bilgiler çalışmaya aktarıldı. Hepatik disfonksiyon Child-Pugh (CP) ve Model of End Liver Disease-Sodium (MELD-Na) skorlarına göre sınıflandırıldı. Hastalarda serum lipit düzeyleri ile bu değişkenler arasındaki ilişki değerlendirildi. IBM SPSS Statistics (IBM SPSS,

Türkiye) 23.0 Windows programı kullanıldı ve anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, 176 karaciğer siroz tanılı, 172 kontrol grubu olmak üzere 348 hasta yer aldı. Karaciğer siroz tanılı hastaların yaş ortalaması 62,2±11,1 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 63,2±17,9 yıl idi ($p >0,05$).

Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastaların serum lipit düzeyleri (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit) kontrol grubunda yer alan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Karaciğer sirozunun ilerlemesiyle korele olarak serum total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüş gözlemlenirken serum trigliserit düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı. Hasta grubunda hem CP hem de MELD-Na skorları ile total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyeri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Trigliserit düzeyi ile MELD-Na skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

Karaciğer sirozunun komplikasyonları ile serum lipit düzeyleri arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda, sirozlu hastalarda varis kanama sıklığı ve asit sıklığı ile orantılı olarak lipit düzeylerinde azalma gözlemlenirken, hepatik ensefalopati sıklığı ile lipit düzeylerinde azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dekompanse ve kompanse sirozlu hastaların lipit düzeyleri karşılaştırıldığında, dekompanse sirozlu hastaların total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri kompanse sirozlu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda, sirozlu hastaların lipit düzeyleri ile serum albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ve lipit düzeyleri ile INR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda hipokolesterolemi sık görülmektedir. Karaciğer sirozonun ilerlemesiyle korele olarak, serum total kolesterol düzeylerinde görülen azalma, serum total kolesterol düzeyinin karaciğer sentez fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir. İlerlemiş karaciğer hastalığı mevcut her hastada serum lipit düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Total kolesterol düzeyi, rutin olarak ölçülen bir parametre olarak karaciğer sirozlu hastalarda prognozu ön görmede kullanılabilir. Serum lipit

düzeyleri ile karaciğer sirozunun komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Sirozu, Hipokolesterolemi, CHİLD-PUGH, MELD, Karaciğer Sirozu Komplikasyonlar

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to investigate frequency of hypocholesterolemia in patients with liver cirrhosis. Evaluate serum lipid levels in patients with liver cirrhosis and control patients and relate the findings to the stage and complications of liver cirrhosis.

Materials and Methods: We conducted a retrospective study which consist of 348 patients (176 with liver cirrhosis and 172 control patients). The data of patients aged 18 years and older who were admitted in medical unit or attended outpatient department in Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital İnternal Medicine Clinic were retrospectively reviewed. Patients that enrolled in control group aged 18 years and older, who were free of any liver disease and cirrhosis with recorded total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglyceride levels. In patients with cirrhosis, the diagnosis was reached using clinical, biochemical, ultrasonographic, and histological data. Patiens aged younger than 18 years old, with recent use of medications that directly influence serum lipid levels, familial hypercholesterolemia and lipid metabolism disorders, pregnancy or postpartum periods, malignacy except hepatocellular carcinomas (HCC), chronic conditions that affect serum lipid levels (nephrotic syndrome, malabsorbtion syndromes, chronic pancreatits, hypothyroidism and hyperthyroidism) and septic patients were excluded from both groups in the study.

Patients data reviewed retrospectively and relevant data which included total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, liver function tests, serum albumin, INR (International normalized ratio), hemoglobin, thrombocyte, serum creatinine, serum sodium values were extracted from patients charts. Data of cirrhotic patients regarding to the etiology, existence of major complication and state of compensation/decompensation included in our study. Hepatic dysfunction was categorized according to Child Pugh (CP) and Model of End Liver Disease-Sodium (MELD-Na) scoring systems. We analyzed the relationship between serum lipid levels and these variables. IBM SPSS 23.0 for Windows program was used and and significance was evaluated at the $p<0.05$ level.

Results: Our study included in total 348 patients which consist of 176 patients with liver cirrhosis and 172 control patients. The mean age being 62,2±11,1 for patients with liver cirrhosis and 63,2±17,9 for control patients (p >0,05).

Our study demonstrated that there was a significant decrease in serum lipid levels (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride) of cirrhotic patients compared to the control group. Serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol diminished in correlation with progression of liver cirrhosis except for serum triglyceride level. The results from our study for cirrhotic patients explored that moderate negative correlation was found between total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol levels and CP score as well as MELD-Na score. There was no significant statistical correaltion between triglyceride levels and MELD-Na score.

Our study assesed the relatioship between the frequency of cirrhotic complications and serum lipid levels. We observed that the frequency of esophageal variceal bleeding and ascites increased in patients with reduced serum lipid levels. There was no stastically significant association between lipid profile reduction and hepatic encephalopathy. Significant reduction in serum levels of total cholesterol and HDL cholesterol was observed in decompensated cirrhotic patients compared to the compensated patients.

Our study revealed statistically significant direct relationship between serum lipid profile and albumin levels and INR values were inversely related to serum lipid profile.

Conclusion: Hypocholesterolemia commonly seen in patients with decompensated liver cirrhosis. Serum total cholesterol levels decline linearly with the progression of liver cirrhosis, this finding seems to underline that serum total cholesterol levels can be used in evaluation of synthetic function of the liver. It is therefore concluded that total cholesterol levels might be a significant parameter in predicting mortality and prognosis in cirrhotic patients and should be routinely checked in patients with advanced liver disease. Further studies are needed to assess the relationship between serum lipid levels and complications of liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis, Hypocholesterolemia, CHİLD-PUGH, MELD, Liver Cirrhosis Complications

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolesterol insan yaşamı için gerekli lipofilik bir molekül olup normal fonksiyonunu gösteren hücrelerde bir çok rol oynar. Hücre zarının önemli bir bileşeni olan kolesterol; D vitamini, steroid hormonlar, testosteron ve östrojen sentezinde öncül molekül olarak görev alır ayrıca safra tuzlarının yapısına katılarak yağda çözünen vitaminlerin sindirimine yardımcı olur (1). Lipit metabolizması bozuklukları göz önünde bulundurulduğunda hiperkolesterolemi üzerinde sıklıkla durulurken, hipokolesterolemi klinik olarak göz ardı edilmiştir. Hipokolesterolemi sık karşılaşılan bir tablo olup genellikle altta yatan sekonder sebeplere bağlı ortaya çıkar (2). Akut faz reaktanı olarakta bilinen kolesterolün serum düzeylerinde, inflamatuar belirteçlerdeki artışla bağlantılı olarak azalma görülür. Sepsis, post-travmatik hadiseler, cerrahi işlemler, yanık gibi durumlarda da hipokolesterolemiye sık rastlanılır. İnflamatuar sitokinlerde artışla birlikte vücut artan enerji ihtiyacını ve doku hasarında artan kolesterol ihtiyacını karşılayacak kolesterol sentezini gerçekleştiremez (3). Kronik hastalıklarda görülen malnutrisyon da hipokolesteroleminin sebeplerindendir (4). Ayrıca hipokolesterolemi ile hastanede yatan hastarın ölüm sıklığındaki artış arasında ilişki bulunmuştur (5). Hipokolestrolemi tanım olarak, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin genel popülasyonda, yaş ve cinsiyete göre 5 persentilin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (Bu ise Birleşik Devletlerde yetişkin bir erkek için total kolesterol düzeyinin 131-154 mg/dl olmasına tekabül eder) (6).

Siroz, dünya genelinde karaciğer ile ilişkili ölümlerin en sık sebebidir. Karaciğerde meydana gelen ve ilerleyici fibrozun son evresi olup karaciğer parankim bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanır. Sirozun başlangıç dönemi olan kompanse evrede hastalar genellikle asemptomatiktir. Dekompansasyon ise kompanse evredeki bir siroz hastasında, yeni gelişen asit, özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati veya bazı hastalarda bilirubin konsantrasyonlarındaki artış ile tanımlanır (7).

Karaciğer kolesterol hemostazında kas ve yağ dokusu ile birlikte merkezi rol oynar. Karaciğer vücutta kolesterol ve fraksiyonlarının sentezlendiği en önemli yerdir. Karciğer fonksiyonlarında azalma ile korele olarak plazma kolesterol düzeylerinde düşüş gözlemlenir (8). Ayrıca siroz gelişimine neden olan hepatik

hasar, çeşitli sitokinlerin aracılık ettiği, hepatositlerin ölümü ve fibrotik karaciğer dokusu gelişmiyle sonuçlanan devam eden bir inflamatuar sürecin sonucudur (9). Karaciğerde meydana gelen, bu kronik inflamatuar süreçte hipokolesterolemiye sebep olur. Kronik karaciğer hastalıklarında görülen hipokolesteroleminin başlıca sebepleri:

1. Lipit metabolizmasının düzenlenmesinde ve lipoprotein bileşiklerinin oluşumuna katkı sağlayan lipoprotein lipaz (LPL), lesitin kolesterol asetiltransferaz enzim (LCAT) ve hepatik trigliseriterit lipaz (HTGL) aktivitelerindeki azalma .
2. Hepatositlerde gerçekleşen yağ asidi sentezinin azalması.
3. Apolipoprotein A1 sentezinin azalması ve buna sekonder azalan LCAT aktivitesi HDL sentezinde azalmaya sebep olurken, apolipoprotein B100 sentezindeki azalma LDL sentezinde azalmaya sebep olur.
4. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezindeki azalma ise portositemik şanta bağlı yağ asitlerinin elde edilebilirliğin azalması ve sirozlu hastalarda artan yağ asidi oksidasyonuna bağlı gözlemlenir
5. Kronik inflamasyon (9, 10, 11).

CP skorlama sistemi, total bilirubin, serum albumin, International normalized ratio (INR), hepatik ensefalopati ve asit parametrelerini içeren karaciğer sirozunda prognozu değerlendirmek için en sık kullanılan skorlama sistemidir (12). 2000 yılında geliştirilen Model Of End Liver Disease (MELD) skorlama sistemi ise serum kreatinin, total bilirubin, INR ve serum sodyum parametrelerini içeren matematiksel formülden oluşan, ilk olarak transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulanan hastalarda sağkalımı öngörmek amacıyla geliştirildiysede şu anda karaciğer transplantasyonu planlanan hastalarda önceliği değerlendirmek amacıylada kullanılan bir skorlama sistemidir (13).

Literatürde sirozlu hastalarda hipokolesterolemi ve lipit düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili yapılan az sayıda çalışmada, sirozlu hastalarda lipit düzeylerinin genel popülasyona göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Biz çalışmamızda karaciğer sirozlu ve kontrol hasta grubunda lipit düzeylerini karşılaştırmak ve sirozlu hastalarda lipit düzeyleri ile CP ve MELD-Na skorlarına göre karaciğer sirozunun şiddeti ve karaciğer sirozunun komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER

Karaciğer vücut ağırlığının yaklaşık % 2.5'ini oluşturan vücudun en büyük parankimatöz solid organıdır. Vücutta besinlerin metabolizmasında ve artık metabolitlerin atılımında esas rol oynar. Karaciğerin başlıca görevi bağırsaktan emilen maddelerin güvenli bir şekilde sistemik dolaşıma katılımını sağlamaktır.

Karaciğerin en temel fonksiyonel birimleri karaciğer lobüllerdir. Her bir lobül hepatosit, safra kanalikülü, sinüzoid, Kuppfer hücreleri, hepatik arteriol ve venülden oluşur. Karaciğer bilirubin metabolizması, aminoasitlerin ve proteinlerin üretimi, bağıraklardan gelen azotlu bileşiklerin üreye dönüştürülmesi, yağ asitlerinin oksidasyonu, kolesterol ve lipoproteinlerin sentezi, vitamin ve minerallerin detoksifikasyonu ve depolanması gibi birçok temel fonksiyona sahiptir (14).

Karaciğer vücutta bir çok organ ile etkileşim halinde olan kalp debisinin yaklaşık %25'ini alan ve dolaşımı iki damar sistemi ile sağlanan özgün bir organdır. Karaciğer kan akımının, % 25'i hepatik arter tarafından sağlanırken kalan % 75'lik kısım ise portal ven aracılığı ile sağlanır. Arteriyel ve portal kan, hepatik venöz sistem aracılığı ile sistemik dolaşıma katılmadan önce hepatik sinüzoidlerde birbirine karışır (15).

Karaciğer vücuda zararlı maddelerin detoksifikasyonunda ve uzaklaştırılmasında merkezi rol oynarken bunu karaciğer parankiminde ve dışında bulunan hücreler aracılığı ile gerçekleştirir. Karaciğer parankiminin dışında bulunan Kuppfer hücreleri ve sinüzoidal endotel hücreleri tüm vücutta olduğu gibi karaciğerinde savunma mekanizmasında rol oynar. Buna ek olarak karaciğer parankiminde bulunan hepatositlerde dahil her hücrenin kendini savunma mekanizması mevcuttur (16). Kronik karaciğer hastalığı altı aydan uzun süren, karaciğer fonksiyonlarında azalma sonrası gittikçe ilerleyen, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi, protein sentezi, metabolizmanın zararlı ürünlerinin detoksifikasyonu ve safra ekskresyonunda azalma gibi hepatosellüler fonksiyonlarda kayıp ile kendini gösterir (17).

2.2.KARACİĞER SİROZU

2.2.1.Genel Bilgiler

Siroz, karaciğerde farklı mekanizmalar ile meydana gelen hasar sonrası gelişen, nekroinflamasyon ve fibrogenez sürecidir. Siroz aynı zamanda, hepatik vasküler yapılarda meydana gelen bozukluklar ile karakterizedir. Vasküler yapılarda meydana gelen bu bozuklukar, portal kan akımına karşı direnç gelişimi ve bunun sonucu olarak portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanır (18).

Karaciğer sirozu gelişiminde bir çok farklı faktör ve etyoloji yer alsada, hepatositlerde meydana gelen dejenerasyon ve nekroz, karaciğer parankiminin yerinin fibröz doku ile kaplanması ve rejenerasyon nodüllerinin gelişimi, sirozun gelişimiyle ortaya çıkan ortak patolojik özelliklerdir (19).

2.2.2.Epidemiyoloji

Siroz, gelişmiş ülkelerde daha sık görülen morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde, yetişkinlerde ölümlerin en sık 14. sebebi olan siroz, orta Avrupada ise ölümlerin en sık 4. sebebidir. Dünya genelinde her yıl 1.030.000 kişi siroz nedeniyle ölmektedir (18).

Siroz nedeniyle Avrupada her yıl 5.500 hasta karaciğer nakil endikasyonu alır. Gelişmiş ülkelerde en sık sebepler hepatit C virüsü (HCV), alkol kullanımı ve sayısı gittikçe artan non-alkolik steatohepatit (NASH) iken Asya'nın çoğunda ve Afrikada ise en sık sebep hepatit B virüsüdür (HBV). Karaciğer sirozunun prevelansını değerlendirmek zor olmakla birlikte muhtemelen sayı olarak raporlanan değerin üzerinde siroz prevelansı mevcuttur (19).

2.2.3.Etyoloji ve sınıflandırma

Karaciğerde kronik olarak hasar gelişimine neden olan herhangi bir faktör siroz gelişimine neden olabilir. Sirozun erken tanısında hastalar, alkol kullanımının miktarı ve süresi, HBV ve HCV bulaşı açısından risk faktörleri (örn. endemik bölgede doğmak, şüpheli cinsel ilişki, intravenöz madde kullanımı, kaza ile kan veya vücut sıvılarıya temas), transfüzyon öyküsü, ailede otoimmün veya hepatik hastalık öyküsü açısından sorgulanmalıdır (Tablo 1), (20).

Tablo 1: Karaciğer Sirozu Etyolojileri

En Sık Sebepler	**Nadir Sebepler**
• Alkol	• Otoimmün hepatit
• Kronik Viral Hepatitler (KVH)	• İlaçlar ve toksinler (alfa metil dopa, amiodaron, izoniyazid)
• Non-alkolik yağlı karaciğerer Hastalığı (NAYKH)	• Kalıtsal metabolik hastalıklar: - Alfa-1 antitripsin eksikliği - Aminoasit metabolizması bozuklukları - Porfiria - Wilson Hastalığı
• Primer ve sekonder biliyer siroz	• İdiyopatik: - Granülamatöz karaciğer hastalığı - Polikistik karaciğer hastalığı
• Hemokromatozis	• Enfeksiyon (Brusella, Tersiyer Sifiliz, Şistozomiyaz)
• Biliyer darlıklar	• Vasküler anormallikler: - Budd-Chiari sendromu - Veno-oklüzif hastalık - Kronik sağ kalp yetmezliği

2.2.4.Klinik Bulgular

Kompanse siroz evresinde, karaciğer yeterli seviyede vital fonksiyonlarını gerçekleştirebildiği için hastalar genellikle asemptomatiktir, dekompanse siroz evresinde ise ileri seviyede organ hasarına bağlı olarak karaciğer vital fonksiyonlarını gerçekleştiremez (21). Kompanse evredeki siroz hastaları genellikle asemptomatik olup bu hastaların bir kısmı rastlantısal olarak yapılan laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntülemeler ve fizik muayne bulguları ile tanı alırlar. Bu hastalarda hafif aminotransferaz yükseklikleri veya yapılan radyolojik tetkiklerde splenomegali veya hepatomegali saptanabilir. Dekompanse siroz hastaları ise karaciğer yetmezliğine ve portal hipertansiyona bağlı çok farklı semptom ve belirtiler ile ortaya çıkabilirler. Hastalarda ortaya çıkan asit, obstruktif sarlık, hepatik ensefalopati, varis kanaması ve HCC gelişimi kompanse evreden dekompanse evreye geçiş açısından anlamlıdır. Spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve hepatorenal sendrom (HRS) ise siroza bağlı ortaya çıkan diğer komplikasyonlardandır (22).

2.2.4.1.Semptomlar

Erken evre ve kompanse sirozda daha sık olarak anoreksi, kilo kaybı, halsizlik ve vitamin D emilim bozukluğuna bağlı osteoporoz görülebilir. Dekompanse karaciğer sirozunda ise klinik olarak kaşıntı, skleralarda ve ciltte sarılık, gastrointestinal sistem kanamaları, mental durum değişikliği daha ön planda görülür (20).

Karaciğer sirozlu hastaların hormon seviyelerinde normal popülasyona göre farklılıklar görülebilir. Sirozun evresine bağlı olarak, erkeklerde libido kaybı, infertilite, jinekomasti görülürken kadınlarda ise kronik anovulasyon, sekonder amenore, oligomenore ortaya çıkabilir. Ayrıca bu semptomlar hastalığın evresinden bağımsız olarak hipotalamik-pitüiter disfonksiyonuna bağlıda oluşabilir (23). Kaslarda kramplar ve uyku bozuklukarı siroz hastalarında görülebilen diğer semptomlardan olup kas kramplarının siroz hastalarında daha sık görülmesinin nedeni sıvı ve elektrolit düzensizlikleridir (24).

2.2.4.2.Fizik Bulgular

Düşük kan basıncı: Sirozun ileri evrelerinde sıklıkla ortalama arteriyel kan basıncı düşmeye başlar. Ortalama arter basıncındaki düşüklük hastalığın prognozu açısından önemlidir (25).

Cilt bulguları: Sarılık ve spider anjiom siroz hastalarında sık gelişir. Spider anjiom sıklıkla gövde, yüz ve üst ekstremitelerde ortaya çıkar. Arteriyolün üstüne basmakla kaybolur. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da seks hormon metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (26).

Jinekomasti: Erkeklerde görülen palpe edilen, sert, subareolar yerleşimli meme dokusu olarak tanımlanır. Siroz hastalarında, testostosteron miktarındaki azalma ve östrojen miktarındaki artışa bağlı ortaya çıkar (27).

Palmar eritem: Karaciğer yetmezliğine bağlı artan östrojen miktarı ve bunun sonucunda gelişen, vasküleritede artış nedeniyle görülür. Ellerin palmar yüzeyindeki, tenar ve hipotenar bölgelerde simetrik, ağrısız ve kaşıntısız kızarıklık olarak ortaya çıkar (28).

Kaput Medusa: Portal hipertansiyonun neden olduğu ön karın duvarı boyunca ve umbilikus çevresinde oluşan umbilikal venlerdeki genişleme ve kıvrımlara bağlı oluşan görüntüdür (29).

Karaciğer sirozunda ortaya çıkan diğer abdominal bulgular; asit, splenomegali ve hepatomegalidir.

Asteriksis: Hepatik ensefalopatisi mevcut hastalarda, motor kontrol kusuruna bağlı gelişen, agonist kaslarda tonisite kaybı sonucu antagonist kaslarda görülen kasılma hareketleridir. Ellerde bilateral olarak asenkronize tremor olarak görülür (30).

2.2.5.Sirozun Major Komplikasyonları

2.2.5.1.Asit:

Peritoneal boşlukta 25 ml üzerinde sıvı birikimi olarak tanımlanır. Sirozun en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biri olup siroz tanısı almış hastaların, % 60'ında 10 yıl içerisinde asit gelişir. Siroz zemininde gelişen asit, hastalığın kötü prognoz göstergelerindendir. Siroza bağlı asit gelişiminin temelinde, sodyum atılımının bozulması ile ortaya çıkan pozitif sodyum dengesi ve bunun sonucu olarak görülen su tutulumu ile ekstrasellüler sıvı hacmindeki genişlemeler yatar. Bu durumun sonucu olarak yüklü miktarda sıvı periton aralığında, plevral aralıkta ve interstisyel aralıkta birikmeye başlar (31).

Asit gelişminin patofizyolojisinde üç ana faktör ön plana çıkar. Bunlar; portal hipertansiyon, splanknik ve periferik arteriyel vazodilatasyon ve nörohormonal aktivasyondur (32). Asit, siroz hastalarında portal hipertansiyon zemininde gelişir. Asit gelişimi açısından kesin bir eşik değer bildirimesede, portal basınç 12 mm Hg'nın altında asit gelişimi nadirdir. Portal hipertansiyon, hepatik sinüzoidlerde hidrostatik basıncın artmasına sebep olarak sıvının peritoneal boşluğa geçişinde rol oynar (33). Karaciğerde meydana gelen ilerleyici kollajen sentezi ve nodüler oluşumlar, karaciğerin normal vasküler yapısında değişikliklere sebep olur ve portal kan akımına karşı direnç gelişir. Kollajenin özellikle Disse aralığında birikmesi, sinüzoidlerin kasılmasına ve sinüzoidlerde elastisite kaybına sebep olarak portal akıma karşı ek bir mekanik darlık meydana getirir (34).

Siroz hastalarının sistemik dolaşımındaki değişikliklerde asit gelişimine katkı sağlar. Portal hipertansiyonun bir sonucu olarak vazodilatör maddelerin üretiminde ve nitrik oksit aktivitesinde artış görülür. Splanknik ve sistemik dolaşımda meydana gelen vazodilatasyon, arteriyel basınç ve sistemik vasküler dirençte azalmaya sebep olurken, plazma hacminde ve kalp debisinde artışa sebep olur. Sistemik vazodilatazyon süresince kan basınıcını korumak amacıyla efektif sodyum tutulumu uyarılırken, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) ve santral sinir sistemi gibi vazokonstriktör sistemler devreye girer (35). RAAS'ın aktif hale gelmesi ile renal arterlerde meydana gelen vazokonstriksyon sonucu renal kan akımı azalır ve antinatriüretik sistem aktif hale gelir, sonuç olarak vücutta su ve tuz tutulumu artar (36). Sinüzoidal basınçtaki artış ile hepatik lenf üretimi artar. Lenfatik drenaj kapasitesinin aşımı sonucu aşırı lenf periton boşluğunda toplanır ve asit gelişir (37). Asit klinik ve ultrasonografi sonuçlarına göre 3 evreye ayrılır (Tablo 2).

Tablo 2: Asit evrelendirmesi

Asit Evresi	Tanım
Evre 1	Hafif asit; sadece ultrasonografi ile saptanabilir
Evre 2	Orta asit; batında simetrik distansiyon oluşturan asit
Evre 3	İleri asit; aşikar abdominal distansiyon oluşturan asit

2.2.5.2.Özefagus varis kanaması:

Özefagus varisleri, portal ven ile sistemik venöz dolaşımı birbirine bağlayan portosistemik kollaterallerdir. Siroz hastalarının yaklaşık %50'sinde görülür. Özefagus varisine bağlı kanamalarda mortalite riski yüksektir (38).

Karaciğer sirozuna bağlı gelişen en major üç komplikasyondan biri olup portal hipertanisyonla ilişkilidir. Portal hipertansiyon tanım olarak hepatik venöz basınç gradienti (HPVG)'nın 6 mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Portal basıncın artışının bir sonucu portosistemik kollateraller gelişir ve sonuç olarak varis kanaması, asit ve portosistemik ensefalopati gelişimine zemin hazırlanır (39).

Portosistemik kollateral damarlar yüksek dirençlidir, bu nedenle splanknik kanın neredeyse tamamı portal sisteme akar. Humoral ve mekanik faktörlere bağlı

portal dolaşımdaki kan akımına karşı direnç arttıkça portal akım azalır ve kollateral kan akımında artış meydana gelir. Bu kollateraller, sol gastrik ven ile azigos ven arasında, özefagusun alt kısmında varikositeler şeklinde ortaya çıkar. HPVG'nin 12 mmHg'nın altında olduğu durumlarda varis kanaması görülme olasılığı düşüktür (40).

Özefagus varisine bağlı aktif kanamalarda, endoskopik skleroterapi ve band ligasyonu kanamayı durdurmada en etkili yöntem olup, aktif kanaması olan hastalarda somatostatin analogları ile uygulanan farmakolojik tedavi ise kanama kontrolünde %80 etkilidir. Endoskopik ve farmakolojik tedavinin başarısız olduğu durumlarda, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) iyi bir alternatif yöntemdir. Profilakside ise non selektif beta blokerler ilk tercihtir (38).

2.2.5.3.Spontan bakteriyel peritonit:

Siroz hastalarında savunma mekanizmalarının yetersizliğine bağlı bakteriyel enfeksiyon eğiliminde artış görülür. SBP, siroz hastalarında en sık karşılaşılaşılan ve en ciddi enfeksiyöz komplikasyon olup, asitin eşlik ettiği siroz hastalarının %25'inde görülür (41).

Spontan bakteriyel peritonit; altta yatan herhangi bir viseral perforasyon, abse, akut pankreatit veya kolesistit gibi batın içi inflamasyon odağının bulunmadığı bir hastanın asit sıvısında gelişen enfeksiyon olarak tanımlanır. SBP tanısı için parasentez ile elde edilen asit sıvısındaki polimorfonükleer lökosit (PMN) hücre sayısının, 250 mm^3 üzerinde olması ve bakteriyel kültürde tek bir mikroorganizmanın izole edilmesi gerekir. Bunun nedeni olarak ise SBP'in genellikle monomikrobiyal enfeksiyon zemininde gelişmesi gösterilirken, kültürde birden fazla mikroorganizmanın izole edilmesi sekonder peritoniti akla getirmelidir (42, 43).

SBP vakalarının etyolojisinde en sık izole edilen mikroorganzimalar gram negatif basillerden, Escherichia coli ve Klebsiella Pnömoniaedir. Vakaların % 60'ından sorumludur (44).

Siroz hastalarında SBP patogenezinde bakteriyel translokasyon rol oynar. Bakteriyel translokasyon, canlı veya canlı olmayan bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin (DNA ve endoktsinler) bağırsak lümenini geçerek mezenterik lenf

nodlarına veya bağırsak dışına yerleşmesidir. Bakteriyel translokasyon sonucu normal bağırsak florası ve organizmlar arasındaki dengenin bozulması ile inflamatuar reaksiyon tetiklenir ve enfeksiyon gelişimine zemin hazırlanır (44, 45).

Asitli bir hastada SBP kliniği spesifik olmamakla birlikte en sık karşılaşılan semptom ve belirtiler ateş (%69), karın ağrısı (%59), hepatik ensefalopatiye bağlı beliritler ve batında hassasiyettir (46).

Klinik olarak SBP'in başlangıç tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden, sefotaksim ampirik tedavide ilk tercihtir. Komplike olmayan SBP vakalarında, ofloksasin veya diğer oral kinolon grubu antibiyotikler sekiz gün boyunca kullanılabilir. SBP öyküsü mevcut hastaların uzun dönem profilaksisinde Norfloksasin 400 mg/gün uygulanır (47).

2.2.5.4.Hepatik ensefalopati:

Hepatik ensefalopati, hepatik fonksiyon bozukluğu ve bağırsaktaki kanın portosistemik şantına bağlı görülen nöropsikiyatrik sendromdur. Genellikle altta yatan gastrointestinal sistemde kanama, enfeksiyon, renal ve elektrolit bozukluklar gibi presipite eden bir faktör varlığında gelişir (48).

Hepatik ensefalopati gelişiminde amonyak ve manganez gibi nörotoksinler rol oynarken hücresel seviyede değişikler astrositlerde gerçekleşir. Astrositler amonyağı metabolize etme yeteneğine sahip tek serebral hücredir. Amonyak kalın bağırsakta bulunan intestinal flora tarafından üretilir. Amonyağın portal dolaşımdaki konsantrasyonu yüksek miktarda olup normal hepatik fonksiyona sahip bireylerde amonyağın %90'ı karaciğerde metabolize edilir. Siroz hastalarında hepatik ensefalopati gelişimine katkı sağlayan faktörlerin çoğu kan amonyak seviyesinde artışa sebep olur (48, 49). GABA reseptör kompleksine etki eden endojen benzodiyazapinler ve diğer nörosteroid maddelerdeki artışta hepatik ensefalopati gelişimine katkı sağlar (50).

Hepatik ensefalopatide, mental durumun değerlendirilmesinde West Haven Kriterleri kullanılır (Tablo 3) (51). Hepatik ensefalopati yönetiminde presipite edici faktörler hızlı bir şekilde belirlenmeli ve ortadan kaldırılmalıdır. Gastrointestinal sistem kanaması, enfeksiyonlar, renal veya elektrolit bozukluklar, psikoaktif ilaç

kullanımı, diyette yüksek miktarda protein alımı ve kabızlık hepatik ensefalopati gelişimine neden olabilir (52). Derin ensefalopati tablosunda oral alım 24-48 saat boyunca kesilip parenteral glukoz tedavisi uygulanabilir. Emilemeyen disakkaritlerden olan laktuloz hepatik ensefalopati tedavisinde ilk tercih ajanlardandır. Laktuloz bağırsaktaki dissakaridazlar tarafından ayrıştırılamadığından kalın bağırsağa ulaşır, kalın bağırsakta gerçekleştirdiği asidifikasyon ile portal kandaki amonyak düzeyini azaltır (53).

Tablo 3: West Haven Kriterleri (51)

Evre 1	Farkındalıkta azalma, anksiyete, Odaklanma süresinin kısalması
Evre 2	Letarji veya apati Minimal zaman ve mekan oryantasyonunda bozukluk Belirgin olmayan kişilk değişikliği
Evre 3	Hipersomni, aşikar oryantasyon bozukluğu
Evre 4	Koma, sesli ve ağrılı uyarana cevap yok

2.2.5.5.Hepatorenal Sendrom:

Hepatorenal sendrom, fulminan karaciğer yetersizliği ve ilerlemiş siroz hastalarında görülen, geri dönüşümlü fonksiyonel renal bozukluktur. Renal yetmezlik yapan farklı bir sebep olmaksızın, GFR'de ve renal plazma hızında düşüş ile karakterizedir. HRS'nin belirgin özelliği, şiddetli renal vazokonstriksiyona eşlik eden periferik arteriyel vazodilatasyondur. HRS'de tübüler fonksiyonlar korunurken, proteinüri ve böbreklerde histolojik değişiklik görülmez.

Tip 1 HRS: Çok hızlı ilerleyen renal yetmezlik tablosuna sebep olur. İki haftadan kısa sürede başlangıç serum kreatinin seviyesinin ikiye katlanarak > 2.5 mg/dl olması veya kreatinin klirensinin % 50 azalarak < 20 ml/sn olarak tanımlanır.

Tip 2 HRS: Ilımlı, stabil seyreden renal yetmezlik ile karakterize olup serum kreatinin > 1.5 mg/dl dir. Tip 1 HRS'nin aksine presipite eden bir faktör yoktur ve refraktör asite bağlı ortaya çıkar (54).

Tip 1 HRS tedavisinde hospitalizasyon gerekirken, tip 2 HRS hastaları ayaktan takip edilebilir. Hastanede yatan hastalarda santral venöz girişim ile

intravasküler hacim durumu değerlendirilerek sıvı ve albumin desteği sağlanır. Diüretik ilaçlar kesilir, ileri asit olan vakalarda ise parasentez uygulanır (55). HRS'nin tedavisinde farmakolojik tedavi, TIPS, renal replasman tedavisi ve karaciğer nakli uygulanabilir. HRS'nin farmakolojik tedavisinde sistemik vazokonstirktörler umut vadeden ilaçlardır. Splanknik vazodilatasyonu azaltarak, renal vazokonstiksyonu azaltırlar (56). Karaciğer nakli HRS hastalarında renal disfonksiyon ve karaciğer hastalığı açısından kür sağlaması nedeniyle en iyi tedavi seçeneğidir (57).

2.2.6.Karaciğer Sirozunda Prognoz

Siroz hastalarında dekompanse evreye geçiş erken mortalite riskinin hızlı bir şekilde arttığının göstergesidir. Siroz hastalarında prognozu değerlendirmede, CP skorlaması yıllarca referans kabul edilmiş olmakla birlikte bu sınıflamadaki bazı verilerin öznel değerlendirilmesi CP skorlamasının güvenlirliğini sınırlandırmıştır. MELD skorlaması ise esas olarak TIPS uygulanacak siroz hastalarında prognozu değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. MELD skorlaması aktif olarak karaciğer nakli planlanan adaylarda önceliği değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (58).

2.2.6.1.CHİLD PUGH Skorlaması

Skorlama ilk olarak portal hipertansiyon nedeniyle portokaval şant cerrahisi ve özefagus transeksiyonu uygulancak siroz hastalarında riski değerlendirmek amacıyla Child ve Turcotte tarafından 1964 yılında tasarlanmıştır. Child ve Turcotte tarafından tasarlanan bu skorlama sisteminde serum bilirubin, serum albumin, asit, nörolojik bozukluk ve beslenme bozukluğu olmak üzere beş tane klinik ve laboratuar parametre kullanılmıştır (59). Bu skorlamadan 10 sene sonra skorlama sistemi Pugh tarafından yeniden düzenlenmiş ve beslenme bozukluğu sınıflamadan çıkarılarak, protrombin zamanı (PT) veya INR sınıflamaya eklenmiştir (Tablo 4), (60).

Klinik olarak CP skorlaması, yatak başında kolaylıkla hesaplananbildiği için HCC ve karaciğer dışı cerrahi planlanacak hasta adaylarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (61). CP güvenilirliğini arttırmak için karaciğer fonksiyonunu gösteren farklı değişkenler sınıflamaya dahil edilmek istenmiş ama uygun görülmemiştir (62). CP sınıflmasında kullanılan beş parametre ampirik olarak

belirlenmiştir. Puanlamadaki her bir puan artış ile orantılı olarak mortalite riskindeki artış arasında kanıt bulunamamıştır. Niteliksel değişkenler olan ensefalopati ve asitin güveniliriliğide belirsizdir (13). CP skorlaması ek olarak karaciğer sirozuna bağlı gelişecek komplikasyonlarının görülme sıklığı ile de ilişkilidir. Örnek olarak CP skorlamasına göre C sınıfında yer alan hastaların, A sınıfında yer alan hastalara göre varis kanaması geçirme olasılığı daha yüksektir (63). Ayrıca abdominal cerrahi uygulanan karaciğer sirozlu olguların sağkalım oranlarının araştırıldığı bir çalışmada A sınıfındaki sirozlu hastaların mortalite oranı % 10, B sınıfındaki sirozlu hastaların %30 ve C sınıfında yer alan sirozlu hastaların % 70 olarak bulunmuştur (64)

Karaciğer sirozun şiddetine göre; CP A (5-6 puan), CP B (7-9 puan), CP C (10-15 puan) olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Child Pugh Skorlaması

PUAN	1	2	3
Ensefalopati	YOK	GRADE 1-2	GRADE 3-4
Asit	YOK	HAFİF	İLERİ
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumin (mg/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3

2.2.6.2.MELD Skorlaması

İlk olarak TIPS planlanan portal hipertansiyonu mevcut sirozlu hastalarda prognozu değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. MELD skorlama sisteminde objektif parametrelerin kullanılması nedeniyle ilerlemiş karaciğer hastalığı mevcut hastalarda, sağkalımı değerlendirme açısından daha güvenilirdir. MELD skorlaması genel olarak karaciğer nakli planlanan hastalarda kullanılmakta olup ek olarak enfeksiyonu, varis kanaması, fulminan karaciğer yetersizliği ve alkolik hepatiti mevcut sirozlu hastalarda sağkalımı öngörme açısından da kullanılmaktadır. MELD skorlamasının birçok avantajı olmasına rağmen siroz hastalarının yaklaşık %20'sinde sağkalımı değerlendirmede başarısızdır (65).

Karaciğer sirozunda MELD skorlamasına göre, yüksek puana sahip hastaların nakil açısından önceliği mevcuttur (66). MELD skorlamasının basitleştirimiş halinde, kreatinin, bilirubin ve INR olmak üzere üç objektif laboratuvar değişkeni yer almaktadır. Skorlama ilk olarak kullanıldığında hastalığın etyolojisi de skorlamada

yer almaktayken daha sonra yapılan çalışmalarda son dönem karaciğer hastalığı bulunan hastalarda etyolojinin sağkalımı değerlendirmede önemi olmadığı anlaşılmış ve etyoloji skorlamadan çıkarılmıştır (67).

Serum sodyum düzeyi ise kolay elde edilebilirliği ve hastalığın şiddetini değerlendirmek açısından objektif bir değer olması nedeniyle modifiye edilmiş MELD skorlamasına dahil edilmiştir. Sirozlu hastalarda hiponatremi, serbest sıvı retansiyonuna bağlı olarak gelişir. Sistemik arteriyel vazodilatasyon, antidiüretik hormon (ADH) salınımını arttırarak dilüsyonel hiponatremiye sebep olur. Bu mekanizmaların aktif hale gelmesi, portal hipertansiyonun derecesi ile ilişkilidir (68). Yapılan çalışmalarda hiponatreminin MELD skorlama sisteminden bağımsız olarak erken mortalite ile ilişkisini göstermiştir. MELD-Na, MELD skorlamasına göre transplantasyon planlanan hastalarda güvenilirlik açısından üstün bulunmuştur (69).

MELD-Na skorlamasında, mortaliteye değerlendirmek için serum bilirubin, serum kreatinin, serum sodyum, INR olmak üzere dört farklı laboratuvar değişkeni kullanılarak puanlama yapılır ve 3 aylık mortalite değerlendirilir (Tablo 5).

Tablo 5: MELD-Na skoru ve 3 aylık mortalite ilişkisi

MELD-Na SKORU	MORTALİTE
<9	%1,9-3.7
10-19	%6-20
20-29	%19,6-45,5
30-39	%52.6-74.5
>40	%71-100

2.3.LİPİTLER

Lipitler suda çözünmeyen, heterojen yapıya sahip organik bileşiklerdir. Lipitlerin vücutta hücre zarının yapısına katılmak, enerji depolamak ve sinyal yolaklarında görev almak gibi birçok temel biyolojik fonksiyonu bulunur. Lipitlerin vücutta birçok farklı fonksiyonun bulunmasının altında yatan sebep, lipit moleküllerinin yapısındaki farklılıktan kaynaklanır. Bu farklılık aynı zamanda doğada farklı kimyasal özelliklere sahip birçok lipit çeşidinin olmasını sağlar (70).

2.3.1. Kolesterolün Önemi ve Fonksiyonları

Kolesterol yaşam için gerekli lipofilik bir moleküldür. Hücrelerin normal fonksiyonlarını göstermesinde birçok temel rol oynar. Hücre zarının yapısına katılır.

D vitamini sentezi, steroid hormonlarının ve seks hormonlarının sentezindeki öncül molekül olarak fonksiyon gösterir. Safra asitlerinin yapısına katılarak, yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin sindirim ve emilimini kolaylaştırır (71).

Lipofilik özelliği sayesinde, lipoprotein partiküllerinin (HDL, IDL, LDL, VLDL ve şilomikron) içerisinde trigliseritlerle birlikte kanda taşınır. Rutin olarak ölçülen serum total kolesterol düzeyi, lipoprotein partiküllerinin (HDL, LDL, IDL ve VLDL) toplanmasıyla elde edilir. Bunların içerisinde yer alan VLDL sadece karaciğerde sentezlenip, kan dolaşımına katılır. IDL ve LDL ise VLDL'nin serbest yağ asitlerini kaybetmesi ile oluşur. HDL partiküllerinin büyük bir kısmıda karaciğerde sentezlenmekle birlikte, ince bağırsağında HDL üretiminde katkısı mevcuttur (72).

2.3.2.Kolesterol Sentezi ve Lipitlerin Vücut Sıvılarında Taşınması

Kolesterol sentezi Asetil-CoA ile başlar ve kompleks reaksiyonlardan oluşur. Kolesterol sentezinin vücutta primer olarak yapıldığı yer karaciğerdir. Kolesterolün lipofilik özelliği nedeniyle kandaki çözünürlüğü zayıftır, bu sebeple apolipoproteinlerden oluşan lipoproteinlerde paketlenir (73). Lipoproteinin yapısı ise merkezde kolesterol esterleri ve trigliserit, dış yüzeyinde ise hidrofilik özelliğe sahip fosfolipid, apolipoprotein ve serbest kolesterolden oluşmaktadır. Vücutta bulunan lipoproteinler: VLDL, LDL, HDL dir. LDL partikülleri kanda dolaşan kolesterolün major taşıyıcısıdır. Çevresel dokulara taşınan kolesterolün büyük kısmı LDL aracılığıyla taşınır. HDL ise LDL'nin aksine kolesterolü çevresel dokulardan ve vücuttan uzaklaştırılması için karaciğere taşır (74)

2.3.3.Karaciğer ve Lipitler

Karaciğer lipoproteinlerin sentez ve yıkımının düzenlenmesinde başlıca rol oynar. Bu yüzden karaciğer disfonksiyonuna bağlı olarak hiperlipoproteinemi, hipolipoproteinemi veya paralipoproteinemi ortaya çıkabilir (10). Karaciğer lipitlerin ve apolipoproteinlerin sentez hızının düzenlenmesinde, lipoproteinlerin sekresyonunda ve katabolizmasında, lipit ve steroidlerin dönüşümünde ve eliminasyonunda görev alır (75). Lipoprotein metabolizmasıyla ilişkili plazma lipazlarından olan, LCAT, HTL ve fosfolipaz karaciğerde sentezlenir.

Karaciğer iki tip lipoprotein salgılar, bunlar VLDL ve HDL'dir. VLDL içerik olarak trigliserit ve apolipoprotein B'den zengin, az miktardada apolipoproptein C ve

E içermektedir. HDL'nin yapısında ise yoğun olarak fosfolipit, kolesterol ve apolipoprotein E bulunmaktadır (10).

Vücuttaki total kolesterolün yaklaşık % 60- 80'ini sentezleyen karaciğer aynı zamanda total kolesterolün dönüşümü ve atılımındanda sorumludur. Total kolesterol düzeyleri karaciğer hastalıklarında, sentezlenememesi ve esterlenememesine bağlı olarak azalır (76).

2.3.4 Hipokolesterolemi

Lipit metabolizması bozuklukları göz önünde bulundurulduğunda hiperkolesterolemi ve buna bağlı artan kardiyovasküler hastalık riski üzerinde durulurken, hipokolesterolemi genellikle göz ardı edilen bir klinik tablodur (2).

Hipokolesteroleminin tanımı için kesin olarak belirlenmiş bir değer olmamakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda hipokolesterolemi, total kolesterol seviyesinin 160 mg/dl altındaki değerler olarak kabul edilirken, bazı çalışmalarda ise daha düşük değerler kabul görmüştür. Buna ek olarak hipokolesterolemi seviyesini 160 mg/ dl olarak kabul eden çalışmalardaki sonuçlar diğer çalışmalar ile karşılaştırılmamış ve bu değerin biyolojik bir dayanağıda bulunmamıştır (77). Amerikan kardiyoloji derneği ise total kolesterol düzeyinin 160 mg/dl altında olmasına dikkat çekmiştir (78). Batı ülkelerinde LDL kolesterol için ise bu değer 90 mg/dl altı olarak kabul edilmiştir (79).

Polar olmayan bir lipit olan kolesterol plazmada LDL, HDL ve VLDL olmak üzere üç farklı lipoprotein partikülünün içinde taşınır. Kolesterolün büyük bir kısmı ise LDL partiküllerinin içerisinde bulunur. Hipokolesterolemisi mevcut bireylerde bu üç lipoprotein fraksiyonundada düşüklük gözlemlenirken en ciddi düşüş LDL kolesterol seviyesinde görülür (80). Hipokolesterolemi tanımlanırken plazma kolesterol konsantrasyonu ile ilişkilendirilirken, lipoprotein partiküllerin içerisinde yer alan kolesterol konsantrasyonununda meydana gelen değişikliklerin önemi bilinmemektedir (81).

Hipokolesterolemi tanımlanırken yaş, cinsiyet ve popülasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Serum kolesterol seviyelerinde yaş ile orantılı olarak artış görülür. Erkeklerde serum kolesterol seviyesi 6. dekada kadar artış gösterirken kadınlarda ise 7. dekada kadar artış gözlemlenir (76). Geçmişte yapılan bir çalışmada

hipokolesterolemi için 30-34 yaş arasında erkeklerde gösterilen eşik değer 148 mg/dl iken aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu değer 140 mg/dl olarak gösterilmiştir. 65-69 yaş arasındaki hastalarda ise bu değer erkekler için 172 mg/dl, kadınlarda ise 186 mg/dl olarak belirtilmiştir (82).

2.3.4.1.Hipokolesterolemi Nedenleri

Asemptomatik bir bireyde hipokolesterolemi nadir olarak kalıtılan bir lipit metabolizma bozukluğunun sonucu olabilir (primer hipokolesterolemiler) veya altta yatan diğer bozukluklara eşlik edebilir (sekonder hipokolesterolemiler) (Tablo 6) (2).

Hipokolesterolemi, genetik bozukluklara bağlı gelişebilir. Genetik bozukluklara bağlı gelişen kolesterol düşüklüğü, apolipoprotein B içeren lipoprotein anormalliklerinde daha sık ortaya çıkar (83). Akut faz reaktanı olarakta bilinen kolesterolün serum düzeylerinde, inflamatuar belirteçlerdeki artışla bağlantılı olarak azalma görülür. Sepsis, post-travmatik hadiseler, cerrahi işlemler, yanık gibi durumlarda da hipokolesterolemiye sık rastlanılır (3). İnflamatuar sitokinlerde artışla birlikte vücut artan enerji ihtiyacını ve doku hasarında artan kolesterol ihtiyacını karşılayacak kolesterol sentezini gerçekleştiremez. Kazanılmış hipokolesterolemi ise inflamasyon, immün sistemin aktivasyonu ve akut faz yanıtına neden olan, akut veya kronik durumlarda görülebilir (4).

Tablo 6: Hipokolesterolemi Etyolojileri (2)

Sekonder Nedenler	Primer Nedenler
Malnutrisyon	Ailevi Hipobetalipoproteinemi - Otozomal Dominant - Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
Malabsorbsiyon - HIV ilişkili - Crohn Hastalığı - Çölyak Hastalığı - Kronik Pankreatit	Abetalipoproteinemi - Otozomal Resesif - MTP gen defekti - Nörolojik anormallikler - Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
Karaciğer Disfonksiyonu, Siroz	Şilomikron Retansiyon Hastalığı - Otozomal Resesif - Nörolojik anormallikler
Hipertiroidi	Tangier Hastalığı
Hematolojik Hastalıklar	Smith-Lemli-Opitz sendromu
Maligniteler	
İlaçlar	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA ONAYI

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 18.10.2020 tarihinde E-48865165-302.14.0136353 numaralı kararı ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.07.2021 tarihinde HNEAH-KAEK 2021/170-3343 numaralı kararı ile onay almıştır.

3.2. OLGULAR

3.2.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamıza 18 ve üzeri yaşlarda, 01.01.2017-01.03.2020 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa SUAM İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalar veya İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilmekte olan lipit düzeyleri bakılmış, 176 karaciğer siroz tanılı ve 172 tane karaciğer sirozu ve herhangi bir karaciğer hastalığı tanısı olmayan kontrol grubu hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak gerçekleşitirilen çalışmamızda hastaların dosyaları geriye yönelik taranmıştır.

Çalışmada hastaların cinsiyeti, yaşı, karaciğer sirozunun etyolojisi, kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kayıt edildi. Laboratuvar parametrelerinden total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri, ALT, AST, ALP, GGT, direk ve total bilirubinler, INR, kreatinin, serum sodyum, serum albumin, trombosit ve hemoglobin değerleri kaydedildi.

Hasta grubunda karaciğer sirozu tanı kriterleri olarak karaciğer sirozu ile uyumlu biyopsi bulgularının olması veya aşağıda belirtilen kriterler gösterilmiştir:

- Ultrasonografik veya diğer görüntüleme yöntemlerinde tipik siroz bulgularının olması (noduler görünüm, heterojen ekojenite, vaskülaritede azalma, kaudat lobun hipertrofisi)
- Karaciğer yetmezliği veya siroz ile uyumlu laboratuvar bulgularının olması (serum bilirubin ve INR yükseklikleri, serum albumin ve trombosit düşüklükleri)
- Karaciğer sirozunun ve portal hipertansiyonun klinik bulguları (sirozun periferik bulgularından spider anjiom, palmar eritem, jinekomasti) ve major

komplikasyonlarının olması (asit, splenomegali, özefagus varisleri, hepatik ensefalopati)

Kontrol grubunda ise 18 ve üzeri yaşlarda, serum lipit düzeyleri bakılmış, direk olarak lipit düzeyini etkileyen ilaç kullanmayan, bilinen karaciğer sirozu ve farklı bir karaciğer hastalığı olmayan, malignitesi olmayan, gebe ve postpartum dönemde olmayan, lipit düzeylerini direk etkileyen hastalık ve sendromu olmayan hastalar (nefrotik sendrom, hipotiroidi, hipertiroidi, kronik pankreatit, malabsorbsiyon sendromları), HBV, HCV ve HDV dışında kronik enfeksiyonu olmayan, septik tabloda olmayan hastalar yer almıştır.

MELD-Na skoru karaciğer sirozlu hastalarda serum kreatinin, serum bilirubin, serum albumin ve serum sodyum düzeyleri kullanılarak aşşağıdaki formüle göre hesaplandı:

MELD-Na = MELD Skoru - Na - 0.025 x MELD x (140-Na) + 140

Hasta grubunda yer alan hastaların CP ve MELD-Na skorları hesaplandı.

CHİLD-PUGH skorlamasına göre:

- Skoru 5-6 arasında olanlar: CP A
- Skoru 7-9 aralığında olanlar: CP B
- Skoru 10-15 aralığında olanlar: CP C

MELD-Na skorlamasına göre:

- <9 puan ise: Grup 1
- 9-19 puan arasında ise: Grup 2
- 20-29 puan arasında ise: Grup 3
- 30-39 puan arasında ise: Grup 4

Hastalar CP skorlamasında yer alan asit, fizik muayene bulgularına veya mevcut güncel batın ultrasonografi raporuna göre; yok, hafif-orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrıldı, yine CP skorlamasında yer alan hepatik ensefalopati, fizik muayene bulgularına göre; yok, Evre 1, Evre 2, Evre3 ve Evre 4 olarak ayrıldı. Hastaların serum kreatinin, serum total bilirubin, INR ve serum sodyum

parametreleri kullanılarak MELD-Na düzeyleri hesaplandı. Hastaların dosyalarından karaciğer sirozunun major komplikasyonları olan asit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, spontan bakteriyel peritonit, özefagus varisi, HCC, bulguları taranıp kaydedildi. Karaciğer sirozu komplikasyonlarından asit, hepatik ensefalopati, özefagus varis kanaması olan hastalar dekompanse karaciğer sirozu sınıfında yer aldı.

Hipokolesterolemi tanım olarak; total kolesterol değeri <150 mg/dl, LDL kolesterol değeri <80 mg/dl, HDL kolesterol değeri <40 mg/dl ve trigliserit değeri <80 mg/dl olarak kabul edildi. Lipit parametrelerine göre hastalar; total kolesterol >150 mg/dl, 100-150 mg/dl arası ve <100 mg/dl olarak üç sınıfa, LDL kolesterol >80 mg/dl ve <80 mg/dl olarak iki sınıfa, HDL kolesterol >40 mg/dl ve <40 mg/dl olarak iki sınıfa ve trigliserit >80 mg/dl ve <80 mg/dl olmak üzere iki sınıfa ayrıldı.

Çalışmamızda karaciğer sirozlu hasta grubunun lipit düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda yer alan hastalar CP skoru ve evresine göre, MELD-Na skoru evresine göre, kompanse ve dekompanse siroz varlığına, karaciğer sirozu komplikasyonlarına göre sınıflandırılarak; sirozun şiddeti ve komplikasyonları ile lipit düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

3.2.2. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

1.Yaş <18 olması

2.Son 1 yıl içerisinde lipit düzeylerini direk etkileyen ilaç kullanan hastalar (statinler, fenofibrat türevleri, siklosporin, östrojen içeren preperatlar, anabolik steroidler)

3.Gebe, emziren ve postpartum hastalar

4.Lipit metabolizması hastalıkları olanlar

5.HCC dışında malignitesi olanlar

6.Lipit düzeyleri bakılmamış olan hastalar

7.Lipit düzeylerini etkileyen kronik hastalık ve sendromu olan hastalar (nefrotik sendrom, hipotiroidi, hipertiroidi, kronik pankreatit, malabsorbsiyon sendromları, romatolojik hastalıklar)

8.HBV, HCV ve HDV dışında kronik enfeksiyonu olan hastalar

9.Sepsis mevcut hastalar

3.2.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1.Yaş >18 olması

2.Lipit düzeyleri bakılmış hastalar

3.Son 1 yıl içerisinde lipit düzeylerini direk etkileyen ilaç kullanmayan hastalar (statinler, fenofibrat türevleri, siklosporin, östrojen içeren preperatlar, anabolik steroidler)

4.Lipit düzeylerini etkileyen kronik hastalık ve sendromu olmayan hastalar (nefrotik sendrom, hipotiroidi, hipertiroidi, kronik pankreatit, malabsorbsiyon senromları)

5.Gebe, emziren ve postpartum dönemde olmayan hastaları

6.HCC dışında malignitesi olmayan hastalar

7.Lipit metabolizması hastalıkları olmayan hastalar

8. HBV,HCV ve HDV dışında kronik enfeksiyonu olmayan hastalar

9. Septik tabloda olmayan hastalar

10.Hasta grubunda klinik, laboratuvar, görüntüleme veya histolojik yöntelmlerle karaciğer siroz tanısı alan hastalar

3.3.KULLANILAN CİHAZLAR VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Lipit parametreleri (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit) için ölçümlerde ARCHITECT c16000 model cihazı kullanılmıştır. ALT, AST, GGT, ALP, total ve direkt bilirubin, serum albümin ölçümlerinde SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarında, Roche HITACHI Cobas™ 8000 cihazı kullanılmıştır. PT ölçümünde, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuarında, Stago™ STA Compact Max cihazı kullanılmıştır. INR, Uluslararası Duyarlılık İndeksi formülü (hastanın PT'si/ortalama normal PT) ile hesaplanmıştır. Tam kan sayımında yer alan parametreler, SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuarında, Mindray™ BC-6800 cihazı ile belirlenmiştir.

3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma evreninden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile örneklem genişliği hesaplaması yapıldığında, istatistiksel analizin güçlü olması için 500 hasta evren kabul edildiğinde α=0,05 ve power:0.80 için gerekli değerler formülde yerine konulduğunda toplanması gereken minimum hasta sayısı 135 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberindeki tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi, r 0-0,3 arası düşük, 0,3-0,7 arası orta ve 0,7-1 arası kuvvetli korelasyon olarak değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 176 karaciğer siroz tanılı, 172 kontrol hastası olmak üzere toplam 348 hasta alındı. Karaciğer siroz tanılı hastaların yaş ortalaması 62,2±11,1 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 63,2±17,9 yıl idi (p >0,05). Hasta grubu 112 (%63,6) erkek ile 66 (%36,4) kadın ve kontrol grubunda 105 (%61) erkek ile 67 (%39) kadından oluşmakta idi (p >0,05). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri

	Hasta grubu		**p**
	Hasta	**Kontrol**	
	n(%) / ortalama±SS		
Cinsiyet			0,618*
Kadın	64 (%36,4)	67 (%39)	
Erkek	112 (%63,6)	105 (%61)	
Yaş	62,2±11,1	63,2±17,9	0,244**

*Kikare testi, **Mann Whitney-U test

Tablo 8: Hastaların hospitalizasyon sebepleri

Hospitalizasyon sebebi	**n(%)**
Özefagus varis kanaması	39 (%22,2)
Hepatik ensefalopati	43 (%24,4)
Yaygın asit	40 (%22,7)
Spontan bakteriyel peritonit	6 (%3,4)
Hepatorenal sendrom	13 (%7,4)
Diğer	35 (%19,9)

Karaciğer sirozlu hastaların yatış sebepleri Tablo 8'de görüldüğü gibidir. Hastaların %24,4 ünde hepatik ensefalopatiye, %22,7'sinde yaygın asite, %22,2' sinde özefagus varis kanamasına, % 5,7'sinde özefagus varis kontrolüne, %7,4'ünde hepatorenal sendroma, %3,4'ünde spontan bakteriyel peritonite ve %14,2'sinde diğer sebeplere bağlı yatış gerçekleşmiştir (Tablo 8).

Tablo 9: Karaciğer sirozu etyolojik dağılımı

Siroz Etyoloji (n=176)	**n**	**%**
Kriptojenik	58	33,00%
Alkolik	37	21,00%
HBV	32	18,20%
NASH	19	10,80%
HCV	11	6,30%
Otoimmün	6	3.40%
Diğer	13	7,30%

HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü, NASH: non-alkolik steatohepatit

Karaciğer sirozunda etyolojik dağılım Tablo 9'da gösterilmiştir.

176 siroz tanılı hastanın; %33'ünde (58) kriptojenik etyolojiye, %21'inde (37) alkole, %18,2'sinde (32) HBV'ye, %10,8'inde (19) NASH'e, % 6,3'de (11) HCV'ye, %3,4'ünde (6) otoimmün hepatite, %7,3'ünde (13)diğer sebeplere bağlı idi (Tablo 9).

Tablo 10: Karaciğer sirozlu hastalarda major komplikasyonların dağılımı

		n	%
Asit (n=176)	**Var**	129	73,3
	Yok	47	26,7
Özefagus Varisi (¹) (n=118)	**Evre 1**	21	17,8
	Evre 2	35	29,7
	Evre 3	62	52,5
Hepatik ensefalopati (n=176)	**Var**	46	26,2
	Yok	130	73,8
SBP (n=176)	**Var**	10	5,7
	Yok	166	94,3
Splenomegali (²) (n=158)	**Var**	126	79,7
	Yok	32	20,3
Hepatorenal sendrom (n=176)	**Var**	15	8,5
	Yok	161	91,5
HCC (n=176)	**Var**	13	7,4
	Yok	163	92,6
Dekompanse	**Var**	156	88,6
	Yok	20	11,4

(¹) : 176 hastadan 58'inin gastroskopi sonucu yoktu, (²) :176 hastadan 28'inin tüm batın ultrasonografi sonucu yoktu; SBP: spontan bakteriyel peritonit, HCC: hepatosellüler karsinom

Karaciğer sirozlu hastaların dağılımı ve komplikasyonların varlığı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Sirozlu hastaların %73,3'ünde asit, gastroskopisi mevcut 118 hastanın %52,5'unda evre 3, %29,7'sinde evre 2, %17,8'inde evre 1 özefagus varisi, %26,2'sinde hepatik ensefalopati, %8,5'inde hepatorenal sendrom, %5,7'sinde spontan bakteriyel peritonit, splenomegali ise tüm batın görüntülemesi mevcut 158 hastanın %79,7'sinde ve %7,4'ünde hepatoselüler karsinom mevcuttu. Karaciğer sirozlu hastaların %88,6'sı dekompanse iken, %11,4'ü kompanse idi (Tablo 10).

Hastaların çalışma parametrelerinin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastaların çalışma parametrelerinin dağılımı

Laboratuvar testleri	**Hasta grubu**		**p***
	Hasta	**Kontrol**	
	n(%) / ortalama±SS		
ALT IU/L	39,6±75,1[a]	30,2±37,4[a]	**<0,001***
AST IU/L	66,6±147,6[a]	33,8±36,4[a]	**<0,001***
D. Bilirubin mg/dl	1,52±2,21[a]	0,38±0,7[a]	**<0,001***
T. Bilirubin mg/dl	2,88±3,64[a]	0,74±0,91[a]	**<0,001***
ALP IU/L	117±77,9[a]	95,5±92,8[a]	**<0,001***
GGT IU/L	95,6±137, 1[a]	75,8±176,4	**<0,001***
INR	1,64±0,67[a]	1,21±0.35[a]	**<0,001***
Albumin g/dl	2,87±0.66[a]	3,54±0,52[a]	**<0,001***
Hemoglobin g/dl	10,1±2,4[a]	12,2±13[a]	**<0,001***
Trombosit 10^9/L	116,9±63,3[a]	163,8±185,8[a]	**<0,001***
AFP ng/ml	119,95±909,32[a]	-	**-**

*Mann Whitney-U test, [a]Ortalama±Standart Sapma

Gruplar arasında lipit düzeylerinin dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir. Hasta grubunun total kolesterol düzeyi 122,5±41,5 mg/dl iken kontrol grubunun 176,5±42,9 mg/dl, hasta grubunun LDL kolesterol düzeyi 73,2±31,4 mg/dl iken kontrol grubunun 108,8±39 mg/dl, hasta grubunun HDL kolesterol düzeyi 31±15,1mg/dl iken kontrol grubunun 36,8±14,1 mg/dl, hasta grubunun trigliserit düzeyi 92,1±41,3 mg/dl iken kontrol grubunun 150,1±111 mg/dl olarak bulunmuştur. Hasta grubunun lipit düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo12).

Tablo 12: Gruplar arasında lipit düzeylerinin değerlendirilmesi-1

Laboratuvar testleri	**Hasta grubu**		**p***
	Hasta	**Kontrol**	
	n(%) / ortalama±SS		
Total kolesterol (mg/dl)	122,5±41,5	176,5±42,9	**<0,001***
LDL (mg/dl)	73,2±31,4	108,8±39	**<0,001***
HDL (mg/dl)	31±15,1	36,8±14,1	**<0,001***
Trigliserit (mg/dl)	92,1±41,3	150,1±111	**<0,001***

*Mann Whitney-U test

Sirozlu hasta ve kontrol hasta grubunda lipit düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 13'de gösterilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Gruplar arasında lipit düzeylerinin değerlendirilmesi-2

	Hasta grubu		**p**
	Hasta	**Kontrol**	
	n(%)		
Total kolesterol mg/dl			**<0,001***
<100 mg/dl	52 (%29,5)	7 (%4,1)	
100-150 mg/dl	85 (%48,2)	38 (%22,1)	
≥150 mg/dl	39 (%22,3)	127 (%73,8)	
LDL mg/dl			**<0,001***
<80 mg/dl	108 (%61,4)	30 (%17,4)	
≥80 mg/dl	68 (%38,6)	142 (%82,6)	
HDL mg/dl			**0,004***
<40 mg/dl	131 (%74,4)	103 (%59,9)	
≥40 mg/dl	45 (%25,6)	69 (%40,1)	
Trigliserit mg/dl			**<0,001***
<80 mg/dl	82 (%46,6)	30 (%17,5)	
≥80 mg/dl	94 (%53,4)	141 (%82,5)	

*Ki-kare testi, T.kolesterol (Total Kolesterol)

Hasta grubunda total kolesterol düzeyi <100 mg/dl olan daha fazlaydı (p<0,05).

Hasta grubunda total kolesterol düzeyi 100-150 mg/dl arasında olan hasta fazlaydı (p <0,05).

Hasta grubunda LDL düzeyi <80 mg/dl olan daha fazlaydı (p<0,05).

Hasta grubunda HDL düzeyi <40 mg/dl olan daha fazlaydı (p=0,004, p<0,05).

Hasta grubunda trigliserit düzeyi <80 mg/dl olan daha fazlaydı (p<0,05).

Tablo 14: Karaciğer sirozlu hastaların CP sınıflaması ve MELD-Na skorlamasına göre dağılımları

CP Sınıflaması (n=176)	**n**	**%**
A	38	21,6
B	63	35,8
C	75	42,6
MELD-Na Skoru (n=176)		
Grup 1 (≤9)	35	19,9
Grup 2 (10-19)	82	46,6
Grup 3 (20-29)	50	28,4
Grup 4 (30-39)	9	5,1

Karaciğer sirozlu hastaların CP sınıflaması ve MELD-Na skorlamasına göre dağılımları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda CP sınıflamasına göre; 176 karaciğer sirozlu hastanın 38'i (%21,6) A sınıfında yer alırken, 63'ü (%35,8) B ve 75'i (%42,6) C sınıfında yer almıştır (Tablo 14).

Hasta grubunda MELD-Na skorlamasına göre; 176 karaciğer sirozlu hastanın 35'inin (%19,9) MELD-Na skoru değeri 9 ve altındayken, 82'sinin (%46,6) 10-19 arasında, 50'sinin (%28,4) 20-29 arasında ve 9'unu (%5,1) 30-39 arasında yer almıştır (Tablo14).

Hasta grubunda lipit düzeylerine göre CP ve MELD-Na skorlarının değerlendirilmesi Tablo 15'te gösterilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta grubunda lipit düzeylerine göre CP ve MELD-Na skorlarının değerlendirilmesi

	CP Skoru	p	MELD-Na Skoru	p
Total kolesterol mg/dl		**<0,001**		**<0,001**
<150 mg/dl	9,4±2,4		17,5±7,3	
≥150 mg/dl	7,6±2,3		12,8±5,9	
Total kolesterol mg/dl		**<0,001**		**<0,001**
<100 mg/dl	10,3±2,4		19,3±6,7	
≥100 mg/dl	8,4±2,3		15,2±7,1	
LDL mg/dl		**<0,001**		**<0,001**
<80 mg/dl	9,7±2,4		18,1±7,1	
≥80 mg/dl	7,8±2,2		13,8±6,7	
HDL mg/dl		**<0,001**		**<0,001**
<40 mg/dl	9,5±2,3		17,8±7,3	
≥40 mg/dl	7,4±2,3		12,4±5,5	
Trigliserit mg/dl		**0,019**		0,169
<80 mg/dl	9,5±2,6		17,2±7,5	
≥80 mg/dl	8,6±2,3		15,7±7	

*Mann Whitney-U test, T.kolesterol (Total Kolesterol)

Hasta grubunda;

Total kolesterol düzeyi <100 mg/dl olan hastaların Child skoru, total kolesterol düzeyi ≥100 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,05).

Total kolesterol düzeyi <150 mg/dl olan hastaların Child skoru, total kolesterol düzeyi ≥150 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,05).

LDL düzeyi <80 mg/dl olan hastaların Child skoru, LDL düzeyi ≥80 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,05).

HDL düzeyi <40 mg/dl olan hastaların Child skoru, HDL düzeyi ≥40 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,05).

Trigliserit düzeyi <80 mg/dl olan hastaların Child skoru, trigliserit düzeyi ≥80 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p**:** 0.05).

Total kolesterol düzeyi <100 mg/dl olan hastaların MELD-Na skoru, total kolesterol düzeyi ≥100 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Total kolesterol düzeyi <150 mg/dl olan hastaların MELD-Na skoru, total kolesterol düzeyi ≥150 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

LDL düzeyi <80 mg/dl olan hastaların MELD-Na skoru, LDL düzeyi ≥80 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

HDL düzeyi <40 mg/dl olan hastaların MELD-Na skoru, HDL düzeyi ≥40 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Trigliserit düzeyi <80 mg/dl olan hastaların MELD-Na skoru, trigliserit düzeyi ≥80 mg/dl olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,169, $p>0,05$).

Hasta grubunda CP sınıflaması ve MELD-Na skorlamasına göre hastaların lipit düzeyleri ve ikili karşılaştırmalar tablo 16'da gösterilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta grubunda CP Sınıflamasına ve MELD-Na Skorlamasına göre lipit düzeylerinin değerlendirilmesi

		T.kolesterol (mg/dl)	**LDL (mg/dl)**	**HDL (mg/dl)**	**Trigliserit (mg/dl)**
		ortalama±SS			
Child Pugh Sınıflaması					
	A	141,4±30,5	80,3±24,3	40,8±13,7	98,3±44,6
	B	132,5±44,7	81,7±36,5	31,8±13,2	97,7±44,1
	C	104,6±36,7	62,5±26,8	25,4±14,7	84,3±36,1
Kruskall-Wallis	**p***	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	0,046
p**	A-B	**0,042**	0,410	**0,001**	0,855
	A-C	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,047**
	B-C	**<0,001**	**0,001**	**0,002**	**0,032**
MELD-Na Skorlaması					
Grup 1	≤9	152,8±37,3	89,1±29,2	41,1±13,9	110,5±57,7
Grup 2	10-19	120,7±37,7	72,1±29,8	31±13,7	85,8±29,8
Grup 3	20-29	110,4±40,1	67,8±32,2	25,8±14,9	92,5±41,8
Grup 4	30-39	88,9±35,8	51,2±26,6	20,9±13	75,8±35,6
Kruskall-Wallis	**p***	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	0,062
p**	Grup 1-2	**<0,001**	**0,001**	**<0,001**	**0,033**
	Grup 1-3	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	0,103
	Grup 1-4	**<0,001**	**0,002**	**0,001**	**0,046**
	Grup 2-3	0,131	0,470	**0,015**	0,744
	Grup 2-4	**0,041**	0,082	**0,045**	0,125
	Grup 3-4	0,234	0,164	0,460	0,137

*Kruskall Wallis testi, p değeri 0,05/n(grup sayısı) anlamlı olarak kabul edildi. Alt grup karşılaştırmaları **Mann-Whitney-U testi ile yapıldı, T.kolesterol: Total kolesterol

Hasta grubunda CP sınıfları arasında lipit düzeyleri açısından farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

A sınıfının total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit değerleri, C sınıfından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

B sınıfının total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit değerleri, C sınıfından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

A sınıfının total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri, B sınıfından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p: 0,042**,** $p<0,05$).

A ve B sınıfları arasında LDL kolesterol ve Trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,410, p: 0,855, $p>0,05$).

MELD-Na skorlamasına göre, gruplar arasında lipit düzeyleri açısından farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

Grup 1'in total kolesterol düzeyleri grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p <0,05$).

Grup 2 ile grup 3'ün total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,131$, $p > 0,05$).

Grup 2'nin tatal kolesterol düzeyleri grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,041$, $p <0.05$).

Grup 1'in LDL kolesterol düzeyleri grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p <0,05$).

Grup 1'in HDL kolesterol düzeyleri grup 2, grup 3 ve grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p <0,05$).

Tablo 17: Hasta grubunda lipit düzeylerine göre CP sınıflarının değerlendirilmesi

	CP Sınıf			p*
	A	B	C	
	n(%)			
Total kolesterol mg/dl				**<0,001***
≥150 mg/dl	17 (%44,7)	14 (%22,2)	8 (%10,7)	
100-150 mg/dl	16 (%18,2)	37 (%44,7)	32 (%37,6)	
<100 mg/dl	5 (%13,2)	12 (%19)	35 (%46,7)	
LDL mg/dl				**<0,001***
<80 mg/dl	13 (%34,2)	35 (%55,6)	60 (%80)	
≥80 mg/dl	25 (%65,8)	28 (%44,4)	15 (%20)	
HDL mg/dl				**<0,001***
<40 mg/dl	17 (%44,7)	48 (%76,2)	66 (%88)	
≥40 mg/dl	21 (%55,3)	15 (%23,8)	9 (%12)	
Trigliserit mg/dl				**0,098***
<80 mg/dl	15 (%39,5)	25 (%39,7)	33 (%50)	
≥80 mg/dl	23 (%60,5)	38 (%60,3)	33 (%50)	

*Ki-kare testi

Child sınıfları arasında;

Total kolesterol düzeyleri <100 mg/dl olan hastaların yüzdesi C sınıfında, A ve B sınıflarına göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05)

Total kolesterol düzeyleri ≥150 mg/dl olan hastaların yüzdesi A sınıfında, B ve C sınıflarına göre istatisiksel olarak anlamlı düzeyda fazla idi (p <0,05)

LDL düzeyi <80 mg/dl olan hastaların yüzdesi C sınıfında, A ve B sınıflarına göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05)

HDL düzeyi <40 mg/dl olan hastaların yüzdesi C sınıfında, A ve B sınıflarına göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05)

Trigliserit düzeyi TG<80 mg/dl olan hastaların yüzdesi C sınıfında, A ve B sınıflarına göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05)

Tablo 18: Hasta grubunda lipit düzeylerine göre MELD-Na gruplarının değerlendirilmesi

	MELD-Na skoru sınıflaması				P*
	≤9 (Grup 1)	10-19 (Grup 2)	20-29 (Grup 3)	30-39 (Grup 4)	
	n(%)				
T.kolesterol mg/dl					**<0,001***
≥150 mg/dl	17 (%48,6)	15 (%18,3)	7 (%14)	-	
100-150 mg/dl	17 (%48,6)	40 (%48,8)	24 (%48)	5 (%55,6)	
<100 mg/dl	1 (%2,8)	27 (%32,9)	19 (%38)	4 (%44,4)	
LDL mg/dl					**<0,001***
<80 mg/dl	10 (%28,6)	55 (%67,1)	35 (%70)	8 (%88,9)	
≥80 mg/dl	25 (%71,4)	27 (%32,9)	15 (%30)	1 (%11,1)	
HDL mg/dl					**<0,001***
<40 mg/dl	16 (%45,7)	62 (%75,6)	44 (%88)	9 (%100)	
≥40 mg/dl	19 (%54,3)	20 (%24,4)	6 (%12)	-	
Trigliserit mg/dl					0,121*
<80 mg/dl	12 (%34,3)	40 (%48,8)	23 (%46)	7 (%77,8)	
≥80 mg/dl	23 (%65,7)	42 (%51,2)	27 %54)	2 (%22,2)	

Ki-kare testi*

Meld-Na sınıfları arasında; Total kolesterol düzeyleri <100 mg/dl olan hastaların yüzdesi, MELD-Na Puanı 20-39 arası olan hastalarda, MELD-Na puanı 1-20 arasındaki hastalara göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05)

Total kolesterol düzeyleri ≥150 mg/dl olan hastaların yüzdesi, MELD-Na puanı 1-20 arası olan hastalarda, MELD-Na puanı 20-40 arasındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla idi (p <0,05)

LDL düzeyi <80 mg/dl olan hastaların yüzdesi, MELD-Na puanı 20-39 arası olan hastalarda, MELD-Na puanı 1-20 arasındaki hastara göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05)

HDL düzeyi <40 mg/dl olan hastaların yüzdesi, MELD-Na puanı 20-39 arası olan hastalarda, MELD-Na puanı 1-20 arasındaki hastara göre istatstiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi (p <0,05),

Trigliserit düzeyleri açısından MELD-Na sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,121, p>0,05).

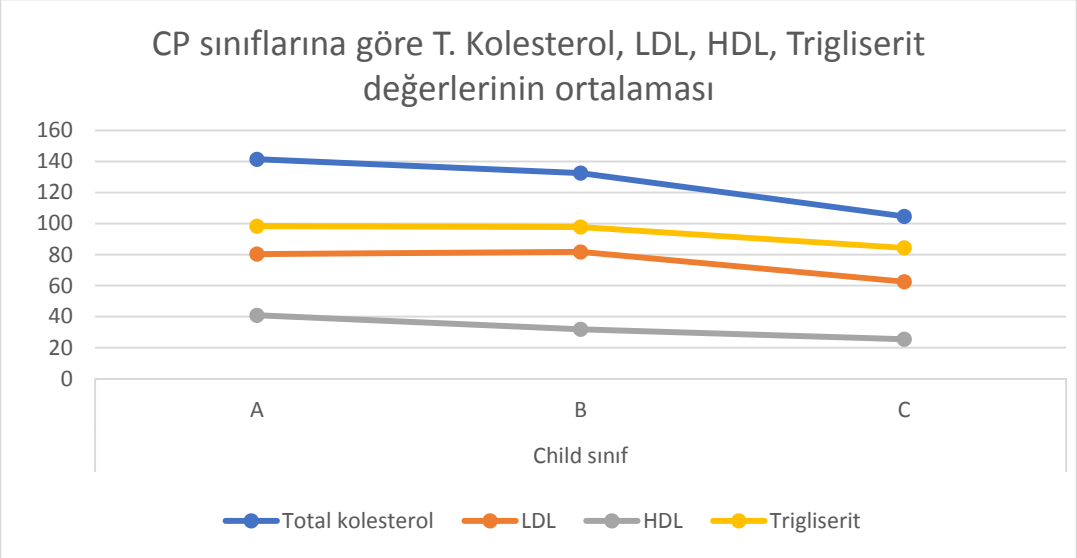
Tablo 19: Hasta grubunda lipit düzeyleri ile CP ve MELD-Na skorları arasındaki korelasyon analizi

	CP puan		MELD-Na skoru	
	r	**p**	**r**	**p**
Total kolesterol	-0,453	**<0,001***	-0,418	**<0,001***
LDL	-0,334	**<0,001***	-0,312	**<0,001***
HDL	-0,451	**<0,001***	-0,417	**<0,001***
Trigliserit	-0,198	**0,009***	-0,129	0,088*

r= Korelasyon Katsayısı, *Spearman Rho korelasyonu

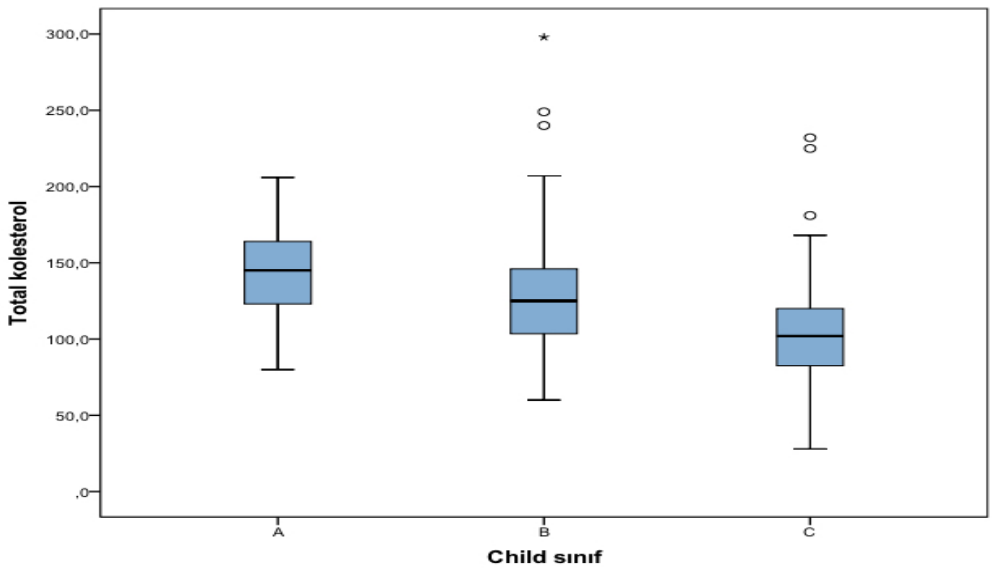
Hasta grubunda hem CP hem de MELD-Na skorları total kolesterol, LDL, HDL düzeyeri ile negatif yönde orta düzeyde korelasyon göstermekteydi (r= - 0,453, -0,334, -0,451, -0,418, -0,312, -0,417 p<0,05). Trigliserit düzeyi CP skoru ile düşük düzeyde negatif yönde korelasyon göstermekteydi (p=0,009, r=-0,198, p<0,05). Trigliserit düzeyi ile MELD-Na skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı (r=-0,129, p:0,088, p>0,05) (Tablo 19).

Hasta grubunda CP sınıflarına göre lipit düzeylerinin ortalaması şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1).



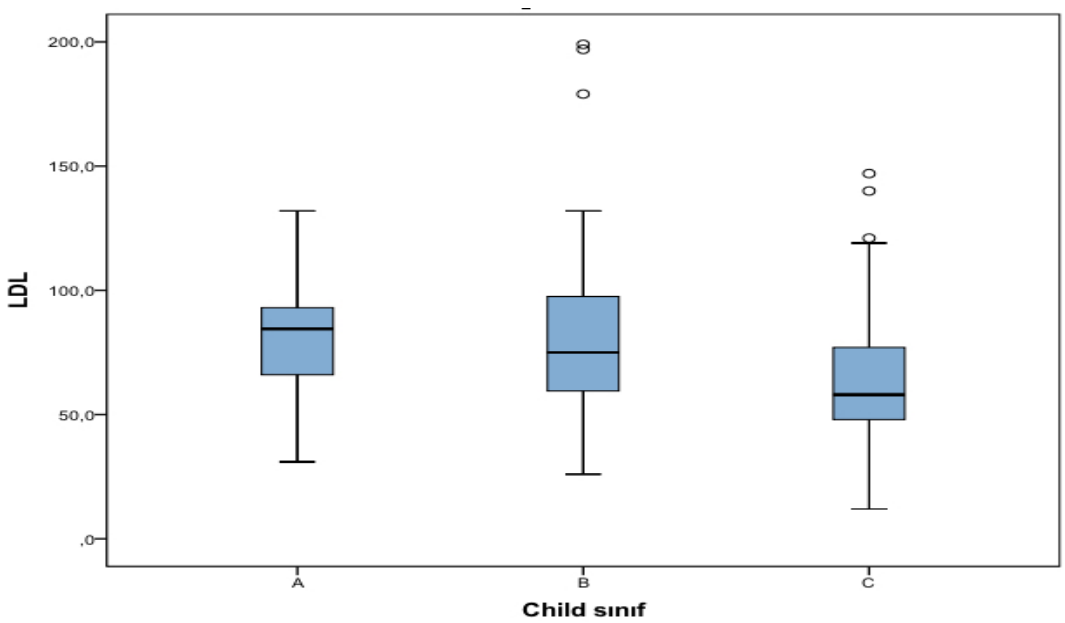
Şekil 1: Hasta grubunda CP sınıflarına göre total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit değerlerinin ortalamasının grafik gösterimi

Hasta grubunda CP sınıflamasına göre total kolesterol düzeylerinin dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir (Şekil 2).



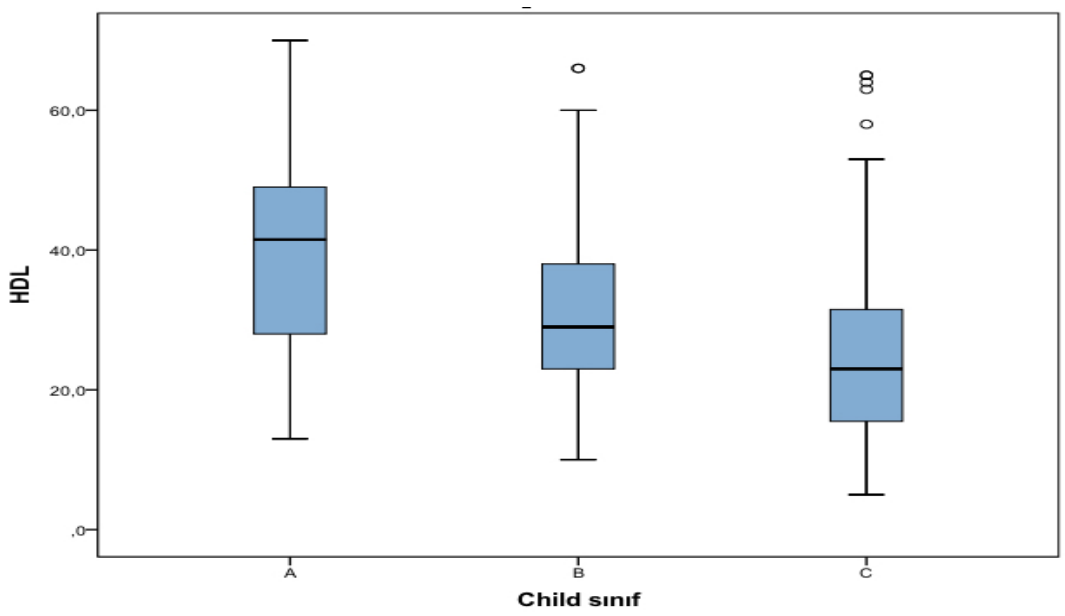
Şekil 2: CP sınıflamasına göre total kolesterol düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda CP sınıflamasına göre LDL düzeylerinin dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir (Şekil 3).



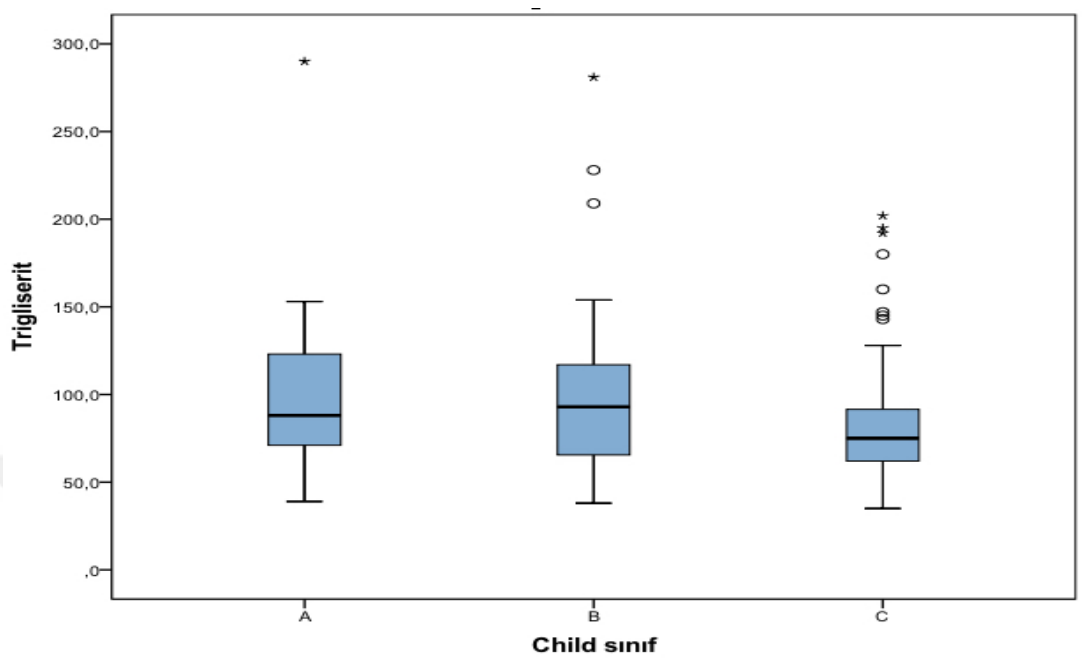
Şekil 3: CP sınıflamasına göre LDL düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda CP sınıflamasına göre HDL düzeylerinin dağılımı şekil 4'te gösterilmiştir (Şekil 4).



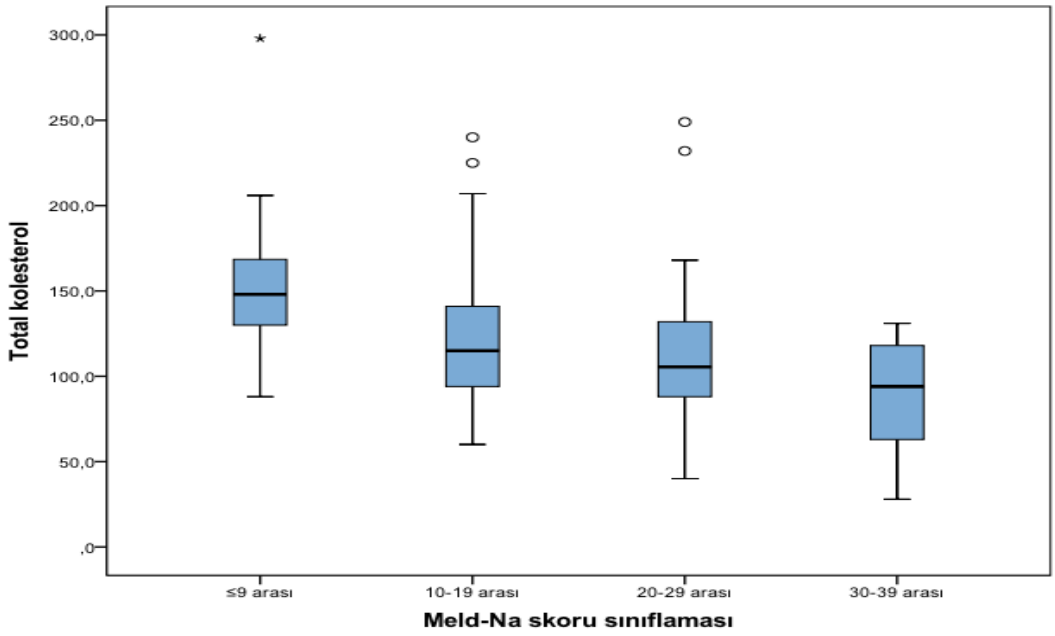
Şekil 4: CP sınıflamasına göre HDL düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda CP sınıflamasına göre trigliserit düzeylerinin dağılımı şekil 5'te gösterilmiştir (Şekil 5).



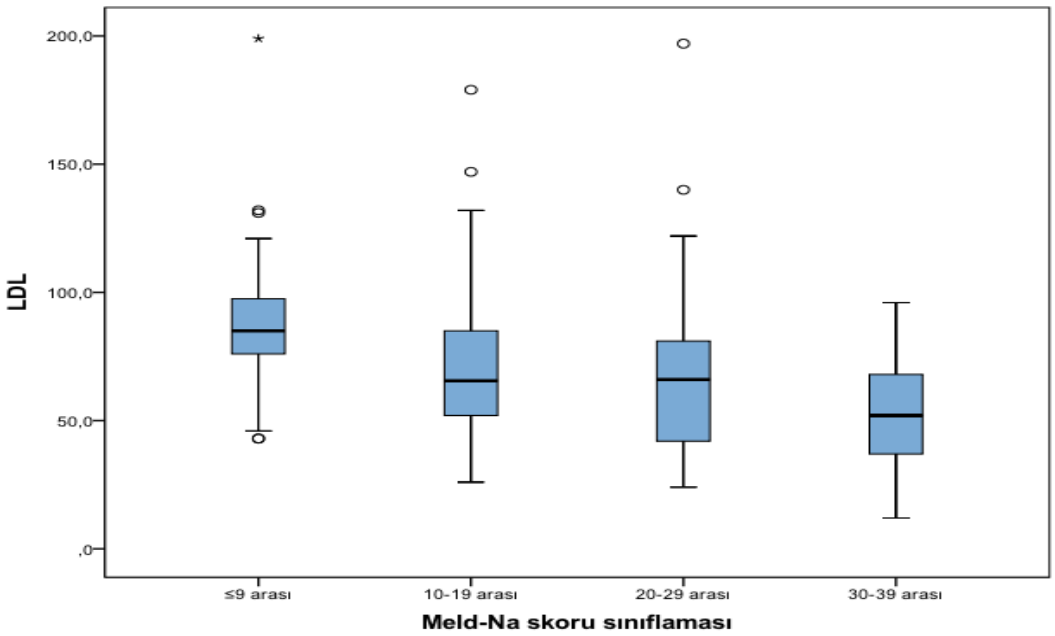
Şekil 5: CP sınıflamasına göre trigliserit düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda MELD-Na skorlamasına göre total kolesterol düzeylerinin dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir (Şekil 6).



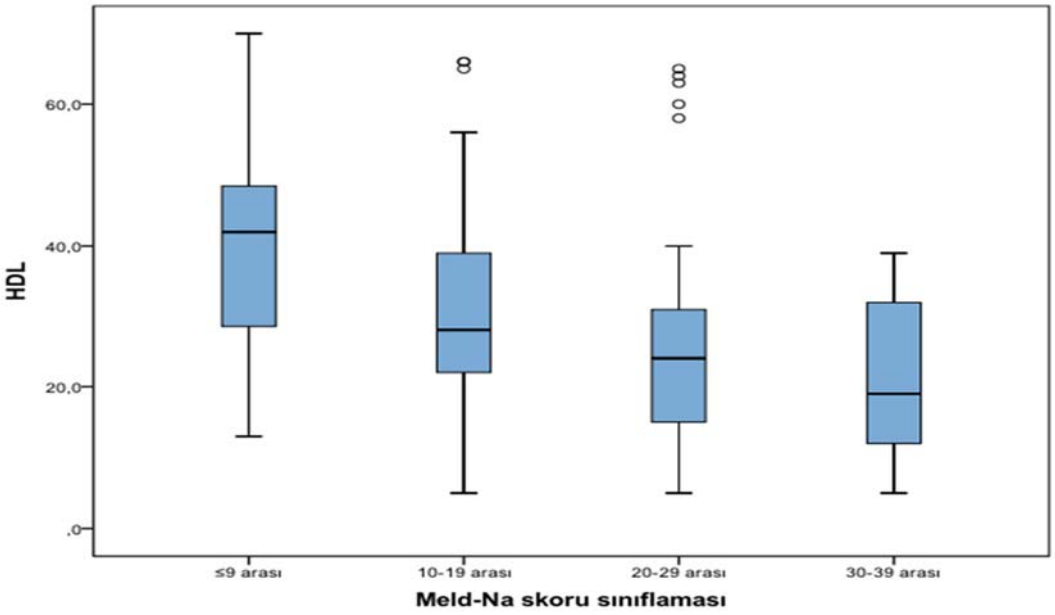
Şekil 6: MELD-Na skorlamasına göre total kolesterol düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda MELD-Na skorlamasına göre LDL düzeylerinin dağılımı şekil 7'de gösterilmiştir (Şekil 7).



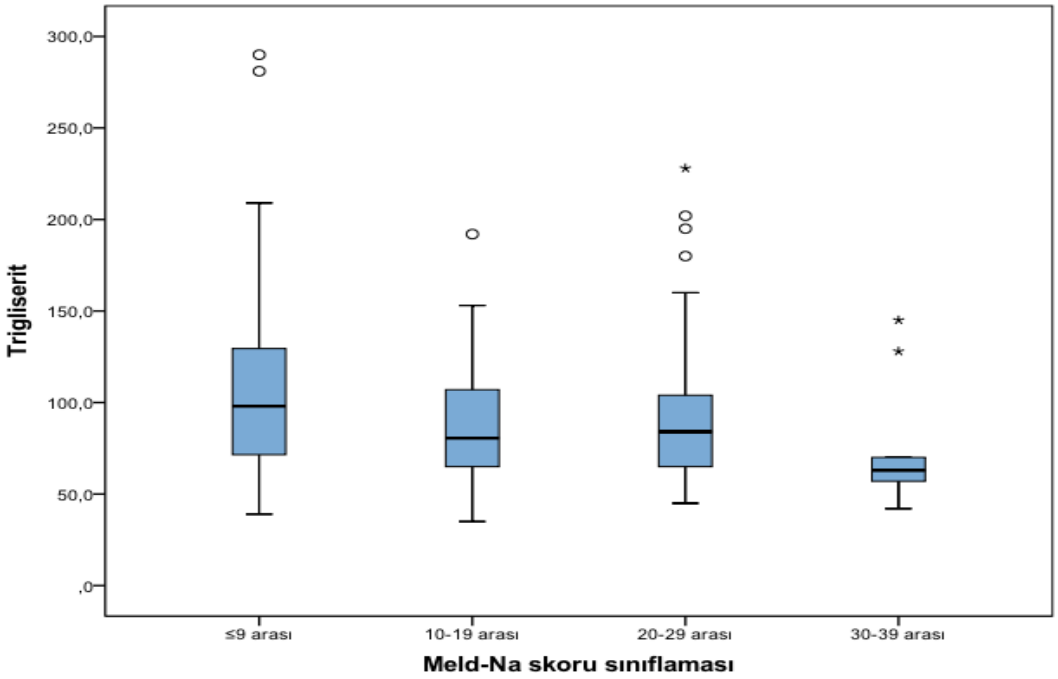
Şekil 7: MELD-Na skorlamasına göre LDL düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda MELD-Na skorlamasına göre HDL düzeylerinin dağılımı şekil 8'de gösterilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8: MELD-Na skorlamasına göre HDL düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda MELD-Na skorlamasına göre trigliserit düzeylerinin dağılımı şekil 9'da gösterilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9: MELD-Na skorlamasına göre trigliserit düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda sirozun major komplikasyonlarından asit, varis kanama ve hepatik ensefalopati varlığına göre lipit düzeyleri Tablo 20, Tablo 21 ve Tablo 22'de gösterilmiştir (Tablo 20, Tablo 21, Tablo 22). Yeterli sayıda HRS, SBP ve HCC hastası omadığından lipit düzeyleri ile arasındaki ilişki araştırılamamıştır.

Tablo 20: Hasta grubunda asit varlığına göre lipit düzeyleri

	Asit		**p**
	Var	**Yok**	
	ort±SS		
Total kolesterol mg/dl	116,4±42,8	139,5±32,6	**<0,001***
LDL mg/dl	71,2±33,4	78,8±24,3	**0,018***
HDL mg/dl	27,5±13,5	40,7±15	**<0,001***
Trigliserit mg/dl	89,8±40,5	98,4±43,2	0,132*

*Mann-Whitney-U test

Hasta grubunda asiti mevcut hastaların; total kolesterol, LDL, HDL, düzeyleri asit olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Hasta grubunda asiti mevcut hastalar ile asit olmayan hastaların trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:0.132, $p>0,05$).

Tablo 21: Hasta grubunda varis kanama varlığına göre lipit düzeyleri

	Özefagus varis kanaması		**P**
	Var	**Yok**	
	ort±SS		
Total kolesterol mg/dl	119,2±42,3	164,7±46,7	**<0,001***
LDL mg/dl	71,2±31,5	100,8±39,5	**<0,001***
HDL mg/dl	29,8±13,7	35,9±15	**<0,001***
Trigliserit mg/dl	91,4±41,1	135,9±101,2	**<0,001***

*Mann-Whitney-U test

Hasta grubunda varis kanaması mevcut hastaların total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit düzeyleri varis kanaması mevcut olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 22: Hasta grubunda hepatik ensefalopati varlığına göre lipit düzeyleri

	Hepatik ensefalopati		p
	Var	Yok	
	ort±SS		
Total kolesterol mg/dl	118,7±42,7	123,9±41,2	0,333*
LDL mg/dl	70,6±30,6	74,2±31,7	0,399*
HDL mg/dl	30,7±15,2	31,1±15	0,782*
Trigliserit mg/dl	88,4±37	93,4±42,8	0,517*

*Mann-Whitney-U test

Hasta grubunda hepatik ensefalopati görülen ve görülmeyen hastaların total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (p: 0,333 p: 0,399 p: 0,936 p: 0,782 p: 0,517, p>0,05).

Tablo 23: Hasta grubunda lipit düzeyleri ile siroz etyolojilerinin değerlendirilmesi

	Kriptojenik	Alkolik	HBV	NASH	HCV	Otoimmün
T.kolesterol mg/dl						
<150	42 (%72,4)	29 (%78,4)	28 (%87,5)	13 (%68,4)	7 (%63,6)	5 (%83,3)
≥150	16 (%27,6)	8 (%21,6)	4 (%12,5)	6 (%31,6)	4 (%36,4)	1 (%16,7)
T.kolesterol mg/dl						
<100	14 (%24,1)	8 (%21,6)	14 (%43,8)	3 (%15,8)	5 (%45,5)	4 (%66,7)
≥100	44 (%75,9)	29 (%78,4)	18 (%56,3)	16 (%84,2)	6 (%54,5)	2 (%33,3)
LDL mg/dl						
<80	34 (%58,6)	25 (%67,6)	22 (%68,8)	7 (%36,8)	7 (%63,6)	5 (%83,3)
≥80	24 (%41,4)	12 (%32,4)	10 (%31,3)	12 (%63,2)	4 (%36,4)	1 (%16,7)
HDL mg/dl						
<40	37 (%63,8)	28 (%75,7)	28 (%87,5)	11 (%57,9)	9 (%81,8)	6 (%100)
≥40	21 (%36,2)	9 (%24,3)	4 (%12,5)	8 (%42,1)	2 (%18,2)	-
Trigliserit mg/dl						
<80	27 (%46,6)	13 (%35,1)	18 (%56,3)	5 (%26,3)	8 (%72,7)	4 (%66,7)
≥80	31 (%53,4)	24 (%64,9)	14 (%43,8)	14 (%73,7)	3 (%27,3)	2 (%33,3)

Hasta grubunda lipit düzeyleri ile siroz etyolojileri grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 24: Hasta grubunda çalışma parametrelerine göre lipit düzeylerinin değerlendirilmesi

		T. Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserit
		ort±ss			
Dekompanse					
	Var	119,9±41,8	72,4±31,8	29,6±14,2	91,4±39,5
	Yok	143,2±34	79,9±28	41,9±17,7	97,7±54,4
	p*	**0,004**	0,136	**0,003**	0,807
Albumin grup					
Grup 1	≥3,5 mg/dL	173,3±42,9	105±39,4	39,3±12,8	131,1±68,2
Grup 2	2,8-3,5 mg/dL	148,3±44,6	89,2±35,5	35,3±15	116±65,9
Grup 3	<2,8 mg/dL	115,4±46,1	72±36,3	24,3±12,9	96,8±46,5
	p**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
İkili-grup karşılaştırma p*	Grup 1&2	**<0,001**	**<0,001**	**0,009**	**0,020**
	Grup 1&3	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
	Grup 2&3	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,027**
INR_G					
	<1,5	164,3±46,9	100,5±39,8	36,1±14,7	129,1±68,5
	≥1,5	112,5±37,1	67,3±27,5	28,2±13,6	86,5±35
	p*	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

*Mann-Whitney-U test, **Kruskall Wallis test, T. Kolesterol: Total kolesterol

Hasta grubunda;

Dekompanse sirozlu hastaların total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri, kompanse sirozlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p:0.004, p:0.003, p<0.05). LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,136, p:0,807, p>0,05)

Albumin değerlerine göre (≥3,5 mg/dL, 2,8-3,5 mg/dL, <2,8 mg/dL olarak) 3 farklı grup oluşturulduğunda, lipit düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (<0,05). Farklılığın değerlendirilmesine yönelik yapılan ikili karşılaştırmalara göre; albumin<2,8 mg/dL olan hastaların total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri, albumin değeri 2.8 -3.5 mg/dl ve albumin ≥3,5 mg/dL olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,05).

INR değeri ≥1,5 olan hastaların total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri, INR değeri <1,5 olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,05), (Tablo 24).

Hasta grubunda INR ve serum albumin değerlerine göre korelasyon analizi Tablo 25'te gösterildiği gibidir

Tablo 25: Hasta grubunda lipit düzeyleri ile INR ve serum albumin değerleri arasındaki korelasyon analizi

	INR		**Albumin**	
	r	**p**	**r**	**p**
Total kolesterol	-0,593	**<0,001***	0,526	**<0,001***
LDL	-0,465	**<0,001***	0,416	**<0,001***
HDL	-0,278	**<0,001***	0,416	**<0,001***
Trigliserit	-0,407	**0,006***	0,274	**0,024***

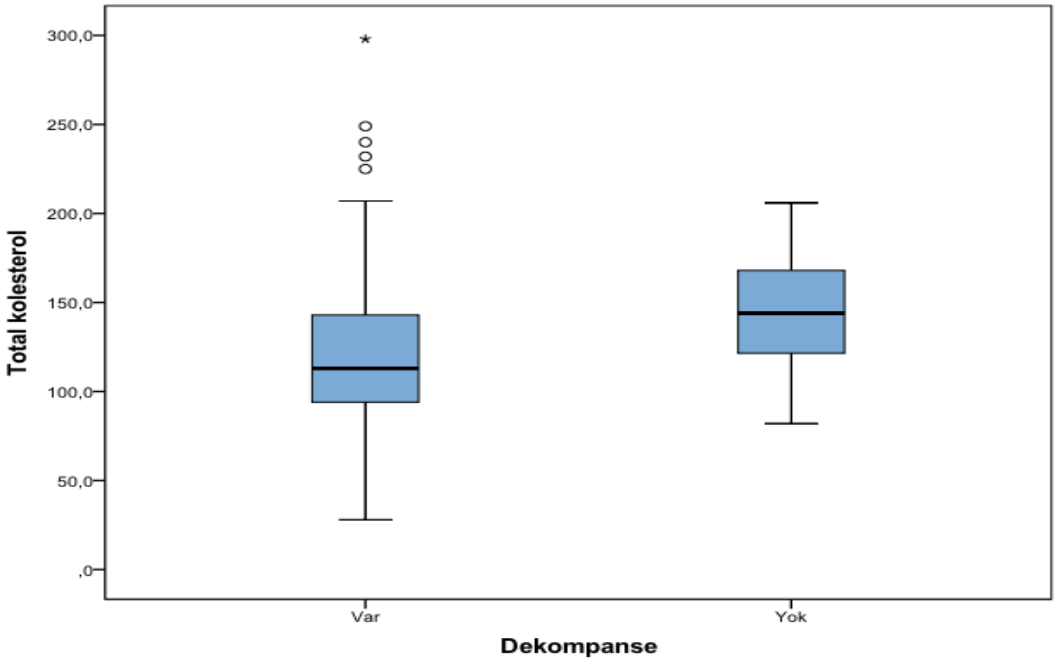
*Spearman Rho korelasyonu, r= Korelasyon Katsayısı

Hasta grubunda lipit düzeyleri ile serum albumin değerleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$, p: 0,024)

Hasta grubunda lipit düzeyleri ile INR değerleri arasında ters yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$, p: 0,006)

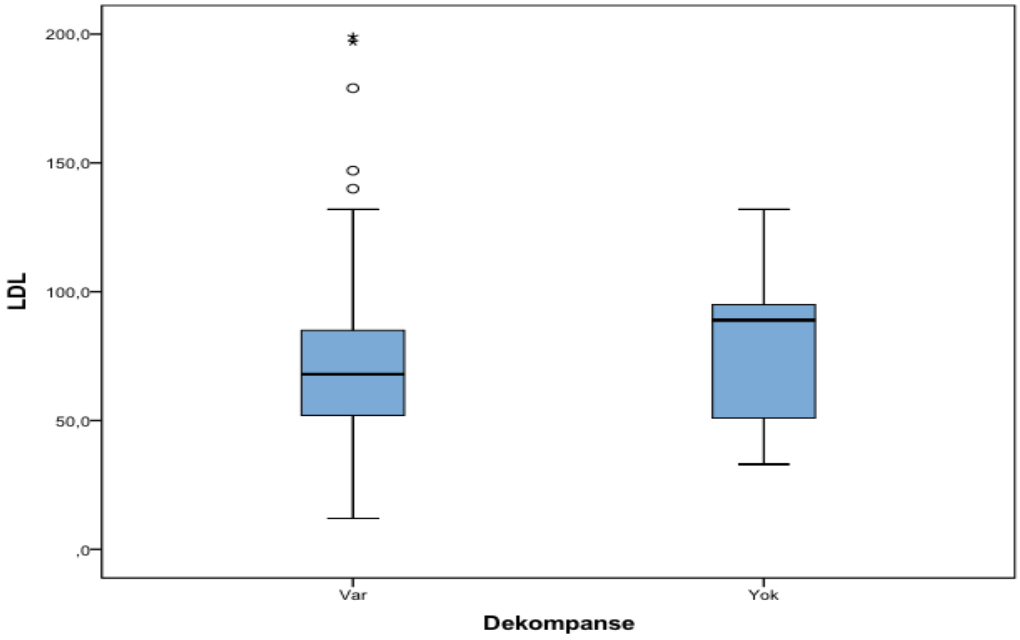
Hasta grubunda hem INR hem de serum albumin düzeyleri total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve Trigliserit düzeyleri ile orta düzeyde korelasyon göstermekteydi ($p<0,05$).

Hasta grubunda dekompanse ve kompanse hastaların total kolesterol düzeyleri şekil 10'da gösterildiği gibidir (Şekil 10).



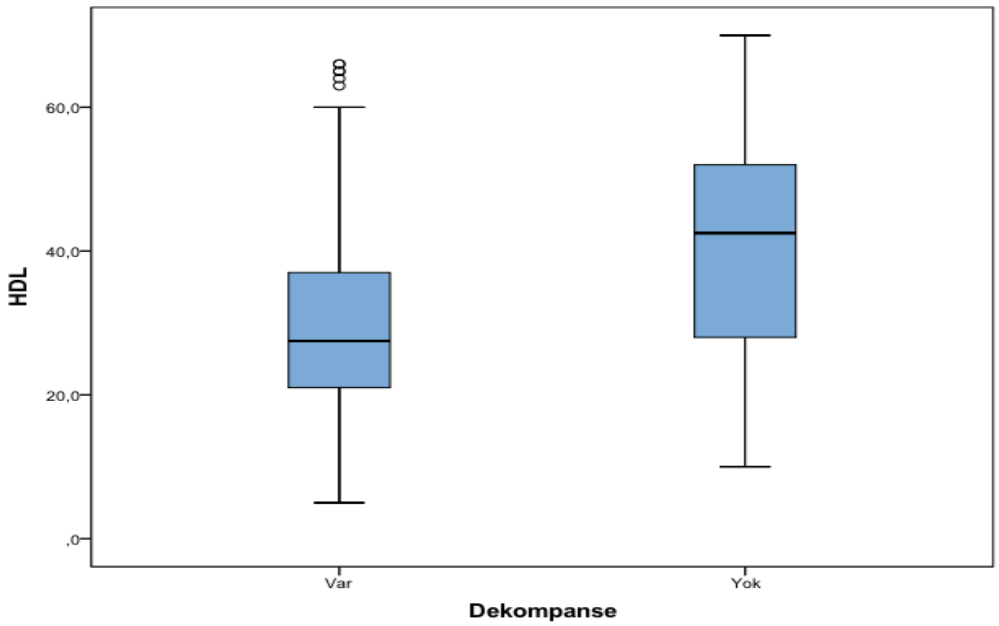
Şekil 10: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre total kolesterol düzeyleri

Hasta grubunda dekompanse ve kompanse hastaların LDL düzeyleri şekil 11'de gösterildiği gibidir (Şekil 11).



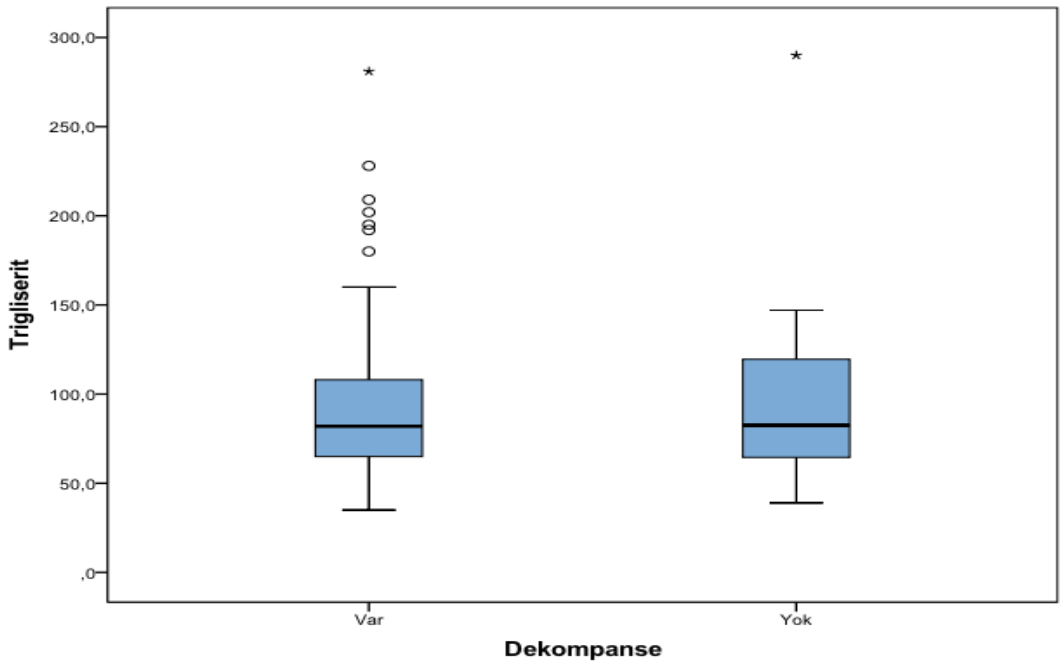
Şekil 11: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre LDL düzeyleri

Hasta grubunda dekompanse ve kompanse hastaların HDL düzeyleri şekil 12'de gösterildiği gibidir (Şekil 12)



Şekil 12: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre HDL düzeyleri

Hasta grubunda dekompanse ve kompanse hastaların trigliserit düzeyleri şekil 13'de gösterildiği gibidir (Şekil 13)



Şekil 13: Hasta grubunda dekompansasyon varlığına göre trigliserit düzeyleri

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu tedavi seçeneği sınırlı, farklı komplikasyonların eşlik ettiği ve sonunda transplantasyon ihtiyacı veya ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyrinin kötü olması nedeniyle siroz hastalarında prognozun en iyi şekilde değerlendirilmesi hastalarda uygun tedavinin belirlenmesi açısından esastır. Çalışmamızda karaciğer sirozunun serum lipit düzeyleri ile ilişkisi ve lipit düzeyleri ile karaciğer sirozunun evre ve komplikasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Kolesterol ve trigliseritler enerji hemostazının köşe taşları olan temel lipitlerdir. Karaciğer kolesterol hemostazında kas ve yağ dokusu ile birlikte merkezi rol oynar. Karaciğer niceliksel açıdan vücutta kolesterol ve fraksiyonlarının sentezlendiği en önemli yerdir. Karciğer fonksiyonlarında azalma ile korele olarak plazma kolesterol ve trigliserit düzeylerinde düşüş gözlemlenir. Çalışmamızda karaciğer sirozunun ilerlemesi ve karaciğer fonksiyonlarında azalma ile korele olarak kolesterol ve fraksiyonlarında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca karaciğer sirozlu hastalarda görülen malnurisyonda hipokolesterolemi gelişimine katkı sağlar.

Karaciğer sirozlu hastalarda serum kolesterol düzeylerinde azalma farklı mekanizmalarla ortaya çıkar. Rutin olarak ölçülen serum kolesterol, kolesterol molekülünün haricinde, apolipoproteinleri, trigliseridi ve yağ asitlerini içeren farklı lipoprotein partiküllerinin karışımıdır. Bu yüzden serumdaki total kolesterol düzeyi, bu moleküllerin metabolizmasıyla ilişkilidir (11). Bu moleküllerden apolipoproteinler, lipoprotein partiküllerinin temel bileşeni olup esas olarak karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenir (84). Karaciğer sirozunda, karaciğerin sentez fonksiyonu azalmakla birlikte Imbert-Bismuth ve arkadaşları karaciğerde fibrozun ilerlemesiyle birlikte özellikle HDL partikülünün esas bileşeni olan apolipoprotein A1 sentez kapasitesinin azaldığını göstermiştir (85). Apolipoprotein B100, LDL partiküllerinin temel bileşeni olup karaciğerde üretilir ve kronik karaciğer hastalıklarında düzeyi azalır (86).

Genel popülasyon göz önünüde bulundurulduğunda yaş, genetik faktörler, cinsiyet, beslenme durumu, hastalıklar ve kullanılan ilaçların serum lipit düzeylerini etkilediği bilinsede, sirozlu hastalarda serum kolesterol ve fraksiyonlarında düşüş gözlemlendiği Cicognani ile arkadaşları (87) ve Ghadir ile arkadaşları (88) tarafından yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda yer alan siroz hasta grubunda, total kolesterol düzeyi 122,5±41,5 mg/dl, LDL düzeyi 73,2±31,4 mg/dl, HDL düzeyi 31±15,1 mg/dl, trigliserit düzeyi 92,1±41,3 mg/dl olarak bulunmuştur. Hipokolesterolemi kriterleri tanım olarak: total kolesterol düzeyi <150 mg/dl, LDL<80 mg/dl, HDL<40 mg/dl ve trigliserit <80 mg/dl olarak kabul edildi. Hastalar total kolesterol düzeyine göre: >150 mg/dl, 100-150 mg/dl ve < 100 mg/dl olacak şekilde 3 sınıfa ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre 176 sirozlu hastlanın %77,7'sinin total kolesterol düzeyi <150 mg/dl altında, %29.5'nin < 100 mg/dl olarak saptanmıştır.

Siroz hastalarında azalmış lipit düzeylerini gösteren daha önce yapılmış klinik çalışmalar mevcuttur. Cicognani ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada da sirozlu hastarın lipit parametreleri, kronik aktif hepatit ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve siroz tanılı hastaların total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,01$) (87).

Çalışmamızda hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun total kolesterol (122,5±41,5 mg/dl), LDL (73,2±31,4 mg/dl), HDL (31±15,1 mg/dl), trigliserit (92,1±41,3 mg/dl) düzeyleri, kontrol grubunun total kolesterol (176,5±42,9 mg/dl), LDL (108,8±39 mg/dl), HDL (36,8±14,1 mg/dl) ve trigliserit (150,1±111 mg/dl) düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Sonuçlara göre ise karaciğer sirozlu hastarda hipokolesterolemi sıklığının genel popülasyana göre daha sık olduğu görülmüştür.

Ghadir ve arkadaşları tarafından yapılan, sirozlu hastalar ile kontrol grubunun lipit düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada da sirozlu hastaların total kolesterol (138 mg/dl), LDL (80 mg/dl), HDL (40 mg/dl) ve trigliserit (82 mg/dl) düzeyleri kontrol grubunun total kolesterol (184 mg/dl), LDL (137 mg/dl), HDL (44 mg/dl) ve trigliserit (187 mg/dl) düzeylerine göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (88).

Serum kolesterol düzeylerinin prognostik açıdan önemi ile ilgili ilk kanıt D'Arienzo tarafından 1998 yılında yayınlanan çalışmayla ortaya konulmuştur. Bu çalışmada ileri evre karaciğer yetersizliği mevcut, Child C sınıfında yer alan 34 siroz hastasında sağ kalım oranları incelenmiş ve serum kolesterol düzeyleri 125'in altında ve üstünde olan hastaların karşılaştırlması sonucunda serum kolesterol düzeyi 125'in altında olan hastaların sağ kalım oranları %75 daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$)(89).

Çalışmamızın ana amaçlarından birisi, hasta grubunda CP ve MELD-Na skorları ile lipit düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve karaciğer sirozunun evresi ile lipit düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmekti. Bunun için hasta grubunda CP Sınıfı ve MELD-Na skorlamalarına göre lipit düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda; hasta grubunda hem CP hem de MELD-Na skorlamaları total kolesterol, LDL, HDL düzeyeri ile negatif yönde orta düzeyde korelasyon göstermekteydi ($p<0,05$, $r= - 0,453, -0,334, -0,451, -0,418, -0,312, -0,417$). Trigliserit düzeyi CP sınıfı ile düşük düzeyde negatif yönde korelasyon gösterirken ($p<0,05$, $r=-0,198$), trigliserit düzeyi ile Meld-Na skorlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($r=-0,129$, $p>0,05$). Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda CP ve MELD-Na skorlamaları değerlendirildiğinde, skorların artması ile orantılı olarak hastaların total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyinde azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, Abbasi ve arkadaşarı (90) tarafından yapılan çalışmada da karaciğer sirozlu hastaların total kolesterol düzeyleri ile CP sınıflaması arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada CP sınıflamasına göre total kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde; CP sınıflamasına göre; A sınıfının total kolesterol düzeyi 141,4±30,5 mg/dl, B sınıfının 132,5±44,7 mg/dl, C sınınfının 104,6±36,7 mg/dl şeklinde bulunmuş olup CP sınıfları arasında total kolesterol düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; A sınıfının total kolesterol düzeyleri, B ve C sınıflarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). B sınıfının total kolesterol düzeyleri, C sınıfından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). CP skoru gibi CP sınıflaması ile de total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlara benzer şekilde Cicognani ve arkadaşları (87) ve Ghadir ve arkadaşları (88) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda da sirozlu hastaların CP ve MELD-Na skorları ile total kolesterol, LDL ve HDL değerleri arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($P<0,05$).

Çalışmamızda MELD-Na skorlamasına göre total kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde; 1.grupta yer alan (≤9) hastaların total kolesterol düzeyleri

152,8±37,3 mg/dl, 2. gruptaki (10-19) hastaların 120,7±37,7 mg/dl, 3. gruptaki (20-29) hastaların 110,4±40,1 mg/dl ve 4. gruptaki (30-39) hastalarda 88,9±35,8 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1. grupta yer alan hastaların total kolesterol düzeyleri, 2., 3. ve 4. grupta yer alan hastalardan , 2. grupta yer alan hastaların total kolesterol düzeyleri, 3. ve 4. gruptaki hastalardan ve 3. grupta yer alan hastaların total kolesterol düzeyleri 4. gruptaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). MELD-Na skorlaması ile total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü ilişki saptanmıştır. Bassani ve arkadaşları (91) tarfından gerçekleştirilen çalışmada da çalışmamıza paralel şekilde MELD skorlaması ile total kolesterol düzeyleri arasında ters yönlü ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Karaciğer sirozlu hastalarda prognozu değerlendirmek için de kullanılan CP ve MELD-Na skorlamaları ile total kolesterol düzeyleri arasında bulunan korelasyon, total kolesterolün karaciğer sirozlu hastalarda prognostik bir parametre olarak değerlendirilebileceğini düşündürmüştür.

Vücuttaki total kolesterolün % 60-80'i karaciğerde sentezlenir. Karaciğer hastalıklarında serum total kolesterol düzeyinin azalmasının nedeni karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulmasından kaynaklanır (90). Karaciğerin sentez fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan diğer parametreler ise serum albumin ve INR'dir. Çalışmamızda lipit düzeyleri ile serum albumin ve INR değerleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Hasta grubunda lipit düzeyleri ile albumin değerleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$, p: 0,024). Hasta grubunda lipit düzeyleri ile INR değerleri arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$, p: 0,006). Bu sonuçlara göre total kolesterol değerinin karaciğer sentez kapasitesini değerlendirmede, serum albumin ve INR'ye benzer bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda kompanse evreden dekompanse evreye geçişte esas belirleyici faktör portal hipertansiyonun derecesidir. Kompanse sirozlu hastalarda HVBG 5-10 mmHg arasında değişirken, dekompanse sirozlu hastalarda ciddi portal hipertansiyonla birlikte HVBG 10 mmHg'nın üzerinde seyreder ve karaciğer sirozuna bağlı gelişen komplikasyonların gelişmesine neden olur.

Yaptığımız çalışmada hasta grubunda lipit düzeyleri ile karaciğer sirozunun komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirildi. Karaciğer sirozuna bağlı gelişen komplikasyonlar ve lipit düzeyleri arasındaki ilişki açısından yeterli sayıda literatür bulunmamamaktadır. Hasta grubunda asit mevcut hastaların total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri asit olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0,05$), asit mevcut hastalar ile asit olmayan hastaların trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda varis kanaması mevcut hastaların total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri varis kanaması mevcut olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak yaptığımız çalışmada hepatik ensefalopati ile lipit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunamamıştır (p: 0,333 p: 0,399 p: 0,936 p: 0,782 p: 0,517).

Prognostik açıdan karşılaştırıldığında kompanse ve dekompanse evre siroz arasında büyük fark mevcuttur. Dekompanse evreye geçişle birlikte hastaların mortalite oranında ciddi artış görülür. Çalışmamızda sirozlu hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri kompansasyon durumuna göre karşılaştırılmıştır. Dekompanse siroz hastalarının total kolesterol düzeyleri (119,9±41,8 mg/dl), kompanse sirozlu hastalardan (143,2±34 mg/dl) istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer bir şekilde dekompanse sirozlu hastaların HDL düzeyleri (29,6±14,2 mg/dl), kompanse sirozlu hastaların HDL düzeylerine (41,9±17,7 mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Kompanse ve dekompanse siroz hastalarında LDL ve trigliserit düzeyleri açısından istatisiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamıza alınan hastalar etyolojiye göre sınıflandırıldığında; Hastaların %33'ünde kriptojenik etiyolojiye, %21'inde alkole, %18,2'sinde HBV'ye, %10,8'inde NASH'e, %7,4' ünde diğer sebeplere, % 6,3'de HCV'ye ve %3,4'ünde otoimmün hepatite bağlı idi. Çalışmamızda siroz etiyolojisi ile total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlıyıcı faktörü, çalışmanın tek merkezli yapılmasıydı. Çalışmanın eksiği ise hasta ve kontrol grubunda prognostik açıdan mortalitenin değerlendirilememesiydi.

6. SONUÇ

Daha önce yayınlanan çalışmalarda, sirozlu hastalarda hipokolesterolemi prevelansında artış ile ilgili sonuçlar ortaya konulmuştur. Yine bu çalışmalarda, hipokolesterolemi ve azalmış lipit düzeylerinin sirozlu hastalarda prognostik açıdan olumsuz bir belirteç olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, İç hastalıkları kliniğinde yatan siroz tanısı almış ve kontrol grubunda yer alan hastaların total kolesterol başta olmak üzere lipit düzeyleri karşılaştırıldığında, sirozlu hastaların total kolesterol ve lipit düzeyleri belirgin olarak düşük saptanmıştır.

Hipokolesterolemiye ileri evre sirozu mevcut hastalarda sık rastlanılmaktadır. CP ve MELD-Na skorlamalarıyla yapılan değerlendirmeler sonucunda; Karaciğer sirozlu hastalarda, karaciğerde gelişen hasarın artması ve karaciğer fonksiyonlarında azalmayla korele olarak total kolesterol ve lipit düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir.

Karaciğer sirozunun major komplikasyonlarından olan varis kanaması ve asite total kolesterol düzeyi düşük olan hastalarda daha sık rastlanılmıştır. Dekompanse sirozlu hastaların total kolesterol düzeyleri, kompanse sirozlu hastalara göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca total kolesterol düzeyleri ile INR ve serum albumin parametreleri arasında ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak, total kolesterolün bu parametrelere benzer olarak karaciğerin sentez fonksiyonlarının değerlendirilmesinde faydalı olabileceği ön görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Bile Acid Physiology. Ann Hepatol. 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s4-s14.*]*.
2. Elisavet M, Moses E, Evangelos NL. Hypocholesterolemia. Curr Vasc Pharmacol 2011 Mar;9(2):200-12. Doi: 10.2174/157016111794519354.
3. Chiarla C, Giovannini I, Giuliante F, Zadak Z, Vellone M, Ardito F, Clemente G, Murazio M, Nuzzo G. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. J Crit Care 2010;25:361.
4. Verdery, R. B., & Goldberg, A. P. (1991). Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents. *Journal of gerontology*, *46*(3), M84-M90.
5. Oster, P., Kohlmeier, M., Nold, F., & Schlierf, G. (1983). The Prognostic Significance of Hypocholesterolemia in Hospitalized Patients. In *Atherosclerosis VI* (pp. 862-864). Springer, Berlin, Heidelberg.
6. Talbert, Robert L. "Role of the National Cholesterol Education Program Adult treatment panel III guidelines in managing dyslipidemia." *American journal of health-system pharmacy* 60.suppl_2 (2003): S3-S8.
7. Sepanlou, Sadaf G., et al. "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." *The Lancet gastroenterology & hepatology* 5.3 (2020): 245-266.
8. Janičko, M., Veselíny, E., Leško, D., & Jarčuška, P. (2013). Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients. *Annals of hepatology*, *12*(4), 413-419.
9. Girón□González, J. A., Martínez□Sierra, C., Rodriguez□Ramos, C., Macías, M. A., Rendón, P., Díaz, F., ... & Martín□Herrera, L. (2004). Implication of inflammation□related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver International*, *24*(5), 437-445.
10. Privitera, G., Spadaro, L., Marchisello, S., Fede, G., & Purrello, F. (2018). Abnormalities of lipoprotein levels in liver cirrhosis: clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*, *63*(1), 16-26
11. Charlton-Menys V, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. Experimental physiology 2008; 93: 27-42
12. Peng Y, Qi X, Dai J, Li H, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan 15
13. Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J., & Ter Borg, P. C. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, *31*(4), 864-871

14. Ozougwu, J. C. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, *4*(8), 13-24
15. Blumgart, L. H., & Belghiti, J. (Eds.). (2007). *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas* (Vol. 2). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier
16. Ramadori, G., Moriconi, F., Malik, I., & Dudas, J. (2008). Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, *59*, 107-117.
17. Sharma, A., & Nagalli, S. (2020). Chronic liver disease. *StatPearls [Internet]*.
18. Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, *383*(9930), 1749-1761.
19. P. Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, P. J., & Sobin, L. H. (1978). The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of clinical pathology*, *31*(5), 395-414.
20. Heidelbauch, J., & Bruderly, M. (2006). Cirrhosis and chronic liver failure: part I Diagnosis and evaluation.
21. Muir, A. J. (2015). Understanding the complexities of cirrhosis. Clinical therapeutics, 37(8), 1822-1836.
22. SHARMA, Bashar; JOHN, Savio. Hepatic Cirrhosis. 2018. SUNY Upstate University Hospital
23. Burra, P., Germani, G., Masier, A., De Martin, E., Gambato, M., Salonia, A., ... & Senzolo, M. (2010). Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure?. Transplantation, 89(12), 1425-1429.
24. Angeli, Paolo, et al. "Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship." Hepatology 23.2 (1996): 264-273.
25. Phillip, S.G. and B.A. Runyon, The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. Journal of hepatology, 2014. 60(3): p. 643-653.
26. Pirovino, M., et al., Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. Klinische Wochenschrift, 1988. 66(7): p. 298-302
27. Cavanaugh, J., Niewoehner, C. B., & Nuttall, F. Q. (1990). Gynecomastia and cirrhosis of the liver. Archives of internal medicine, 150(3), 563-565.
28. Serrao, R., Zirwas, M., & English, J. C. (2007). Palmar erythema. American journal of clinical dermatology, 8(6), 347-356.
29. Soni, Neelam, et al. "Caput medusa: a sign of portal hypertension in case of chronic Budd-Chiari syndrome." BMJ Case Reports 14.4 (2021).
30. Agarwal, R., & Baid, R. (2016). Asterixis. Journal of postgraduate medicine, 62(2), 115.
31. Dudley, Francis J. "Pathophysiology of ascites formation." Gastroenterology clinics of North America 21.1 (1992): 215-235.
32. Bernardi, M., & Caraceni, P. (2000). Pathogenesis of ascites and hepatorenal syndrome: altered haemodynamics and neurohumoral systems. Hepatology, 2001, 185-203

33. Kravetz, David, et al. "Patients with ascites have higher variceal pressure and wall tension than patients without ascites." The American journal of gastroenterology 95.7 (2000): 1770-1775.
34. Ginés, Pere, et al. "Pathogenesis of ascites in cirrhosis." Seminars in liver disease. Vol. 17. No. 03. © 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc., 1997.
35. MØLLER, S., LIU, H., SCHUELERT, N., MCDOUGALL, J., & LEE, S. (2008). Central neural activation of hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats depends on vagal afferent nerves. Commentary. Gut, 57(7).
36. Dagher, L., & Moore, K. (2001). The hepatorenal syndrome. Gut, 49(5), 729-737.
37. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. Clin Liver Dis. 2005. doi:10.1016/j.cld.2005.07.008
38. LaBrecque, D., et al. "Esophageal varices." World Gastroenterol Organ Glob Guidel 2014 (2014): 1-14.
39. Roberts, Lewis R., and Patrick S. Kamath. "Pathophysiology and treatment of variceal hemorrhage." Mayo Clinic Proceedings. Vol. 71. No. 10. Elsevier, 1996.
40. García□Pagán, Joan C., et al. "Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis." Hepatology 19.3 (1994): 595-601.
41. Garcia-Tsao, Guadalupe. "Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis." Journal of hepatology 42.1 (2005): S85-S92.
42. Berg, Rodney D. "Bacterial translocation from the gastrointestinal tract." Mechanisms in the pathogenesis of enteric diseases 2 (1999): 11-30.
43. Levison, M. E., and L. M. Bush. "Peritonitis and Intraperitoneal Abscesses: Principles and Practice of Infectious Diseases." (2005): 927-951.
44. Wiest, Reiner, and Guadalupe Garcia□Tsao. "Bacterial translocation (BT) in cirrhosis." Hepatology 41.3 (2005): 422-433.
45. Such, Jose, and Bruce A. Runyon. "Spontaneous bacterial peritonitis." Clinical infectious diseases (1998): 669-674.
46. Parsi, M. A., Atreja, A., & Zein, N. N. (2004). Spontaneous bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 71(7), 569-577.
47. SOLOMKIN, Joseph S., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37.8: 997-1005.
48. SCHIFF, Eugene R.; MADDREY, Willis C.; REDDY, K. Rajender (ed.). Schiff's Diseases of the Liver. John Wiley & Sons, 2017.
49. Häussinger, Dieter, et al. "Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?." Journal of hepatology 32.6 (2000): 1035-1038.
50. Ahboucha, Samir, and Roger F. Butterworth. "Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint." Metabolic brain disease 19.3 (2004): 331-343.

51. Ferenci, P., Lockwood, A., & Mullen, K. (1998). Hepatic encephalopathyÀdefinition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology.
52. Blei, Andres T. "Hepatic encephalopathy in the age of TIPS." Hepatology 20.1 (1994): 249-252.
53. Blei, A. T., Córdoba, J., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2001). Hepatic encephalopathy. The American journal of gastroenterology, 96(7), 1968-1976.
54. Wadei, Hani M., et al. "Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management." Clinical Journal of the American Society of Nephrology 1.5 (2006): 1066-1079.
55. García-Compean, Diego, et al. "Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial." Annals of hepatology 1.1 (2002): 29-35.
56. Gülberg, V., Bilzer, M., & Gerbes, A. L. (1999). Long□term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. Hepatology, 30(4), 870-875.
57. Navasa, Miquel, et al. "Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis." Hepatology 17.3 (1993): 355-360.
58. DURAND, François; VALLA, Dominique. Assessment of prognosis of cirrhosis. In: Seminars in liver disease. © Thieme Medical Publishers, 2008. p. 110-122.
59. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. The liver and portal hypertension. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1964; 50
60. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646–649.
61. Bruix, Jordi, and Josep M. Llovet. "Major achievements in hepatocellular carcinoma." The Lancet 373.9664 (2009): 614-616.
62. Merkel, C., et al. "Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis." Journal of hepatology 9.1 (1989): 16-22.
63. Goldberg E, Chopra S, Editor S, Runyon BA, Editor D, Travis AC. Cirrhosis in adults : Overview of complications , general management , and prognosis. *UpToDate*. 2014.
64. Mansour, Ashraf, et al. "Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge." Surgery 122.4 (1997): 730-736.
65. Kamath, Patrick S., and W. Ray Kim. "The model for end□stage liver disease (MELD)." Hepatology 45.3 (2007): 797-805.
66. Angermayr, Bernhard, et al. "Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt." Gut 52.6 (2003): 879-885.
67. Brandsæter, Bjørn, et al. "Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries: outcome after acceptance to the waiting list." Liver transplantation 9.9 (2003): 961-969.
68. Albillos, Agustin, Luis A. Colombato, and Roberto J. Groszmann. "Vasodilatation and sodium retention in prehepatic portal hypertension." Gastroenterology 102.3 (1992): 931-935.

69. Biggins, Scott W., et al. "Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation." Hepatology 41.1 (2005): 32-39.
70. Fahy, Eoin, et al. "Lipid classification, structures and tools." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids 1811.11 (2011): 637-647.
71. Ciaula, Agostino, et al. "Bile acid physiology." Annals of hepatology 16.1 (2018): Di 4-14.
72. P. Wang, Tracy Y., et al. "Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome." *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer□Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease* 32.9 (2009): E22-E28.
73. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances In reverse Cholesterol Transport. Ann Hepatol. 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s27-s42.
74. Karney, Alicja, et al. "Risk factors for atherosclerosis in obese children aged 6-12 years." Developmental period medicine 21.3 (2017): 259-265.
75. HAVEL, Richard J., et al. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. The Journal of clinical investigation, 1955, 34.9: 1345-1353.
76. Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Zhong L, Xu W, Xu F, et al. Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis. World J Gastroenterol 2010; 16:1397-401.
77. Ettinger Jr, Walter H., and Tamara Harris. "Causes of hypocholesterolemia." Coronary artery disease 4.10 (1993): 854-859.
78. Criqui, M. H. "Very low cholesterol and cholesterol lowering. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Cholesterol Issues." Circulation 90.5 (1994): 2591-2591.
79. Schonfeld, Gustav. "The hypobetalipoproteinemias." Annual review of nutrition 15.1 (1995): 23-34.
80. Manolio, Teri A., et al. "Epidemiology of low cholesterol levels in older adults. The Cardiovascular Health Study." Circulation 87.3 (1993): 728-737.
81. Noel, M. A., Smith, T. K., & Ettinger, W. H. (1991). Characteristics and outcomes of hospitalized older patients who develop hypocholesterolemia. Journal of the American Geriatrics Society, 39(5), 455-461.
82. National Heart and Lung Institute, National Institutes of Health: Manual of Laboratory Operations, Lipid Research Clinics Program. Vol. 1. Lioid and Liwmotein Analvsis. (DHEW Publication no. (NIH) 75-628). Washington, D.C., 7975
83. Linton, M. F., R. V. Farese Jr, and S. G. Young. "Familial hypobetalipoproteinemia." Journal of lipid research 34.4 (1993): 521-541.
84. Malmendier CL, Delcroix C, Lontie JF. Kinetics of a heterogeneous population of particles in low density lipoprotein apolipoprotein B. Atherosclerosis 1989; 80: 91-100.

85. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1069-75.
86. Shah SS, Desai HG. Apolipoprotein deficiency and chronic liver disease. J Assoc Physicians India 2001; 49: 274-8.
87. Cicognani, C., Malavolti, M., Morselli-Labate, A. M., Zamboni, L., Sama, C., & Barbara, L. (1997). Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Archives of internal medicine*, *157*(7), 792-796
88. Ghadir, M. R., Riahin, A. A., Havaspour, A., Nooranipour, M., & Habibinejad, A. A. (2010). The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. *Hepatitis monthly*, *10*(4), 285.
89. D'ARIENZO, A., Manguso, F., Scaglione, G., Vicinanza, G., Bennato, R., & Mazzacca, G. (1998). Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *33*(11), 1213-1218
90. Abbasi, A., Bhutto, A. R., Butt, N., Lal, K., & Munir, S. M. (2012). Serum cholesterol: could it be a sixth parameter of Child-Pugh scoring system in cirrhotics due to viral hepatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*, *22*(8), 484-7
91. Bassani, L., Fernandes, S. A., Raimundo, F. V., Harter, D. L., Gonzalez, M. C., & Marroni, C. A. (2015). Lipid profile of cirrhotic patients and its association with prognostic scores: a cross-sectional study. *Arquivos de gastroenterologia*, *52*, 210-215.Gerlich W, Robinson WS. Hepatitis B virus contains protein attached to the 5_ end of its complete strand. Cell 1980;21:801-811