



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARACİĞER SİROZ HASTALARINDA COPEPTİN DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özden DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aslı Örmeci

Doç. Dr. Şule Poturoğlu

İSTANBUL/2018





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARACİĞER SİROZ HASTALARINDA COPEPTİN DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özden DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aslı Örmeci

Doç. Dr. Şule Poturoğlu

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 2
TEŞEKKÜR 3
KISALTMALAR 5
TABLO LİSTESİ 7
ŞEKİL LİSTESİ 8
ÖZET 9
ABSTRACT 11
I. GİRİŞ ve AMAÇ 13
II. GENEL BİLGİLER 17
2.1 KARACİĞER SİROZU 17
2.1.1 Tanım ve Tarihçe 17
2.1.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji 18
2.1.3 Sınıflama 19
2.1.4 Etiyoloji 21
2.1.5 Patogenez 22
2.1.6 Tanı, Klinik Bulgular, Laboratuvar, Fizik Muayene Bulguları 24
2.1.7 Görüntüleme Yöntemleri 27
2.1.8 Prognoz 28
2.2 COPEPTİN 32
III. MATERYAL ve METOD 34
IV. BULGULAR 37
V. TARTIŞMA 53
VI. KAYNAKLAR 58
VII. EKLER 65
VIII. ÖZGEÇMİŞ 68

TEŞEKKÜR

Uzun eğitim hayatım boyunca emeğini ve desteğini esirgemeyen, her zaman şükranla anacağım tüm öğretmenlerim ve fakülte hocalarıma,

Asistanlık dönemini geçirdiğim süre boyunca gerek mesleki deneyimini aktarma hususunda, gerek manevi olarak desteğini esirgemeyen ve sabırla desteğini veren değerli hocam Doç. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Tez döneminde danışmanlığımı üstlenen, ilgiyle yardımcı olan, bizleri birer meslektaş olarak görüp sabırla yardımcı olmaya çalışan; bilgisiyle, çalışma azmiyle, titizliğiyle benim için örnek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Aslı Çifcibaşı Örmeci ve Doç. Dr. Şule Poturoğlu'na

Hekimlikte bilginin, şefkatli olmanın daha da önemlisi etik olmanın önemini gösteren değerli hocam Uz. Dr. Taner Alioğlu'na,

Dahiliye kliniğimizin kıymetli hocaları Doç. Dr. Esra Ataoğlu'na, Uzm. Dr. Fuat Şar'a, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, Uzm. Dr. Namık Yiğit'e, Doç. Dr. Süleyman Ahbap'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Baki Kumbasar'a, Doç. Dr. Mehmet Hurşitoğlu'na, Doç. Dr. Ömür Tabak'a,

Kliniğimizin uzmanları, Uzm. Dr. Mehmet Köse, Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu, Uzm. Dr. Mustafa Velet, Uzm. Dr. Sami Uzun, Uzm. Dr. Meryem Tahmaz, Uzm. Dr. Gülnar Gülaçtı, Uzm. Dr. Egemen Cebeci, Uzm. Dr. Serhat Karadağ, Uzm. Dr. Oktay Özkan, Uzm. Dr. Ayşenur Tufan'a, Doç. Dr. Kezban Nur Pilancı'ya, Uzm. Dr. Mesut Ayer'e, Doç. Dr. Evrim Çakır'a,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte vakit geçirdiğim, her zaman desteklerini hissettiğim, en büyük kazanımlarından biri olarak gördüğüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Aldığım ilk nefesle başlayan fedakârlıkları, sabırları, koşulsuz sevgisi ile yanımda olan, eğitim hayatım boyunca başarılı, merhametli bir doktor olduğumu görmeyi çok arzulayan ancak asistanlığımın 3. yılında hakkın rahmetine kavuşan canımdan öte sevdiğim ve özlediğim canım babama, desteklerini halen hissettiğim canım annem ve canım kardeşlerim olmak üzere tüm aileme,

Tez dönemim boyunca her daim yardımlarıyla imdadıma koşan, hayatımı her zaman maddi ve manevi desteğiyle kolaylaştıran, öğrencilik yıllarımdan beri her zaman en iyi arkadaşım, sırdaşım olan ve bana her daim koşulsuz katlanan, hayatı paylaştığım için çok şanslı hissettiğim yol arkadaşım canım eşim Uzm. Dr. Fatih Demir'e ve dünyalar tatlısı biricik oğlum Yusuf Mirza Demir'e

Teşekkür ederim…

Dr. Özden DEMİR

KISALTMALAR

MELD: model of end stage liver disease

CTP: Child-Turcotte-Pugh skorlama

AVP: Arginin vasopressin

ADH: antidiüretik hormon

CRP: C-reaktif protein

LDL: low dansity lipoprotein

HDL: high dansity lipoprotein

TG: trigliserit

eGFR: estimated glomeruler filtration rate

NAFLD: non alcoholic fatty lıver disease

NASH: non alkolik steatohepatit

PBK: primer biliyer kolanjit

HBV: hepatit B virüsü

HCV: hepatit C virüsü

HDV: hepatit Delta virüsü

PHT: portal hipertansiyon

Ig: Immünglobulin

SAAG: serum albümini ile asit albümini gradienti

USG: ultrasonografi

BT: bilgisayarlı tomografi

MR: manyetik rezonans

ERCP: endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

INR: international normalized ratio

PTZ: protrombin zamanı

HE: hepatik ensefalopati

MI: myokard infarktüsü

KKY: konjestif kalp yetmezliği

AKŞ: açlık kan şekeri

WBC: white blood cell

VKİ/BMİ: vücut kitle indeksi/body mass index

SD: standart deviasyon

MTX: metotreksat

ALT: alanin aminotransferaz

AST: aspartat aminotransferaz

ALP: alkalen fosfataz

GGT: gama glutamil transferaz

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Ülkemizde sirozun yaş gruplarına göre ölüm nedeni sıralaması

Tablo 2.2: Ülkemizde karaciğer siroz nedenleri

Tablo 2.3: Siroz için Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi

Tablo 2.4: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

Tablo 3.1: Modifiye Child-Pugh Skoru

Tablo 4.1: Hasta grubunun genel özellikleri

Tablo 4.2: Hastalarda takiplerde değerlendirilen parametreler

Tablo 4.3 Hastaların 0-3-6. aylarda bakılan laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.4 Hastaların başlangıç copeptin değerleri ile 0-3-6. aylardaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5 Hastalarda 0-3-6. aylardaki MELD ile lipid ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6 Copeptin ve kompanse-dekompanse siroz ilişki tablosu

Tablo 4.7 Laboratuvar değerlerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması

Tablo 4.8 Copeptin ve MELD skorlaması ilişki tablosu

Tablo 4.9 Copeptin ve eGFR düzeyleri ilişki tablosu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit (trikrom boyası)

Şekil 2.2 Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit

Şekil 2.3 Alkole bağlı ölüm nedenleri

Şekil 4.1 Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 4.2 Hastaların yaş dağılımı

Şekil 4.3 Hastaların vücut kitle endeks dağılımı

Şekil 4.4 Hastaların tanı süreleri

Şekil 4.5 Hastalığın vakalarda etyolojik dağılımı

Şekil 4.6 Hastalarda çalışma süresince mortalite ve nakil oranları

Şekil 4.7 Dekompanse-Kompanse sirozda copeptin değerlerinin kıyaslanması

Şekil 4.8 Copeptin başlangıç değerleri ile MELD başlangıç (A) ve 3. ay (B) değerlerinin ilişki grafiği

Şekil 4.9 Başlangıç copeptin ve eGFR değerleri arasındaki ilişki grafiği

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Sirotik hastalarda hastalığın şiddetini prognozunu ve sağ kalımı belirlemede günümüzde Child Pugh ve MELD (model of end stage liver disease) skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Sirotik hastalarda zamanla dolaşım bozukluğu gelişmekte ve kompansasyon mekanizmalarının devreye girmesi nedeni AVP salınımı artmaktadır. Dolayısıyla ileri evre dekompanse karaciğer siroz hastalarında AVP nin artışı hastalık progresyonunu göstermede bir biyobelirteç olarak görülmektedir. Ancak AVP ölçümünün çeşitli kısıtlılıklar nedeni ile yapılamamaktadır. AVP nin bir öncül molekülü olduğu düşünülen copeptinin ölçümü AVP ye göre daha kolaydır. Biz bu çalışmada sirozlu hastaların hastalık evresinin (kompanse-dekomanse) copeptin düzeyi ile ilişkisini, copeptinin prognostik öneminin olup olmadığını incelemek istedik.

MATERYAL-METOD: Tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel çalışmamıza 2017 Mayıs ve Kasım ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroentereloji Polikliniğinden takipli 52 erkek, 46 kadın olmak üzere toplam 98 karaciğer siroz tanılı (Child skoru A-B-C) hasta dahil edilmiştir. Hastalar seçilirken 18 yaşından büyük olması, akut böbrek yetmezliği tanısı ve akut enfeksiyon bulguları olmamasına dikkat edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastalardan onam formları alınarak yaşı, cinsiyeti içeren demografik özellikleri, sigara-alkol kullanımı, kullandığı ilaçlar, hastalık süresi, hastalık etyolojisi, MELD ve Child-Pugh skorları, siroz komplikasyonları, inisiyal copeptin değerleri ve 0-3-6 aylardaki CRP, AKŞ, insülin, kortizol, LDL, HDL, TG, kolesterol, kreatinin, WBC, e-GFR verileri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya 52 si erkek 46 kadın olmak üzere 98 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalamaları 59.9±14.6 olup en sık 60-69 yaş aralığında hasta bulunmaktadır. Vücut kitle endeksleri ortalama değeri 29.17 olup hastalık süreleri en çok 1-5 yıl arasında (%39.8) saptandı. Hastalık etyolojisine bakıldığında en çok kriptojenik siroz (%44), 2.sırada

viral hepatitler (%37.3), 3.sırada alkol (%8) ve 4. sırada diğerleri (%11) olduğu görüldü. Takip sırasında 98 hastanın 10 tanesi exitus, 2 tanesi karaciğer transplantasyonu oldu. Copeptin 84 hastada başlangıç değeri olarak bakıldı. 6 ay boyunca takiplerine düzenli gelen 74 hastada kortizol, LDL, kolesterol ve eGFR düzeylerinde anlamlı değişiklik saptandı (p:0.001, p:0.001, p:0.006). Kortizol ve eGFR ölçümlerinde 3. ayda anlamlı düşüş oldu (p:0.005). 6. ayda kortizol ve LDL düzeyleri başlangıca göre anlamlı düşük saptandı (p:0.001, p:0.006). Başlangıç copeptin düzeyi, başlangıç LDL, HDL, kolesterol düzeyi ile pozitif yönde, MELD başlangıç ve 3. ay ile negatif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0.032, p:0.009, p:0.035). 0-3-6. aylarda MELD ile LDL, HDL, Tg ve kolesterol değerlerinin her birinin kendi içinde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. MELD ile kortizol arasında sadece 6. ayda anlamlı ilişki saptandı. Kompanse ve dekompanse olarak gruplandırılan hastalarda kompanse grupta copeptin anlamlı derecede yüksek bulundu. Copeptin ve MELD skorları arasındaki korelasyona bakıldığında 0. ve 3. ayda anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$, p:0.023).

SONUÇ: Çalışmamızda ileri evre siroz hastalarda MELD skoru artarken copeptin değerinin de anlamlı derecede artması beklenmiştir ancak pozitif yönde artış saptanmamıştır. Daha fazla hasta grubunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Dekompanse Siroz, biyomarker, MELD skoru, copeptin, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Currently, Child Pugh and MELD (model of end stage liver disease) scoring systems are used to determine the prognosis and survival of the disease in cirrhotic patients. In cirrhotic patients, circulatory failure develops over time and AVP release is increased due to the introduction of compensation mechanisms. Thus, in advanced-stage decompensated liver cirrhosis patients, the increase in AVP appears to be a biomarker of disease progression. However, AVP measurement can not be done due to various limitations. Measurement of the copeptin, which is thought to be a precursor molecule of the AVP, is easier to measure than the AVP. In this study, we wanted to investigate the association of disease stage levels of cirrhotic patients with the prognostic value of copeptin.

MATERIAL AND METHODS: In this one-center, cross-sectional and observational study, we included 98 patients with liver cirrhosis (Child score A-B-C), 52 male and 46 female, who were admitted from the Gastroenterology Polyclinic of Saglık Bilimleri University Haseki Training and Research Hospital, between May and November 2017. When choosing patients, attention was paid to the fact that they were older than 18 years, and no evidence of acute infection or acute renal failure. Demographic characteristics including age, gender, smoking-alcohol using, used medications, disease duration, disease etiology, MELD and Child-Pugh scores, cirrhosis complications, initial copeptin levels and 0-3-6th months levels of CRP, fasting blood glucose, insulin, cortisol, LDL, HDL, TG, cholesterol, creatinine, WBC, e-GFR data by taking prospective forms from the patients who participated our study.

RESULTS: 98 patients were included in the study, 52 male and 46 female. The average age of these patients is 59.9±14.6 and the most common age range is 60-69 years. The mean body mass index was 29.17 and mostly, duration of illness was 1-5 years (39.8%). Cryptogenic cirrhosis (44%), second-line viral hepatitis (37.3%), third-line alcohol (8%) and others (11%)

were the most common etiologic agents. During follow-up, 10 of the 98 patients died and 2 of them had liver transplantation. Copeptin was considered as an initial value in 84 patients. Significant changes in cortisol, LDL, cholesterol and eGFR levels were observed in 74 patients who were regularly followed up for 6 months (p:0.001, p:0.001, p:0.006). There was a significant decrease in cortisol and eGFR levels at 3 months (p:0.005). At 6th month cortisol and LDL levels were found to be significantly lower than baseline (p:0.001, p:0.006). There was a statistically significant positive correlation between baseline copeptin level and baseline LDL, HDL, cholesterol levels besides statistically significant negative correlation between baseline copeptin level and baseline and 3rd month MELD scores (p:0.032, p:0.009, p:0.035). LDL, HDL, Tg, and cholesterol levels were found to be significantly correlated within each of the baseline, third, and sixth months MELD scores. Only a significant correlation was found between MELD and cortisol in the 6th month. Patients grouped as compensated and decompensated, copeptine was found to be significantly higher in compensated group. When the correlation between Copeptin and MELD scores was examined, a significant correlation was found between baseline and 3 months ($p<0.001$, p:0.023).

CONCLUSIONS: In our study, it was expected that the MELD score and the copeptine value in the advanced grade cirrhosis patients increased significantly in correlation but no positive correlation was found. Further studies are needed in more patient groups.

KEYWORDS: Decompansated cirrhosis, biomarker, MELD score, copeptin, prognosis

I.GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer sirozu, anatomik-patolojik olarak kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen; karaciğer parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşması ile karakterize kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Klinik olarak karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden siroz hemen hemen tüm sistemlerde anormalliklere sebep olabilir. Karaciğer sirozunun sık olarak karşılaşılan komplikasyonları özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, fonksiyonel böbrek yetersizliği, spontan asit infeksiyonu ve hepatosellüler karsinoma, portopulmoner ve hepatopulmoner sendromlardır. Bununla beraber hipogonadizm, hepatik osteodistrofi, pulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendrom ve sirotik kardiyak disfonksiyon gibi daha nadir görülen komplikasyonlara da yol açabilir.

Karaciğer sirozu karaciğerde parenkim hasarı, fibroz ve nodül oluşumu ile seyreden bir kronik karaciğer hastalığıdır. Zamanla lobüler ve vasküler yapıların bozulmasıyla geri dönüşümsüz hale gelse de erken evrelerde altta yatan nedene yönelik tedavilerle fibrozis gerileyebilir. İleri evrelerde siroz genellikle geri dönüşümsüz olarak kabul edilir ve bu durumda tedavide tek seçenek karaciğer transplantasyonu olabilir. Sirozlu hastalar, komplikasyonlara yatkınlık gösterirler ve bu komplikasyonlar onların yaşam süresini belirgin olarak kısaltır (1).

Etyoloji ne olursa olsun eninde sonunda ortaya çıkacak morfolojik tablo aynıdır. Karaciğer sirozu tanısı morfolojik bir tanıdır. Morfolojik olarak ayırım mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makronodüllerin birlikte bulunduğu mikst tip olmak üzere üç şekilde yapılmaktadır. Mikronodüler siroz, çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın, düzenli septa oluşumu ile karakterizedir. Zamanla mikst veya makronodüler tiple

sonuçlanır. Alkolik siroz bu tipi temsil eder. Makronodüler siroz ise çapı 3 mm'den büyük, değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterizedir (2).

Sirotik hastalarda hastalığın şiddetini prognozunu ve sağ kalımı belirlemede günümüzde Child Pugh ve MELD (model of end stage liver disease) skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Özellikle MELD skorlama sistemi transplantasyon planlanan hastalarda kullanılan bir skorlama sistemidir Sirozda asit, sarılık, ösafagus varisi kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompansasyon bulguları geliştikten sonra sağ kalım azalmaktadır (3).

Sirotik hastalar hiperdinemik sirkülasyona sahiptir. Karaciğer sirozlu hastaların klinik süreci; düşük arteryal basınç, yüksek kardiyak output ve azalmış vasküler dirençle karakaterize dolaşım fonksiyonunda ilerleyici bozulmayla komplikedir (4). Klinik dekompansasyon esas olarak portal hipertansiyon ve dolaşım bozukluğunda progresif artış ile ilişkilidir. Hastalığın kompanze edilebildiği erken dönemlerde hastalar asemptomatik olduğu için sistemik vasküler dirençte yalnızca hafif bir azalma olduğu ve efektif arteryel kan hacmi ve kan basıncının ise normal seviyelerde korunduğu görülür (5,6). Hastalık ilerledikçe, hastalar klinik dekompansasyon geliştirirler dolaşım bozukluğu giderek kötüleşir. Hastalığın bu aşamasında, dolaşım bozukluğunun artması nedeniyle sistemik vasküler dirençte belirgin bir azalma ile karakterize efektif arteryal kan hacminde azalmaya neden olan splanknik vazodilatasyon görülür. Arteryel basıncı normal sınırlar içinde korumak için, endojen vazokonstriktör sistemleri, örneğin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminde, belirgin bir aktivasyon başlar. Hastalığın daha ileri safhalarında nonosmotik vazopressinin salgılanması (AVP) artar. Bu vazokonstriktör sistemlerinin aktivasyonu dolaşım işlevini geliştirmeye yardımcı olur ancak böbrek fonksiyonu yönünden olumsuz etkilere sahiptir. Böbrekte sodyum ve su retansiyonuna neden olurlar ve böylece asit ve dilüsyonel hiponatremi gelişir. Sonunda yoğun vazokonstrüksiyon ile böbrek hasarı gelişir ve hepatorenal sendrom tablosu oluşur. Dolayısıyla hastalık progresyonunun patofizyolojisinde,

ileri hastalık, klinik dekompanzasyon ve sirozun prognozunda, AVP özellikle sirozda dolaşım bozukluğunun ve prognozunun bir belirteci olabilir. Bununla birlikte, AVP, yaklaşık 20 dakikalık nispeten kısa bir yarı ömre sahiptir ve AVP'nin %90'ından fazlası dolaşımdaki trombositlere bağlıdır. Bu nedenle, plazma AVP düzeyi ölçümü zordur. AVP klinik uygulamada biyobelirteç olarak yararlı değildir (7–9).

Copeptin, 39-aminoasit glikopeptidden oluşur ve nörohipofizden salınır. Öncül bir preprovasopresin içinde, AVP ile aynı düzeyde salınırlar. Bu öncül sinyal peptidi, AVP, nörofisin-II ve copeptinden oluşur. Copeptin, AVP ye kıyasla çok kararlı ve ölçümü daha kolay olan fonksiyonel olmayan bir peptiddir (10–12). Copeptinin AVP'nin iyi bir vekil belirteçi olduğunu öne süren kanıtlar vardır. AVP ve copeptin düzeyleri arasında iyi bir korelasyon vardır (13–16). AVP, klinik uygulamada bir biyobelirteç olarak görülebilir (13). Böylece plazma copeptin'in düzeyleri, AVP'nin artan salınım mekanizmalarını nörohipofizin dolaşıma karışması ve sirozda patojenik rolünü ortaya koymak amacıyla ölçmek doğru bir yaklaşım olabilir. Copeptin'in kalp yetmezliği, kronik solunum yolu hastalıkları ve kritik hastalar gibi çeşitli hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17–23). Ancak sirozla ilgili bilgi azdır (24).

Sirozlu hastalardaki sirkulatuar disfonksiyon belirteci olan copeptinin prognostik gösterge olup olmadığı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, sirozlu hastaların hastalık evresinin (kompanse-dekomanse) copeptin düzeyi ile ilişkisini, copeptinin prognostik öneminin olup olmadığını belirlemektir. Bu amaçla 2017 yılı mayıs ayından itibaren gastroenteroloji polikliniğimizden takipli (child skoru A-B-C) siroz tanılı 98 hastanın başlangıç 0. aydaki copeptin değeri ile 0, 3. ve 6. ayda bakılan C-reaktif protein (CRP), insülin, açlık kan şekeri (AKŞ), kortizol, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), lipid düzeyleri (LDL, TG, kolesterol, HDL), child skoru, MELD skoru değerleri karşılaştırıldı. Hastaların takiplerinde sirozun klinik ve biokimyasal belirteçleri ile yukarıda bahsi geçen

tetkikler arasındaki bağlantı incelendi, karşılaştırıldı. Ayrıca copeptinin sirozun prognozu ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER SİROZU

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Siroz, normal karaciğer hücrelerinin tahrip olarak bağ dokusu ile yer değiştirdiği kronik ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Siroz ya da Eski Yunanca bir terim olan *"scirrhus",* karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır. Siroz terimi ilk kez 1826'da Rene Laennec tarafından Yunan dilinde "kavrulmuş-esmer" anlamındaki *"kirrhos"* kelimesinden alınarak karaciğerin otopsideki balmumu görünümünü anlatmak için kullanılmıştır (25). Klasik tanımlanmasına göre siroz karaciğerde herhangi bir nedenle oluşan süreğen bir hasarlanma sonucu meydana gelen dejenerasyon, bunu tamir için başlayan rejenerasyon, bağ dokusu oluşumu ve vasküler yatağın distorsiyonundan oluşan 4 evrelik bir süreçtir.

Hekimliğin babası Hipokrat (M.Ö. 460-377) kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulgularının önemini vurgulamış, aynı zamanda son evre siroz hastasındaki bilinç bulanıklığı, sarılık, karın şişliği gibi bulguların önemine değinmiştir. Hipokrat ekolü asidin karaciğerin yumuşaması ile ilgili olduğuna inanmışlardır.

Orta çağlarda karaciğerin görevinin sadece kan yapmak olduğuna inanılırken, rönesansda hekimler ve bilim adamları bu konuda önceki dogmalardan kurtularak karaciğerin görevleri hakkında kendi görüşlerini oluşturmuşlardır. 17. yüzyılda İngiliz hekim Thomas Glisson sayesinde karaciğerin anatomisi hakkındaki bilgilerimiz artmıştır. Glisson renkli sıvı ve kalıplar kullanarak karaciğerin damarsal yapısını göstermiş, ayrıca ilk kez karaciğerin kapsülü (Glisson kapsülü), kan akımı ve safra duktusundaki Glisson sfınkterini tanımlamıştır.

Karaciğerin sirotik değişimi ilk kez bir anatomopatolog olan Gianbattista Morgagni tarafından 500 otopside yaptığı araştırmalardan sonra tanımlanmış ve 1761 yılında yayınlanmıştır. Ancak "siroz" (Yunancada portakal rengi anlamında) terimi daha önce de belirtildiği gibi 1826 yılında Fransız Hekim Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826), tarafından sirotik karaciğerin sarımsı-balmumu rengine atfen kullanılmıştır. Bundan yaklaşık 100 yıl sonra 1930 yılında Roessle, hastalığın patogenezi ile ilgili ilk teoriyi ileri sürmüş ve sirozun parenkim dejenerasyonu, rejenerasyon ve bağ dokusu oluşumu süreçlerinden geçtiğini bildirmiştir. Günümüz bilgilerine göre bu süreç hasar, dejenerasyon, fibrosis, fibrovasküler membranların oluşumu, parenkimde nodüllerin oluşumu, kan dolaşımının yeniden düzenlenmesi ve siroz aşamalarından geçmektedir (26).

2.1.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji

Birçok ülkede başlı başına karaciğer sirozu ile ilişkili epidemiyolojik verilerde bilgi yetersizliği söz konudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 35.000 ölüm karaciğer sirozu nedeniyle oluşmaktadır. Bu toplumda siroz dokuzuncu en sık ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün mortalite veritabanı kullanılarak 41 ülkede siroz ilişkili mortalite hızı 1980-2002 yılları arasındaki veriler incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır: 1980'lerin başlarında yaş ile standardize edilmiş insidans hızlarına bakıldığında Meksika, Şili, Fransa, İtalya, Portekiz, Avusturya, Macaristan ve Romanya en yüksek olup erkeklerde 55/100.000; kadınlarda 14/100.000 şeklindedir. Siroz dünya genelinde halen önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Ülkemizde ise 2000 yılında yapılmış Ulusal Hastalık Yükü-Maliyet Etkililik çalışmasında ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 20 hastalık belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre kentsel ve kırsal yaşam ayrı ayrı incelenmiş, Tablo 2.1'de gösterildiği sirozun gibi kentsel bölgede ölüm nedeni sıralaması 19, kırsal bölgede ise 14'tür (27).

Tablo 2.1: Ülkemizde sirozun yaş gruplarına göre ölüm nedeni sıralaması

	15-59 yaş arası			60 yaş ve üzeri		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
Kentsel Bölge	-	20	-	14	18	16
Kırsal Bölge	-	19	-	19	19	19
Genel Toplum	16	-	18	13	17	14

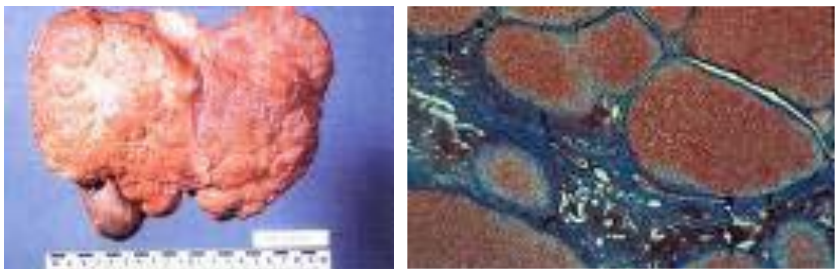
2.1.3 Sınıflama

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

Morfolojik

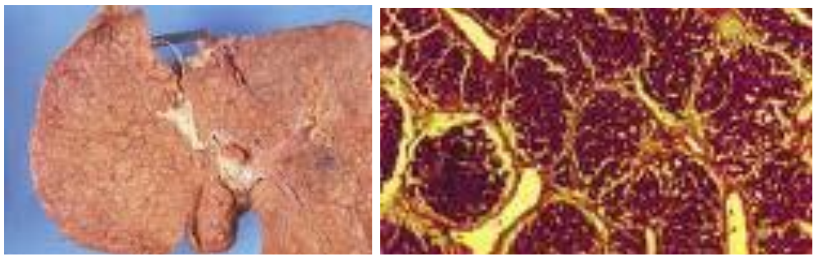
Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

1- Makronodüler siroz: Üç mm den büyük olmak üzere değişik çaptaki nodül ve septalarla karekterize olup, bazı nodüllerin çap 5 cm ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.



Şekil 2.1: Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit (trikrom boyası)

2- Mikronodüler siroz: Üç mm den küçük nodüllerle karakterize olup, alkol, hemakromatozis, kolestatik nedenler ve heaptik venöz akım obstrüksiyonuna bağlı sirozlarda gözlenir.



Şekil 2.2: Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit

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

Fonksiyonel

1-Aktif

2- İnaktif

Klinik Evreye Göre

1-Kompanse

2-Dekompanse

Etyolojik

1-Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

2-Viral hepatitler

3-Alkol

4-Metabolik hastalıklar: Hemokromatoz, Wilson hastalığı, Alfa-1 Antitripsin eksikliği, Tip 4 Glikojenoz, Galaktozemi, Konjenital tirozinoz, Kistik fibroz, Porfiriler, A hipervitaminozu ve intestinal by-pass.

5-Uzamış kolestaz

6-Hepatik venöz akım obstrüksiyonu: Venooklusif hastalık, Budd-Chiari sendromu ve konstriktif perikardit.

7-Bozulmuş immünite (otoimmun hepatit)

8-Toksinler (Metotreksat, amiodaron)

9-Hindistan çocukluk çağı sirozu

10-Olası nedenler: Malnutrisyon, infeksiyon, yenidoğan sifilizi, tüberküloz (Tbc), brusella ve sarkoidoz.

11-Kriptojenik siroz: Etyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur.

Younossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Amerika toplumunda siroz nedenleri arasında yer alan viral hepatitler ve alkol oranlarının 1988-2008 yılları arasında önemli değişiklik göstermediği görülmüştür. Ancak non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) oranlarının hem dünya genelinde artan obezite ile birlikte artış gösterdiği (%5.51'den %9.84'e, %11.01'e yükselmiştir) hem de karaciğer siroz etyolojisinde birinci sırada yer aldığı gösterilmiştir (1988-1994 yılları arasında %46.8'ini; 1994-2004 yılları arasında yaygınlığı %62.84'e, 2005'ten 2008'e %75.1'e yükselmiştir) (28).

2.1.4 Etiyoloji

Karaciğer sirozunun nedenlerine bakıldığında; kronik viral hepatitler (B, Delta, C), bilier sistem hastalıkları, primer biliyer siroz (PBC), ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, sklerozan kolanjit, Metabolik hastalıklar (Hemokromatozis, Wilson hastalığı, glikojen depo hastalıkları), Alkol, Otoimmun hastalıklar, ilaç ve toksinler, otoimmun hepatitler, venookluziv hastalık, Budd-Chiari sendromu, sarkoidoz, sifilis, kalp yetersizliği, Mycotoxinler, Schistosomiazis, kriptojenik siroz (bilinen nedenlerden hiçbirisinin saptanamadığı siroz olguları) gibi uzun bir liste ile karşılaşılır. Ancak bunların bazıları son derece nadir

karşılaşılan hastalıklar olup siroz olgularının büyük bir kısmı birkaç ana neden içerisinde toplanabilmektedir:

Tablo 2.2: Ülkemizde karaciğer siroz nedenleri (29)

Viral hepatitler (B, C, Delta)*	%60
Alkol	%11
Alkol+Viral hepatit	%4
Diğer nedenler	%9
Kriptojenik	%16

** Viral hepatitlerde sıklık oranı HBV > HCV > HDV şeklindedir.*

Yılmaz ve arkadaşlarının Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 505 siroz hastasını tarayarak yaptıkları çalışmada ortalama yaş 50, hastane içi mortalite hızı %13,2, etyolojik dağılıma bakıldığında %72,9 etken Hepatit B virüsü (HBV), kriptojenik vakalar ise %11 olarak raporlanmıştır (30).

2.1.5 Patogenez

Karaciğer sirozu anatomik ve patolojik olarak sırasıyla hepatosit kitlesinde azalma, yaygın fibrozis ve nodülleşme ile normal yapılanmanın hasarlanması, vasküler disorganizasyon (afferent ve efferent damarlar arası şantlar, sinüzoid kapillerizasyonu, trombotik ve obiliteratif vasküler lezyonlar, anjiogenez, doku hipoksisi, atrofii hipertrofi) ve persistan rejeneratif stimülasyon-neoplaziye eğilim ile giden bir süreçtir. Klinik karşılığı hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon olan bu süreç kompanse ve dekompanse karaciğer sirozu olarak iki ayrı dönemde ele alınabilir. Kompanse dönem normal yapının fibrozis ve nodülleşme ile hasarlandığı ve portal hipertansiyonun yerleştiği süreçtir. Daha sonra klinik bulguların ortaya çıktığı dekompanse dönem bu süreci izler. Dekompansasyondan temel olarak portal hipertansiyonun ilerleyişi sorumludur. Hepatik ven basınç gradienti 12 mmHg seviyesini aştığında kronik karaciğer hastalığının diğer organ ve

sistemleri de ilgilendiren sistemik bir hastalık haline dönüşümü için gerekli sınır aşılmış olur (31).

Karaciğer sirozunun temel morfolojik görünümünü oluşturan fibrozis, ekstrasellüler matriksin yapımı (fibrogenezis) ile yıkımı (fibrolizis) arasındaki dengenin bozulmuş olmasının bir neticesidir. Karaciğer sirozunda gelişen fibrozisi anlayabilmek için, ekstraselüler matriksin yapısını bilmek ve karaciğerin parenkimal (hepatosit) ve non-parenkimal hücrelerinin kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen iltihabi infiltrasyona verdiği yanıtı incelemek gerekir. Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık %65'ini hepatositler, %35'ini ise nonparankimal hücreler oluşurur. Nonparankimal hücre topluluğunun büyük kısmı (%70) endotelyal hücrelerdir. Kupffer hücreleri %20, yıldızsı hücreler (hepatic stellate cells) yaklaşık %10 kadardır. Ekstrasellüler matriksin yapısında başta kollagen olmak üzere, proteoglikanlar, fibronektin, nidogen, undulin (elastin), laminin, hyaluronat ve tenascin gibi matriks proteinleri bulunur. Bu proteinler karaciğerdeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenip salgılanır.

Fibrogenezisi başlatan süreç immun yanıt, yara iyileşmesi gibi bir neden ya da primer fibrogenezis şeklinde oluşabilir. Bunların ilk ikisinde fibrogenetik stimulus iltihabi infiltrasyon üzerinden gelişen indirekt bir etkileşime dayanırken alkolik karaciğer hastalığı ve hemokromatozisde alkol metabolitleri (asetaldehid) ve demirin direk uyarıcı etkisi ön planda yer almaktadır.

Fibrogenetik stimulusta rolü olan sitokinler oldukça çeşitlidir. Ancak bunların herbirinin rolü üzerinde ayrıntılı bilgiler henüz net olarak bilinmemektedir. Bunların bir kısmı primer fibrogenetik stimulusta rol oynarken, diğerleri sekonder fibrogenetik uyarımda etkili olmaktadır. İnterferon gibi bazı sitokinler ise fibrogenez sürecinde inhibitör etki gösterirler. Karaciğer fibrozisinde bir yandan kollagen ve diğer matriks proteinlerinin miktarları artarken diğer taraftan da bunların rölatif miktarları arasında önemli değişiklikler meydana

gelmektedir. Normal karaciğerde Tip I kollagen/Tip III kollagen oranı 1:1 iken sirotik karaciğerde bu oran 4:1 gibi bir değere ulaşmaktadır. Ayrıca ekstraselüler matriksin yapımı kadar yıkım hızı da fibrogenetik sürecin gelişiminde rol oynamaktadır. Matriks proteinlerinin yıkımında: interstisial kollagenaz, nötrofil kollagenaz, gelatinaz, stromelysin gibi metalloproteinazlar rol oynar (29).

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibrozize ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. PHT reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (32).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyaranıdır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilebilmektedir. Birçok madde üzerinde çalışma olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (32).

2.1.6 Tanı, Klinik Bulgular, Laboratuvar, Fizik Muayene Bulguları

Sirozlu olgular kendilerini pek çok klinik yolla gösterebilmektedirler. Rutin fizik muayenede çeşitli siroz izlerine rastlamak mümkün olabilir. Tipik laboratuar ve radyolojik bulgularla ortaya çıkmak yanında herhangi bir cerrahi prosedür sırasında tesadüfen saptanabilir. Hastalar özofagus varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit veya hepatik ensefalopati gibi hayatı tehdit eden tablolarla karakterize dekompanse karaciğer sirozu yansımaları ile de gelebilirler. Bazı hastalarda hiçbir klinik yansıma olmayabilir. Eski otopsi serilerinde olguların %30'unda siroz tanısı konulduğu bildirilmiştir (33).

Siroz ön tanısı ile öykü alacağımız hastalarda, öykü kronik karaciğer hastalığı için risk faktörleri parametrelerini kapsamalıdır. Bunlar arasında hepatit öyküsü, alkol kullanımı, diyabet, inhaler veya enjeksiyon şeklinde ilaç kullanımı, transfüzyonlar, ailede karaciğer hastalığı, seyahat veya otoimmün hastalık (inflamatuar barsak hastalığı, romatoid artrit, tiroidit) öyküsü yer almaktadır. Hastalara iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kolay yorulma, ateş, ishal, kaşıntı, alt ekstremitelerde ödem, karın çevresinde artış, konfüzyon ve uyku düzeni bozukluğu durumları sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede spider anjiyoma, palmar eritem, tırnak değişiklikleri, çomak parmak, Dupuytren kontraktürü, jinekomasti, testiküler atrofi, splenomegali, asit, karın duvarında venöz kollateraller, fetor hepaticus, sarılık, asterix ile karşılaşılabilir. Sirozlu olgular ayrıca hepatit C de kriyoglobulinemi, hemakromatoziste diyabet ve artropati, otoimmün hepatitte hemolitik anemi, tiroidit gibi ekstrahepatik otoimmün hastalıklar ile sunum mümkün olabilir. Diyabet, sirozlu olguların %15-30'unda görülebilmektedir (34).

Sirozun en sık klinik bulgularından biri genel durum bozukluğudur. Anoreksi, kilo kaybı, güçsüzlük, yorgunluk, kaslarda atrofi, sekonder seks karakterlerinde bozukluk, ateş, (düşük dereceli ve sürekli) sık görülen bulgulardır.

Sirozda laboratuvar bulguları da tanı koymada ipucu verebilir. Serumda aminotransferazlar (AST ve ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transpeptitaz (GGT), bilirubin, albümin, protrombin zamanı ve tam kan sayımı parametreleri (özellikle trombosit sayısı) değerli ipuçları verir. AST ve ALT yükseklikleri genellikle orta düzeylerdedir. Hangisinin daha yüksek olduğu sirozun etyolojisine yönelik bilgi verebilir. Aynı şekilde GGT ve ALP yükseklikleri de daha çok alkolik sirozda görülmektedir. Karaciğer sentez fonksiyonu bozulmasın bağlı albüminde düşüklük, pıhtılaşma faktörlerinde azalma dolayısı ile protrombin zamanında uzama beklenir. Globülinlerde artış görülebilir buda özellikle immünglobulin G (IgG) deki artış otoimmün hepatit için ipucu verir. IgM

düzeylerinde artışı ise daha çok primer biliyer siroz (PBS) da görülmektedir. Elektrolit bozukluğu özellikle de hiponatremi sık görülmektedir. Hiponatremi anti-diüretik hormon salınımındaki artışa bağlıdır ve son dönme siroz hastalarda daha da derinleşmektedir. Anemi pek çok nedene bağlı olarak görülebilir (akut/kronik gastorintestinal kan kayıpları, hipersplenizm, folat eksikliği, alkol toksisitesi, kronik hastalık anemisi, hemoliz, kemik iliği supresyonu). Trombositopeni hipersplenizme sekonder olarak görülen en sık hematolojik bulgulardandır (35–38).

Klinik pratikte siroz tanısı perkutan, transjuguler, laparaskopik veya radyoloji aracılı ince iğne biyopsisi ile elde edilen doku örneklerinin patolog tarafından değerlendirilmesi ile konulur. Biyopsi siroz tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte karaciğer biyopsisi kuvvetli siroz şüphesi ve kanama diyatezi varlığında (küçük karaciğer, koagulopati, asit varlığında) gerekli değildir.Transjuguler biyopsi kanama diatexi olan hastalarda kullanılabilir. Karaciğer biyopsisi bazı durumlarda (hemakromatozis, NASH (non alkolik steatohepatit), Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği) altta yatan nedeni de tanımlayabilmektedir (38).

Hastaneye ilk başvuruda ayırıcı tanı amacıyla görüntüleme yöntemleri, biyopsi ile asit saptanan hastalarda asit örnekleme yapmak gerekmektedir. Asit ponksiyonu asitin portal hiperansif tipte olup olmadığını belirlemek amaçlı önemlidir. Konstriktif perikardit ve Budd Chiari sendomunda asit portal hipertansif asit özellikleri taşımasına rağmen yüksek proteinli oluşu, klinik biyokimyasal ve diğer tanı yöntemleri (hepatik ven kateterizasyonu ve ekokardiyografi) ile ayırıcı tanı kolaylıkla yapılabilir.

Fizik muayenede asit saptanan hastalarda asidin etyolojisini araştırmak amacıyla asit örneklemesi yapmak gerekir. Sirozda gelişen portal hipertansiyon (PH) yanında portal venöz sistemde valv olmaması nedeniyle konjestif kalp yetmezliği gibi venöz basınçta artışa neden olan olaylarda da sirozdakine benzer patogenetik mekanizma ile portal basınç artışı ve asit

gelişebilmektedir. PH'na bağlı gelişen asitin en önemli özelliklerinden biri serum-asit albümin gradiyenti (SAAG) (serum albümini ile asit albümini arasındaki fark) >1.1 gr /dl olmasıdır. PH'suz hastalarda SAAG 1.1 g/dl den küçüktür. Günlük pratikte asitin en sık ve en önemli nedeni sirozdur. Asitin ortaya çıkışı karaciğer hastalığının ilerlediğinin, prognozun kötüleştiğinin göstergesidir, renal fonksiyonlarda ve çeşitli vazoaktif maddelerin metabolizmasında değişiklikle birliktedir (39).

2.1.7 Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi: Gerek kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan kişilerin takibinde, gerekse rutin poliklinik muayeneleri sırasında karaciğere yönelik ilk değerlendirme ucuz ve non-invaziv olması nedeni ile ultrasonografi ile yapılır. Ancak bu yöntem tek başna siroz tanısını kesin olarak koydurmaz. Ancak aşağıdaki bulguların varlığı, siroz tanısını destekler:

1. Karaciğerin hipertrofisi ya da atrofisi.

2. Karaciğerde rejenerasyon nodüllerinin tanınması, sol lobta büyüme, kaudat lob hipertrofisi.

3. Karaciğer kapsül yüzeyinin duzensizliği ve karaciğer ile diyafram arasındaki mesafenin artması.

4. Karaciğer içi hepatik ve portal ven dallarının düzensizliği ve periferik ince ven dallarının görülmemesi.

5. Vena portanın belirgin genişlemesi, göbek veninin görülmesi ve koroner venlerin genişlemesi.

6. Splenik venin genişlemesi ve splenomegali.

7. Asitin varlığı.

Bilgisayarlı tomografi ve MR göriintüleme: Bu tetkiklerin karaciğer sirozu tanısındaki yeri USG'de saptanamayan veya tanımlanamayan patoloji ve lezyonlarda yardımcı olmaktır.

Standart USG ve BT görüntülemesi varislerin belirlenmesinde duyarsız yöntemlerdir. Fakat Doppler USG ile portal ven trombozu veya hepatofugal akım gösterilebilir. 99mTc-sülfür kolloid sintigrafisi karaciğer boyutu ve kan akımının noninvaziv bir değerlendirme yöntemidir. Karaciğerde heterojen bir tutulum olması, dalak ve kemik iliğindeki tutulum artışı kolloid kayması olarak adlandırılır ve sirozun bir göstergesidir. Fakat tanı koydurucu bir bulgu değildir.

MR görüntüleme ve anjiografi portal hipertansiyon, Budd-Chiari sendromunun hepatik ven trombozu, portal ven trombozunu içeren primer vasküler nedenlerin dışlanmasına yardımcı olabilir. Sekonder biliyer sirozdan şüphelenilen hastalara endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılmalıdır.

Özefagogastroduodenoskopi: Üst sindirim sistemi endoskopik incelemelerinde, özofagus ve midedeki varisler tanınabilir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Gastrointestinal kanamalı, sirozlularda kanama nedeninin araştırılmasında yararlıdır (40).

2.1.8 Prognoz

Karaciğer sirozunda patogenez; hastalığın etyolojisi, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Birden fazla değişkene bağlı olması nedeni ile prognozu ön görmeyi kolaylaştırmak adına çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu nedenle prognozu belirlemede en sık kullanılan araç Child-Turcotte-Pugh (CTP) sistemidir. Child ve Turcotte skorlama sistemlerini ilk kez 1964'te portacaval şant cerrahisi ilişkili

operatif mortaliteyi tahmin etmek amacıyla geliştirmişlerdir (41). Pugh ise 1973'te bunu revize ederek nutrisyonel status yerine albumini koymuştur. Sonraki revizyonlarda da protrombin zamanındaki uzama eklenmiştir (42). Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo2.5). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. 1 yıllık yaşam süresi sırası ile Child A'da %100, Child B'de %80, Child C'de %45 dir (43).

Tablo 2.3: Siroz için Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi

KLİNİK DEĞİŞKEN	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Evre 1 -2	Evre 3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin* (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PTZ'de uzama veya INR	<4 sn veya INR<1.7	4-6 sn veya INR 1.7-2.3	>6 sn veya INR>2.3

[*: Primer Biliyer Siroz ve Primer Sklerozan Kolanjitte Bilirubin değerleri <4,4-10 ve >10 olarak değerlendirilir. Puanlar toplamı için yorum: Child Sınıf A: 5-6 puan; B: 7-9 puan; C: 10-15 puan].

Child-Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır. Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlar kullanılmaktadır. MELD skoru; hastanın INR(International normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. Birleşik Devletlerde 2002 yılından beri karaciğer nakil programları için MELD skorlaması referans alınmaktadır (44,45). MELD skoruyla ilişkili 3 aylık mortalite istatistikleri için şu ayrıntılar vardır: Skor < 9 için mortalite %2.9; skor 10-19 için mortalite %7.7; skor 20-29 için mortalite %23.5; skor 30-39 için mortalite %60 ve skor > 40 için mortalite %81.

MELD skoru = 10 x [0.957 $\log_e$ (Creatinine [mg/dL])

+ 0.378 $\log_e$ (Bilirubin [mg/dL])

+ 1.120 $\log_e$ (INR) + 0.64]

2.1.9 Komplikasyonlar

Sirozda komplikasyon gelişmeye başladığında kompanse siroz dekompanse duruma geçmiş kabul edilir. Komplikasyonların varlığı mortalite ve morbiditenin arttığını gösteririr.

Tablo 2.4: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1- Özefagus varis kanamaları (ÖVK)
2- Asit (A)
3- Spontan asit enfeksiyonları (SAE)
4- Hepatik ensefalopati (HE)
5- Hepatoselüler karsinoma
7- Hepatorenal sendrom
8- Hepatopulmoner sendrom
9- Hipersplenizm ve Hematolojik bozukluklar
10- Enfeksiyonlar
11- Endokrin sistem: Diyabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
12- Gastrointestinal sistem (peptik ülser, safra taşları)

Özefagus varis kanamaları sirozlu hastaların en az %50 sinde mevcut olup, kanama mortaliteyi arttırmaktadır. Varis kanaması sonrasında ilk 2 haftada %30, 2 yılda %60 civarında mortalite oranları bildirilmiştir.

Kompanse siroz vakalarının yaklaşık %50-60 ında 10 yıl içinde asit gelişir. Hastaların yaşam kalitesini önemli oranda azaltan bu komplikasyon için hastanelere başvurular çok sık olmaktadır. Sirozda sıvı retansiyonu dolayısıyla asit teşekkülünde ilk basamak portal hipertansiyon gelişmesidir. Portal basıncın 12mmHg nın üzerine çıkması ve bunun sinuzoidal basınca ait olması gereklidir.

Spontan bakteriyel peritonit (SBP), sirotik hastada ciddi mortalite nedenlerinden birisini oluşturmaktadır. Antibiyoterapi ve gerekli vakalarda profilaktik antibiyotik tedavisi ile yönetilir.

Karaciğer sirozunun dekompanse olduğunu gösteren önemli bir klinik bulgu da hepatik ensefalopatidir (HE). HE spontan veya presipite edici bir faktöre bağlı olarak gelişebilir. Presipite edici faktörlerin başında enfeksiyon ve gastrointestinal kanama gelmektedir. Diğer presipite edici faktörler arasında başta nörosedatifler olmak üzere bazı ilaçların alınması, elektrolit bozuklukları, hiperazotemi yer almaktadır (26).

Yukarıda bahsedilenler dışında hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hepatoselüler karsinom, hematolojilik bozukluklar, endokrin bozukluklar, sirotik kardiyomiyopati…vs gibi vücuttaki hemen hemen bütün sistemleri ilgilendiren komplikasyonlar gelişebilmekte ve siroz hastalarında her komplikasyonla birlikte mortalite oranı daha da artmaktadır.

2.2 COPEPTİN

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır. ADH olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipothalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (11). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan preprovasopressin'den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda sagılanır.

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptiddir (46,47). AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovazopressinden oluşurlar ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir (48). Sonuç olarak copeptin pro-AVP (CTproAVP)' nin C terminal parçasıdır. AVP' nin aksine copeptin oda sıcaklığında serum veya plazmada çok stabil bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır (49,50). Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki varlığından dolayı akut hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (46).

Akut MI tanılı 980 hastanın ele alındığı Leicester Acute Myocardial Infarction Peptid (LAMP) çalışmasında MI sonrası birinci günde copeptin seviyelerinin en yüksek düzeye ulaştığı, sonrasında da stabil bir seviyeye kadar düştüğü ancak ikinci ve beşinci günlerinde

sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hala yüksek bir plato seviyesinde kaldığı gösterilmiştir. Potocki ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada acil servise nefes darlığı ile başvuran ADKY tanısı konulan hastalarda copeptin seviyelerinin diğer kaynaklı nefes darlığı olan hastalara göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada iskemik strok tanılı hastalarda copeptin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (48).

AVP hastalığın ciddiyetine bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği (KKY)'nde yükselmektedir. AVP anstabil bir molekül olduğundan KKY' de uygun bir marker olarak kullanılamamaktadır. Bunun aksine provazopressinin C terminal parçası olan Copeptinin çok stabil olması kolayca ölçülebilmesi nedeniyle KKY' de potansiyel olarak uygun bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (51).

Copeptin gibi biomarkerların analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır ve birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları vardır. Birincisi ilaçlar copeptin salımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde copeptin sentezi inhibe edilmesi kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediğini düşündürmektedir. İkincisi böbrek yetmezliği olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiği rapor edilmiştir (52).

Sirotik hastalarda portal hipertansiyon ve dolaşım bozukluğunda artış olması nedeni ile sistemik vasküler dirençte belirgin azalma, efektif arteryal kan hacminde azalma ve splanknik vazodilatasyon olmaktadır. Artaryel kan basıncını korumak amacıyla devreye giren sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi AVP'nin artışına neden olmaktadır. Dolayısıyla ileri evre dekompanse karaciğer siroz hastalarında AVP'nin artışı hastalık progresyonunu göstermede bir biyobelirteç olarak görünmektedir.

III. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 2017 Mayıs ve Kasım ayları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroentereloji Polikliniğinden takipli 52 erkek, 46 kadın olmak üzere toplam 98 karaciğer siroz tanılı (Child skoru A-B-C) hasta dahil edilmiştir. Hastalar seçilirken 18 yaşından büyük olması, akut böbrek yetmezliği tanısı ve akut enfeksiyon bulguları olmamasına dikkat edilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastalardan onam formları alınarak yaşı, cinsiyeti içeren demografik özellikleri, sigara-alkol kullanımı, kullandığı ilaçlar, hastalık süresi, hastalık etyolojisi, MELD ve Child-Pugh skorları, siroz komplikasyonları, inisiyal copeptin değerleri ve 0-3-6 aylardaki CRP, AKŞ, insülin, kortizol, LDL, HDL, TG, kolesterol, kreatinin, WBC, eGFR verileri kaydedildi.

Siroz hastalığında prognostik önemi olduğu düşünülen başlangıç plazma copeptin değerleri için hastalardan sabah saat 08:00-09:00 arasında aç olarak biyokimya tüpüne alınan örnekler -20˚ C'de saklandıktan ve çözüldükten sonra, kit çalışma prosedüründe insan copeptin ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kiti (YH Biosearch Laboratory, Ref: yhb0830hu) ile çalışıldı. Bu kit biyotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayalı ELİSA yöntemi ile kullanmaktadır. Çalışmada kullanılan kit için tahlil içi değişkenlik katsayısı (Intraassay Coefficient of Variability) <%10 ve tahliller arası değişkenlik katsayısı (Interassay Coefficient of Variability) değeri <%12 idi ve ölçüm birimi ng/mL, normal copeptin aralığı: 0.05 ng/ml-20ng/ml, sensivite 0.024 ng/ml dir.

Ayrıca hastalardan 0, 3 ve 6. aylarda olmak üzere AKŞ, insülin, kortizol, LDL, HDL, TG, kolesterol, kreatinin, eGFR, WBC, CRP ve MELD-Child skorlama sistemi için gerekli (albümin, bilirubin, PTZ) tetkikler sabah saat 08:00-09:00 arasında aç olarak kan alınıp sonuçlar hasta takip formuna işlendi.

Hastalık aktivite indeksinin hesaplanması için hastaların doğum tarihi, bilirubin, serum sodyumu, INR, kreatinin ölçümleri ile hesaplanan MELD Skorlama Sistemi (Model for End stage Liver Disease) ve modifiye Child Pugh skoru hesaplanıp kaydedildi.

Tablo 3.1 Modifiye Child-Pugh Skoru

Parametreler	**Değerler**	**Puan**
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirübin (mg/dL)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	>50	1
	40-50	2
	< 40	3

MELD ve Child-Pugh Skoru hesaplanan hastaların başlangıç copeptin ölçümleri ile 0, 3 ve 6. aylarda hesaplanan skorlar arasındaki korelasyon değerlendirildi ve siroz hastalarında copeptinin prognostik önemi olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca copeptin-mortalite ilişkisi, dekompanse-kompanse siroz ile copeptin ilişkisi, copeptin-GFR ilişkisi, MELD-LDL, ve MELD-kortizol ilişkisi gibi parametreler değerlendirildi. Her bir korelasyon için ayrı ayrı istatistiksel analizler yapıldı.

İstatistiksel analiz için “IBM SPSS Statistics Version 15.0 for Windows” programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, ortanca olarak verildi. Bağımlı grup karşılaştırmaları sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi ile normal dağılım koşulunu sağladığında Friedman testi ile analiz edildi. Alt grup analizleri Wilcoxson testi ile yapılıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelason Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

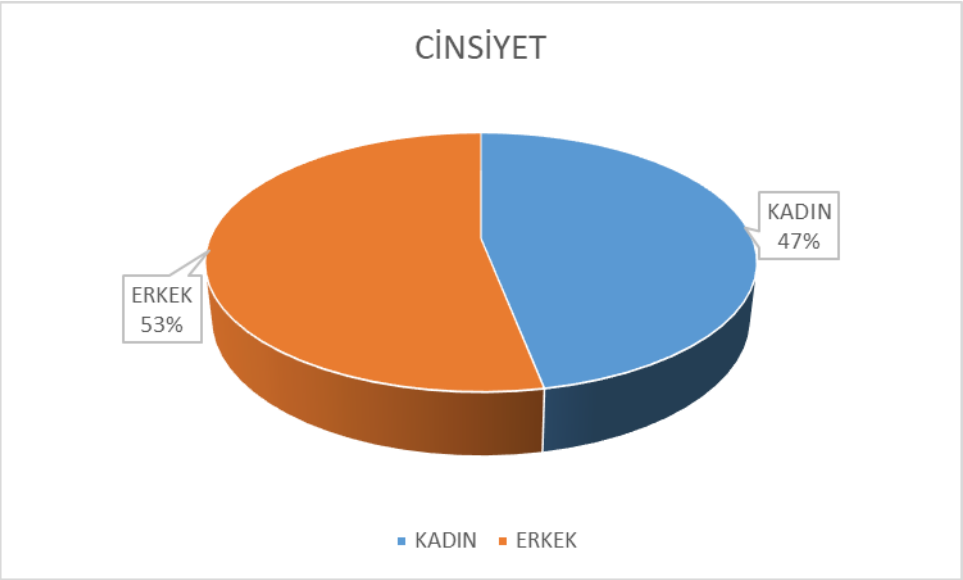
IV. BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan hastaların yaş, cinsiyet, BMI, hastalık etyoloji ve hastalık süresi verileri aşağıda ayrıntılı olarak Şekil 4.1-4.5'te incelenmiştir.

Tablo 4.1: Hasta grubunun demografik özellikleri

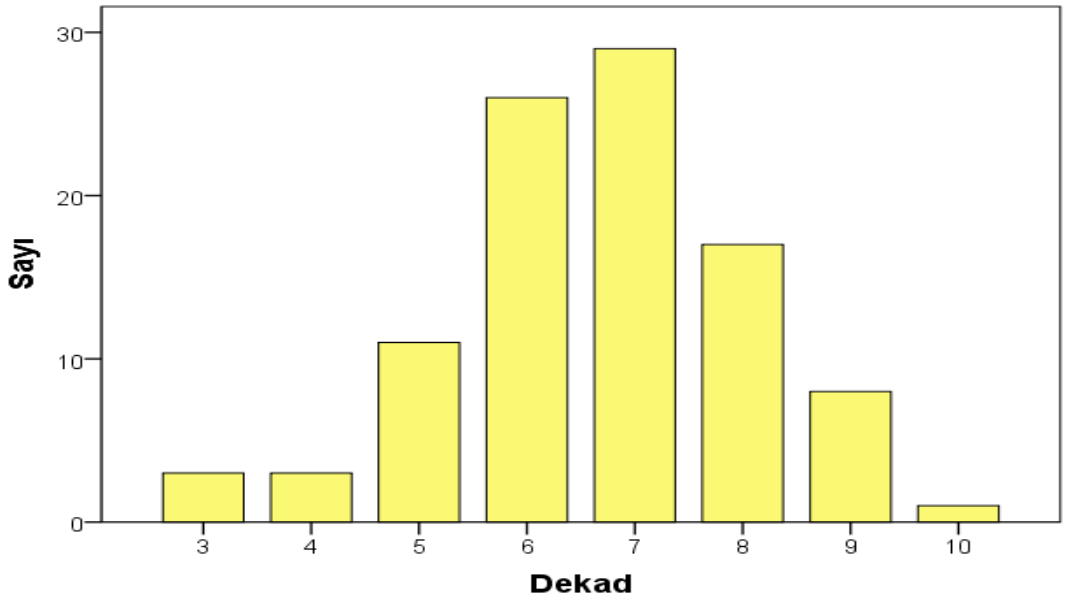
		Ortalama(Ort)±Standart Deviasyon (SD)
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		59.9±14.6 (23-117)
Cinsiyet n (%)	Erkek	52 (53.1)
	Kadın	46 (46.9)
Boy Ort.±SD (Min-Maks)		163.1±9.4 (140-185)
Kilo Ort.±SD (Min-Maks)		78.8±16.0 (42-118)
BMI Ort.±SD (Min-Maks)		29.2±5.9 (18-43)
Alkol Kullanımı n (%)	0 (kullanmamış)	86 (87.8)
	1 (aktif kullanıcı)	5 (5.1)
	2 (ara sıra)	4 (4.1)
	3 (kullanıp bırakmış)	3 (3.1)
Sigara Kullanımı n (%)	0 (kullanmamış)	78 (79.6)
	1 (aktif kullanıcı)	13 (13.3)
	2 (özgeçmişte kullanmış)	7 (7.1)
Etyoloji n (%)	Kriptojenik	43 (43.9)
	HBV	22 (22.4)
	HCV	14 (14.3)
	Alkole bağlı	8 (8.2)
	Budd-Chiari	2 (2.0)
	Hemokromatozis	2 (2.0)
	Otoimmun Hepatit	2 (2.0)
	PBS	2 (2.0)
	Hepatosteatoz	1 (1.0)
	MTX Kullanımına Bağlı	1 (1.0)
	Portal HT	1 (1.0)
Hastalık Süresi Ort.±SD (Min-Maks)		90.8±93.0 (0-600)
Komplikasyon n (%)	0 (yok)	21
	1 (asit)	31
	2 (ensefalopati)	6
	3 (varis)	45
	4 (portal hipertansiyon)	37
	5 (hepatorenal sendrom)	9

Çalışmamıza toplam 98 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 52'si erkek (%53), 46'sı (%47) kadındır (Şekil 4.1).



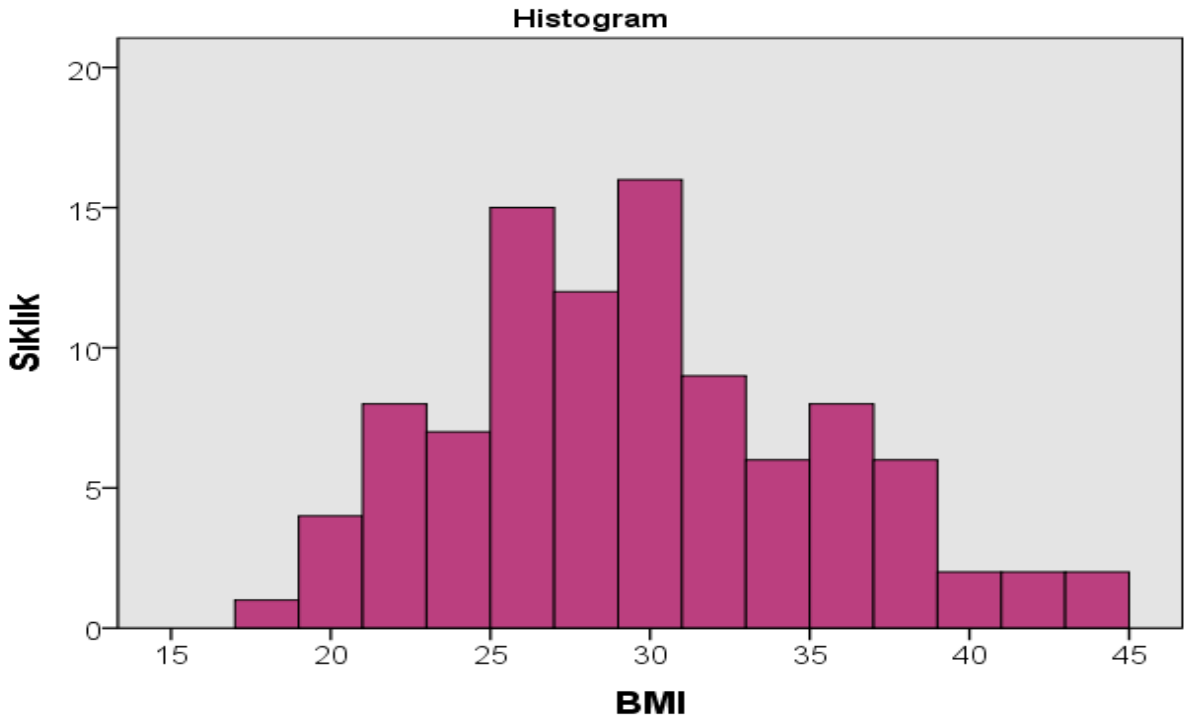
Şekil 4.1 Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 3. ve 10. dekad arasında dağılım olduğu görülmektedir. En sık 60-69 yaş aralığında (n:29, %29.6), daha sonra 50-59 yaş aralığında (n:26, %26.5) olduğu, en az da 10. dekadda 1 hasta olduğu görülmektedir (Şekil 4.2).



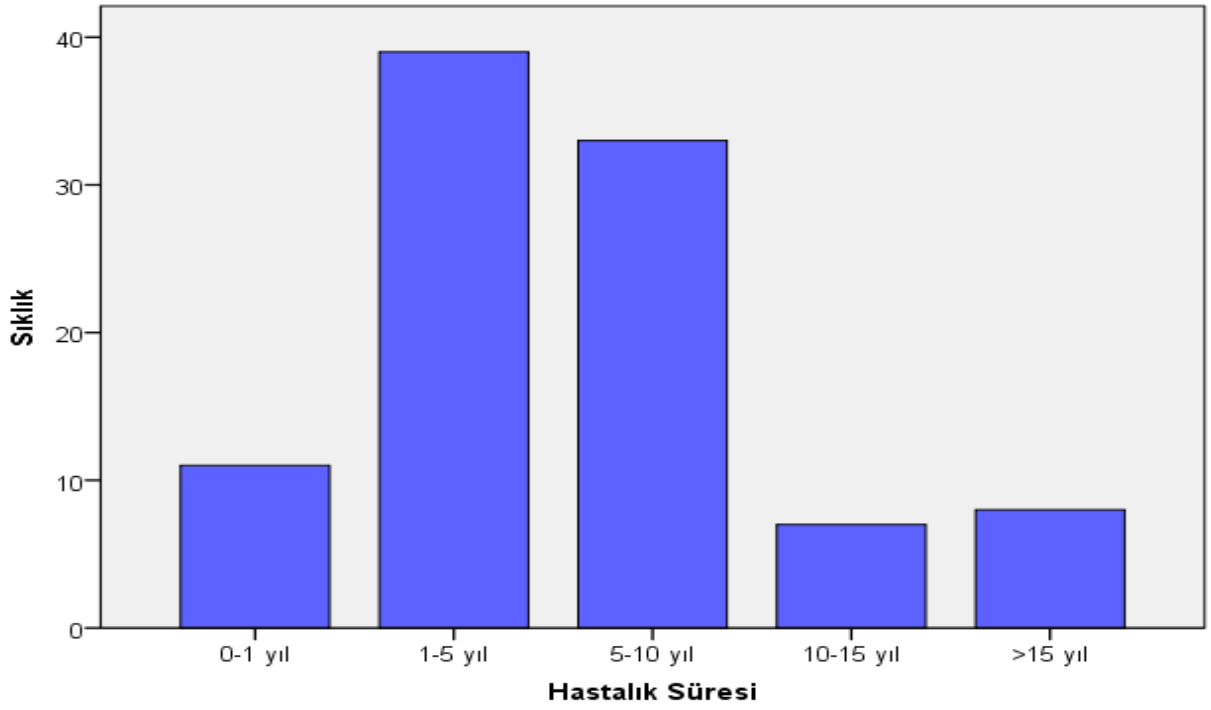
Şekil 4.2 Hastaların yaş dağılımı

Hastaların ilk başvuruda fizik muayenede boy ve kiloları ölçülerek kaydedilmiş ve vücut kitle endeksleri hesaplanmıştır. Hastaların vücut kitle endeksleri incelendiğinde değerler 18 ile 43 aralığında olup, ortalama değer 29.17, mod ve medyan 29, standart deviasyon 5.83 olarak saptanmıştır (Şekil 4.3).



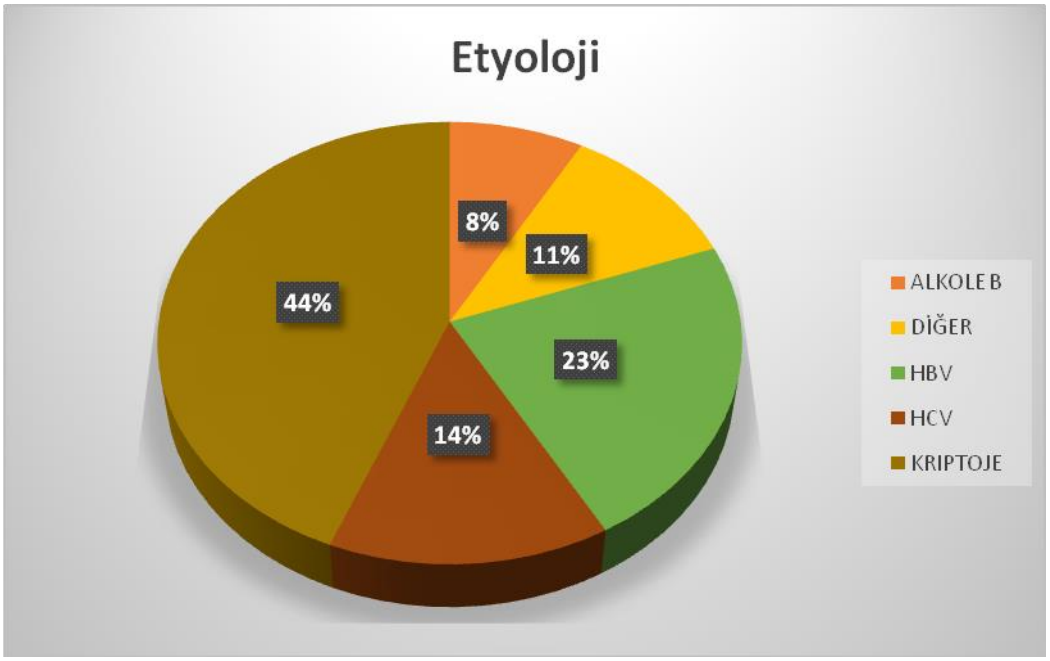
Şekil 4.3 Hastaların vücut kitle endeks dağılımı

Hastalık süreleri incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun (n:39, %39.8) 1-5 yıllık tanılı hastalar olduğu, bunu 5-10 yıllık tanılı hastaların (n:33, %33.7) takip ettiği, 10-15 yıllık tanılı ve 15 yıl üstü tanılı hastaların ise daha az sayıda olduğu (n:7, %7.1 ve n:8, %8.2) dikkat çekmektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Hastaların tanı süreleri

Hastalarımızda hastalığın etyolojik dağılımı incelendiğinde kriptojenik sirozun (n:43. %44) , viral hepatit (HBV için n:22, %23; HCV için n:14, %14.3), alkole bağlı sirozun %8 olduğu, diğer nedenlerin %11 olduğu görülmüştür. Diğer nedenler içerisinde ilaç intoksikasyonu (Metotreksat), NASH Hemokromatozis, Budd-Chiari Sendromu, Primer Biliyer Kolanjit, otoimmün hepatit bulunmaktadır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Hastalığın vakalarda etyolojik dağılımı

Hastaların demografik özellikleri, sigara-alkol kullanımı, hastalık süresi ve etyolojisi, komplikasyon varlığı gibi genel özellikleri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Bu tabloda hastaların alkol kullanımı incelendiğinde %87.8'inin alkol hiç kullanmamış olduğu, %5.1'inin düzenli olarak her gün alkol kullandığı, %4.1'inin ara sıra kullandığı, %3.1'inin ise daha önce kullanıp artık kullanmadığı görülmektedir.

Sigara kullanımına bakıldığında %79.6'sının sigara hiç kullanmadığı, %13.3'ünün aktif olarak kullandığı, %7.1'inin ise daha önce kullanıp bıraktığı görülmektedir.

Hastaların çalışma başlangıcında mevcut komplikasyonları incelendiğinde 21'inde komplikasyon gelişmemiş olduğu, en sık görülen komplikasyonun 45 hasta ile varis kanaması olduğu, bunu 37 hasta ile portal hipertansiyon ve 31 hasta ile asit komplikasyonlarının takip ettiği, 9 hastada hepatorenal sendrom ve 6 hastada ensefalopati izlendiği görülmektedir.

Çalışmaya 0. ayda 98 hasta ile başlanmıştır. Bu hastaların 10 tanesi takiplerde exitus, 2 tanesi ise karaciğer nakli olmuştur. Bu nedenle bu hastaların 3. ve 6. aylardaki tetkiklerinde

eksiklikler bulunmaktadır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 98 hastadan bazılarına 3. veya 6. aylarda ulaşılamaması nedeniyle tetkikler eksik kalmıştır.

Copeptin değerlerine mevcut kit adedince (84 adet) hastada bakılabilmiştir. 0-3-6. aylardaki tetkikleri eksiksiz olan ve ayrıca copeptin de bakılmış olan toplam 74 hasta bulunmaktadır.

Hastaların başlangıç copeptin değerleri ve takipleri süresince 0-3-6. aylarda bakılan CRP, insülin, AKŞ, kortizol, LDL, HDL, TG, kolesterol, eGFR ve MELD değerlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart deviasyon (SD) değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hastalarda takiplerde değerlendirilen parametreler

		N(Sayı)	Ortalama.±SD	Minimum-Maksimum
Copeptin	0.ay	84	10.3±3.7	1.8-21.6
CRP	0.ay	98	9.7±18.8	0.3-130.5
	3.ay	84	8.2±14.8	0.2-94.4
	6. ay	74	9.4±18.8	0.5-137.5
İnsülin	0.ay	97	18.3±17.6	1.9-75.5
	3.ay	83	13.9±11.2	1.1-61.8
	6. ay	74	18.0±21.0	2.6-97.5
AKŞ	0.ay	98	131.5±58.7	49-342
	3.ay	84	131.3±51.3	68-318
	6. ay	74	132.0±61.4	56-458
Kortizol	0.ay	98	12.1±4.3	0.7-25.1
	3.ay	83	11.3±4.1	3.78-23.8
	6. ay	74	10.9±4.0	3.8-28.8
LDL	0.ay	98	85.3±45.0	13-400
	3.ay	83	87.8±39.1	20-253
	6. ay	73	82.3±33.1	11-193
HDL	0.ay	98	44.3±15.2	10-103
	3.ay	83	44.5±13.2	17-75
	6. ay	73	45.3±14.0	10-80
TG	0.ay	98	91.1±56.2	24-458
	3.ay	83	90.9±39.8	35-215
	6. ay	73	99.3±73.6	25-580
KOLESTEROL	0.ay	98	146.4±49.6	30-417
	3.ay	83	150.7±47.0	57-314
	6. ay	73	145.3±41.0	45-251
eGFR	0.ay	98	95.9±26.9	29-163
	3.ay	83	92.8±27.3	28-147
	6. ay	73	108.6±109.6	23-1000
MELD	0.ay	97	10.4±5.2	6-30
	3.ay	83	9.7±4.1	6-22
	6. ay	75	9.7±4.7	6-27

Takibi yapılan 74 hastanın değerlendirilen parametrelerinden kortizol, LDL, Kolesterol, eGFR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (p=0.001 p=0.001 p=0.006 p<0.001).

Kortizol ve eGFR düzeyinde 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0.005 p<0.001). Kortizol düzeyinde 3. ay ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (p=0.622 p=0.699). 6. Aydaki kortizol düzeyi başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0.001 p=0.001).

LDL ve Kolesterolde 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (p=0.423 p=0.610). LDL düzeyinde 3.ay ile 6.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (p=0.001 p=0.008). 6. Aydaki LDL düzeyi başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0.005 p=0.006).

Tablo 4.3 Hastaların 0-3-6. aylarda bakılan laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

N=74		Ort.±SD	Median	P
CRP	0.ay	6.7±8.9	4.55	0.332
	3.ay	6.9±11.8	3.45	
	6. ay	9.4±18.8	4.55	
İnsülin	0.ay	17.8±17.3	12.7	0.166
	3.ay	14.6±11.5	12.31	
	6. ay	18.0±21.0	11.36	
AKŞ	0.ay	128.4±54.3	106.5	0.731
	3.ay	130.0±50.3	111	
	6. ay	132.0±61.4	110.5	
Kortizol	0.ay	12.6±4.4	11.3	0.001
	3.ay	11.1±3.9	10.9	
	6. ay	10.9±4.0	10.6	
LDL	0.ay	90.7±46.6	87.5	0.001
	3.ay	87.3±33.9	83	
	6. ay	82.3±33.1	78	
HDL	0.ay	46.6±14.8	43.5	0.137
	3.ay	45.9±13.0	45	
	6. ay	45.3±14.0	44	
TG	0.ay	95.6±60.7	79.5	0.230
	3.ay	91.6±39.9	88	
	6. ay	99.3±73.6	84	
Kolesterol	0.ay	154.4±48.5	157	0.006
	3.ay	151.5±42.0	150	
	6. ay	145.3±41.0	142	
eGFR	0.ay	100.8±24.2	104	<0.001
	3.ay	95.0±25.9	101	
	6. ay	108.8±110.3	101.1	
MELD	0.ay	9.1±4.0	7	0.301
	3.ay	9.2±3.9	8	
	6. ay	9.7±4.8	7	

Başlangıç Copeptin düzeyi başlangıç LDL, HDL, Kolesterol düzeyi ile pozitif yönde, MELD başlangıç ve 3.ay düzeyi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0.032 p=0.009 p=0.035 p<0.001).

Tablo 4.4 Hastaların başlangıç copeptin değerleri ile 0-3-6. aylardaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

		Copeptin	
		rho	*P*
CRP	0.ay	-0.200	0.069
	3.ay	-0.088	0.444
	6. ay	0.058	0.633
İnsülin	0.ay	0.073	0.511
	3.ay	0.191	0.095
	6. ay	0.160	0.184
AKŞ	0.ay	0.043	0.698
	3.ay	-0.002	0.983
	6. ay	-0.028	0.815
Kortizol	0.ay	0.093	0.399
	3.ay	-0.102	0.377
	6. ay	-0.035	0.773
LDL	0.ay	0.234	0.032
	3.ay	0.110	0.344
	6. ay	0.204	0.090
HDL	0.ay	0.282	0.009
	3.ay	0.014	0.902
	6. ay	0.068	0.577
TG	0.ay	-0.107	0.335
	3.ay	-0.070	0.547
	6. ay	-0.034	0.781
Kolesterol	0.ay	0.230	0.035
	3.ay	0.098	0.399
	6. ay	0.206	0.087
eGFR	0.ay	0.127	0.251
	3.ay	0.144	0.213
	6. ay	0.018	0.882
MELD	0.ay	-0.379	<0.001
	3.ay	-0.261	0.023
	6. ay	-0.212	0.076

Hastaların 0-3-6. aylardaki lipid ve kortizol değerleri ölçülmüş, bu dönemdeki MELD değerleri ile lipid ve kortizol değerleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile araştırılmıştır. Buna göre; 0-3-6. aylardaki MELD ile LDL değerlerinin her birinin kendi içerisinde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür.

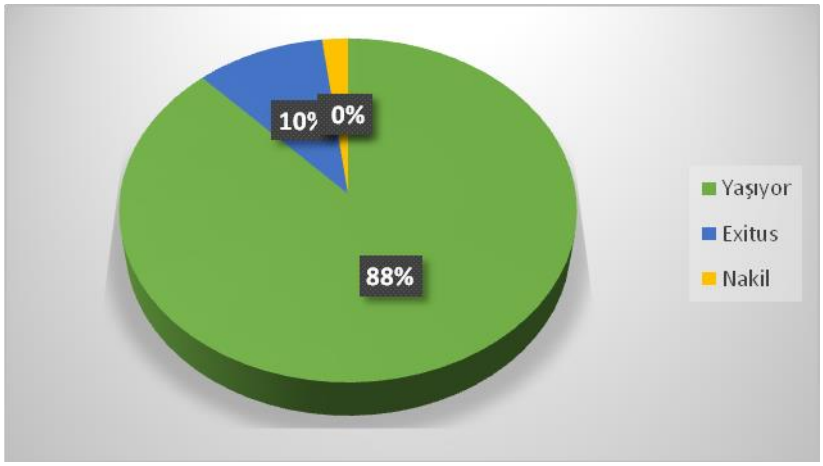
Aynı şekilde 0-3-6. aylardaki MELD ile HDL, TG ve Kolesterol değerlerinin her birinin kendi içerisinde de anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür.

MELD ile kortizol arasındaki 0-3-6. aylardaki ilişkiye bakıldığında ise sadece 6. aydaki değerler arasında anlamlı ilişki saptanmış, 0. ve 3. ay değerlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.5 Hastalarda 0-3-6. aylardaki MELD ile lipid ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	MELD 0.AY		MELD 3.AY		MELD 6.AY	
	Rho	p	rho	p	rho	P
LDL 0.AY	-0.512	<0.001	-0.325	0.003	-0.428	<0.001
LDL 3.AY	-0.458	<0.001	-0.465	<0.001	-0.528	<0.001
LDL 6.AY	-0.560	<0.001	-0.544	<0.001	-0.591	<0.001
HDL 0.AY	-0.330	0.001	-0.210	0.056	-0.244	0.035
HDL 3.AY	-0.138	0.215	-0.223	0.043	-0.118	0.315
HDL 6.AY	-0.281	0.016	-0.233	0.047	-0.303	0.009
KOLESTEROL 0.AY	-0.562	<0.001	-0.396	<0.001	-0.472	<0.001
KOLESTEROL 3.AY	-0.454	<0.001	-0.489	<0.001	-0.536	<0.001
KOLESTEROL 6.AY	-0.590	<0.001	-0.601	<0.001	-0.642	<0.001
TG 0.AY	-0.359	<0.001	-0.396	<0.001	-0.451	<0.001
TG 3.AY	-0.291	0.008	-0.322	0.003	-0.434	<0.001
TG 6.AY	-0.371	0.001	-0.414	<0.001	-0.373	0.001
KORTİZOL 0.AY	-0.150	0.143	-0.130	0.241	-0.055	0.638
KORTİZOL 3.AY	-0.071	0.524	-0.025	0.821	-0.030	0.796
KORTİZOL 6.AY	-0.275	0.019	-0.205	0.082	-0.279	0.017

Çalışmaya 0. ayda 98 hasta ile başlanmıştır. Bu hastaların 10 tanesi takiplerde exitus, 2 tanesi ise karaciğer nakli olmuştur. Çalışma 86 hasta ile sonlandırılmıştır.

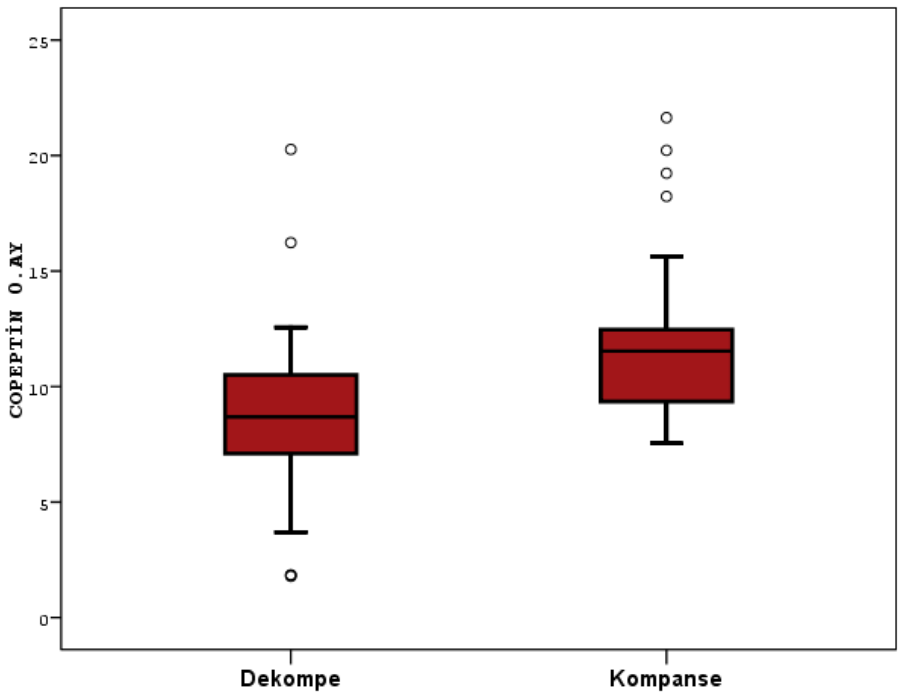


Şekil 4.6 Hastalarda çalışma süresince mortalite ve nakil oranları

Hastalar çalışma başlangıcında kompanse ve dekompanse siroz hastası olarak gruplandırılmıştır. Bu ayrım hastada asit olup olmamasına ve hastanın bilirübin düzeylerine bakılarak yapılmıştır. Kompanse sirozda copeptin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tablo 4.3'te ve Şekil 4.6'da ayrıntıları gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Copeptin ve kompanse-dekompanse siroz ilişki tablosu

		Ort.±SD	Median
COPEPTİN 0.AY	Dekompe	8.8±3.6	8.7
	Kompanse	11.7±3.4	11.5
	p değer	<0.001	



Şekil 4.7 Dekompanse-Kompanse sirozda copeptin değerlerinin kıyaslanması

Tablo 4.7'de takipler sırasında ölen hastalar ile sağ kalan hastalar arasındaki laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Bu verilere göre 0 ve 3. aylardaki CRP değerleri yaşayanlara göre ölen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

HDL değerlerine bakıldığında 0 ve 3. ay verileri ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı şekilde kolesterol başlangıç değerleri ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

eGFR değerlerinde de 0 ve 3. ay verileri ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Ayrıca beklendiği üzere MELD skorlaması ölen ve yaşayan hastalarda kıyaslandığında takip sırasında ölen hastaların başlangıç ve 3. ay MELD skorları belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

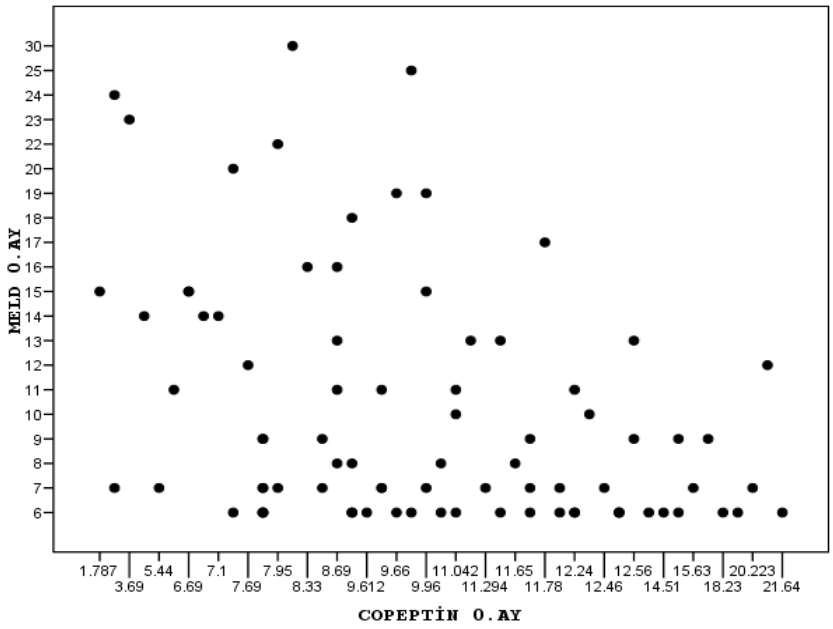
Tablo 4.7 Laboratuvar değerlerinin yaşayan ve ölen hastalarda karşılaştırılması

	Takipli		**Exitus**		
	Ort.±SD	Median	Mean	Median	P
Hastalık Süresi	90.9±91.7	66	90.0±108.4	60	0.823
CRP 0.AY	6.6±8.6	4.6	36.9±46.6	19.6	0.002
CRP 3.AY	6.8±11.4	3.5	31.4±36.3	18	0.012
CRP 6. AY	9.4±18.8	4.55			
İNSÜLİN 0.AY	19.0±18.3	13.8	11.8±7.9	10.0	0.305
İNSÜLİN 3.AY	14.4±11.3	12.2	6.7±3.5	5.1	0.075
İnsülin 6.ay	18.0±21.0	11.4			
COPEPTİN 0.AY	10.5±3.4	9.8	8.8±5.6	9.1	0.373
AKŞ 0.AY	133.9±60.4	109.0	110.1±36.9	109.5	0.421
AKŞ 3.AY	130.3±49.8	111.0	146.4±76.7	118	0.545
AKŞ 6.AY	132.0±61.4	110.5			
KORTİZOL 0.AY	12.1±4.5	11.0	12.1±3.2	12.7	0.729
KORTİZOL 3.AY	11.1±3.9	10.9	13.8±7.2	11.5	0.605
KORTİZOL 6.AY	10.9±4.0	10.6			
LDL 0.AY	86.9±44.7	82	70.9±47.7	60	0.288
LDL 3.AY	85.8±33.5	83	117.8±91.8	60	0.076
LDL 6.AY	82.3±33.1	78			
HDL 0.AY	45.9±14.4	43.5	29.6±15.3	31.5	0.004
HDL 3.AY	45.3±13.1	43.5	32.8±8.8	30	0.030
HDL 6.AY	45.3±14.0	44			
TG 0.AY	93.0±58.4	76.5	74.0±27.7	84	0.432
TG 3.AY	90.9±39.6	86.5	90.2±48.2	75	0.939
TG 6.AY	99.3±73.6	84			
KOLESTEROL 0.AY	149.9±47.7	146	115.2±57.6	115.5	0.035
KOLESTEROL 3.AY	149.4±42.2	146.5	170.2±102.0	117	0.340
KOLESTEROL 6.AY	145.3±41.0	142			
eGFR 0.AY	99.5±23.9	103	64.3±32.5	55	0.002
eGFR 3.AY	94.3±25.8	100.5	69.0±41.9	59	0.186
eGFR 6.AY	108.6±109.6	100.1			
MELD 0.AY	9.6±4.2	8	16.9±7.9	17	0.002
MELD 3.AY	9.4±3.9	8	14.0±4.2	12	0.016
MELD 6.AY	9.7±4.7	8			

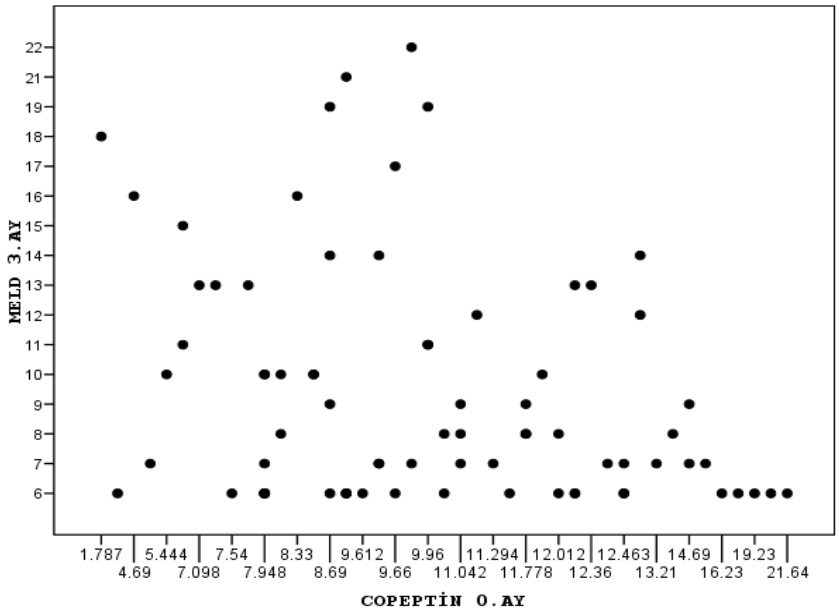
Tablo 4.8 Copeptin ve MELD skorlaması ilişki tablosu

	COPEPTİN 0.AY	
	rho	*P*
MELD 0.AY	-0.379	<0.001
MELD 3.AY	-0.261	0.023
MELD 6.AY	-0.212	0.076

A)



B)



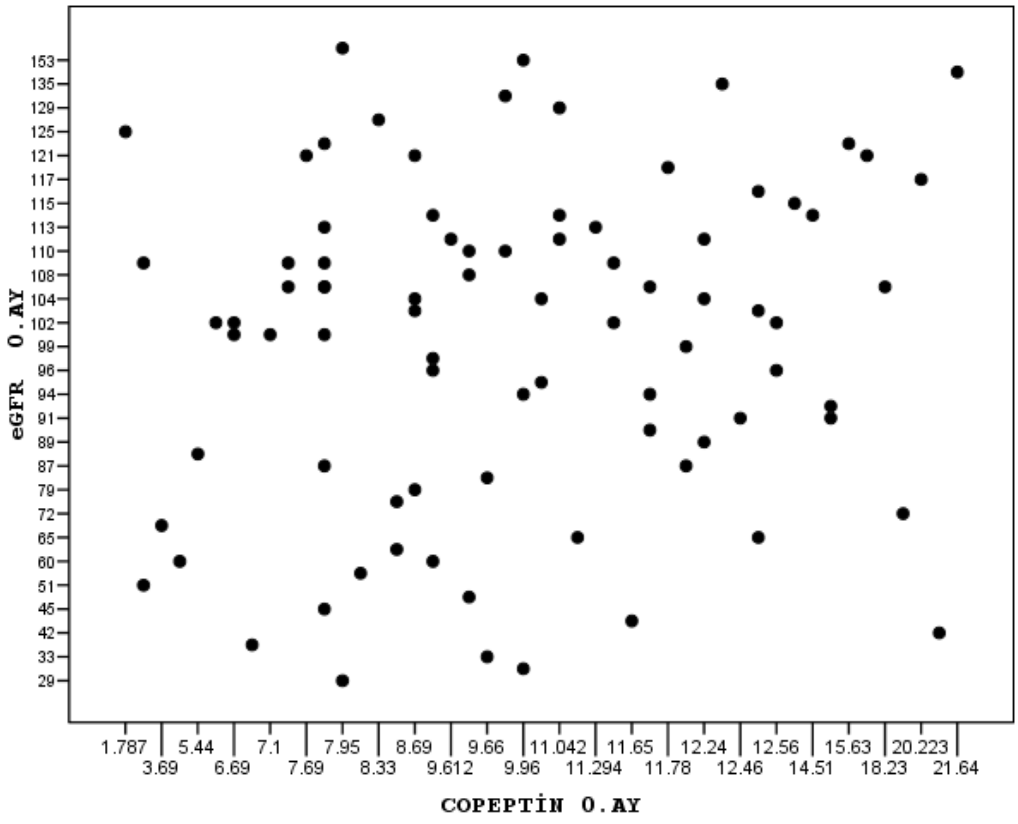
Şekil 4.8 Copeptin başlangıç değerleri ile MELD başlangıç (A) ve 3. ay (B) değerlerinin ilişki grafiği

Tablo 4.8 ve Şekil 4.8'te Copeptin başlangıç değerleri ile hastaların başlangıç ve 3. ve 6. ay MELD skorlaması arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre başlangıç ve 3. ay MELD skorları ile copeptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür.

Copeptin ve eGFR düzeyleri arasındaki ilişki de irdelenmiş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.9 Copeptin ve eGFR düzeyleri ilişki tablosu

	COPEPTİN 0.AY	
	rho	P
eGFR 0.AY	0.127	0.251
eGFR 3.AY	0.144	0.213
eGFR 6.AY	0.018	0.882



Şekil 4.9 Başlangıç copeptin ve eGFR değerleri arasındaki ilişki grafiği

V. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu dünyanın pek çok bölgesinde en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Etyolojik faktörler göz önüne alındığında NASH son yıllarda siroz etyolojisinde ön sıralarda yer almaktadır (28).

Bizim çalışmamızda etyolojik dağılıma bakıldığında birinci sırada kriptojenik sirozun (n:43, %44) görüldüğü, bunu viral hepatitler (HBV için n:22, %23; HCV için n:14, %14.3), daha sonrada alkolün (%8) takip ettiği görülmektedir.

Çalışmamıza katılan hastaların tanı anından itibaren hastalık süreleri incelendiğinde 1-5 yıl arasında en fazla yoğunluğun olduğu bunu 5-10 yılın takip ettiği görülmektedir. En az oranı ise 10-15 yıl ve 15 yıldan uzun hastalık süresine sahip hastalar oluşturmaktadır. Bu oranlar child A-B-C kategorilerindeki hasta sayıları ile uyumlu olarak görülmüştür. Siroz geriye dönüşümü olmayan bir süreç olduğundan hastalık yaşı ilerledikçe hastalık progresyonunda artış görülmektedir.

Olgularda en sık görülen komplikasyonlar sırasıyla özefagus varisi kanaması (n:45, %46), portal hipertansiyon (n:37, %38), asit (n:31, %31.6), hepatorenal sendrom (n:9, %9), ensefalopati (n:6, %6) olarak saptanmıştır. Hiç komplikasyon saptanmayan 21 hasta vardır. Sola E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 265 siroz hastası dahil edilmiş olup, bu hastalarda takip süresi boyunca en sık görülen komplikasyonun %46 (121 hasta) ile spontan bakteriyel peritonit olduğu sırasıyla %38 ile hepatik ensefalopati, %33 ile böbrek yetmezliği, %25 ile asit, %17 ile hiponatremi, %11 ile gastrointestinal kanamanın izlediği görülmüştür (53). Çalışmamızın dışlama kriterleri arasında aktif enfeksiyon varlığı nedeniyle bizim olgularımızda spontan bakteriyel peritonitin başvuru anında görülmediği düşünülmüştür.

Diğer farklılıkların olgu popülasyonları arası farklılıklardan ve toplam hasta sayısı ile Child C grubu hasta sayımızın azlığından kaynaklandığı kanaatine varılmıştır.

Çalışmaya 0. ayda 98 hasta ile başlanmıştır. Bu hastaların 10 tanesi takiplerde exitus, 2 tanesine ise karaciğer trasnplantasyonu uygulanmıştır. Hastalar klinik durumlarına göre kompanse ve dekompanse olarak ayrıldığında 46 hastanın dekompanse, 52 hastanın kompanse olduğu görülmüştür. Copeptin değerlerine 84 hastada bakılmıştır. 0-3-6. aylardaki tetkikleri eksiksiz olan ve ayrıca copeptin de bakılmış olan toplam 74 hasta bulunmaktadır. Copeptin bakılan 84 hastanın ortalama copeptin değeri 10.3 olup en yüksek değer 21.6 en düşük değer 1.8 olarak ölçülmüştür. Takiplerde ex olan hastalardaki copeptin değerleri ile takibe devam eden hastalardaki copeptin değerleri karşılaştırıldığında, takipli hastalarda ortalama copeptin değeri 10.5±3.4 ex olan vakalardaki copeptin değeri ise 8.8±5.6 olarak saptanmıştır ve bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde hastaların klinik durumlarına göre yapılan kompanse-dekompanse ayrımına göre de copeptin değerleri incelenmiş; kompanse grupta ortalama copeptin değeri 11.7±3.4, dekompanse grupta ise 8.8±3.6 olarak bulunmuştur. Bu iki gruptaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı olmak üzere kompanse sirozlularda dekompanse sirozlu vakalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde benzer çalışmalar incelendiğinde Sola E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar Child-Pugh sınıflaması, MELD değerleri ve dekompanse/kompanse olmalarına göre gruplandırılarak copeptin değerleri incelenmiştir. Dekompanse hastalarda kompanse sirozlara göre copeptin seviyeleri belirgin yüksek bulunmuştur. Dekompanselerde copeptin median değeri 21, en küçük- en büyük değerler (8.1-49.5 pmol/L), kompanselerde ise median 4.5 en küçük- en büyük değerleri (2.9-8.4 pmol/L) bulunmuş olup, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (53). Yine Kerbert ve arkadaşları ise hastaları akut dekompansasyon, kronik zemininde akut karaciğer yetmezliği ve multi organ yetmezliği eklenmiş karaciğer yetmezliği olarak sınıflandırmıştır. Bu sınıflar arasında 28 ve 90 günlük süreler içerisinde

hastaların mortalite yüzdesi ile copeptin değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Mortalite oranı yüksek hastalarda copeptin değerlerininde belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca hastalar kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği grade 1-2-3 olarak ayrılmış ve grade 3 hastaların copeptin değerleri belirgin yüksek saptanmıştır (54). Bizim çalışmamız ile diğer çalışmaların copeptin değerleri arasındaki farklılık ve istatistiksel olarak farklı korelasyonların anlamlı kabul edilmiş olması copeptin ölçümünün yaş, cinsiyet, siroz etyolojisi, aktif alkolizm ve aktif enfeksiyon durumlarının varlığına göre değişkenlik göstermesine bağlanabilir. Ayrıca hasta sayıları ve etnik kökenleri arasındaki belirgin farklılığa bağlı copeptin seviyelerinin değişkenlik gösterdiği düşünülmüştür. Copeptin sirkulatuar disfonksiyonu gösteren bir markerdir. İleri evre siroz hastalarında sirkulatuar disfonksiyonun artışı ile birlikte copeptin seviyelerinde de artış olmaktadır. Ancak bu bulguyu biz kendi çalışmamızda konfirme edemedik. Kompanse sirozlu vakalarımızda copeptin literatürün aksine daha yüksek saptanmıştır. Bu bulguyu hasta sayımızın azlığına bağladık.

Çalışmamızda hastaların başlangıç copeptin değerleri ile başlangıç, 3. ve 6. Ay MELD skorları arasındaki korelasyon incelendiğinde başlangıç ve 3. Ay MELD değerleri ile başlangıç copeptin değerleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. Sola E. ve arkadaşlarının çalışmasında MELD skoru arttıkça (10 puan ve üzerinde olan hastalar) diğer düşük olan gruba göre daha yüksek copeptin değerine sahip olduğu görülmüştür (53). Moreno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar CRP değerlerine bakılarak septik ve non-septik olarak gruplandırılmış, bu grupların CRP değerleri ile Child-Pugh, MELD skorları ve copeptin değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Copeptin değeri ile bu skorlar ve crp anlamlı ilişkili saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda akut enfeksiyon olan hastalar dışlandığından bu farklılık copeptin düzeyleri arasındaki istatiksel korelasyon farkını destekleyici olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda LDL, HDL ve kolesterol başlangıç düzeyleri copeptin başlangıç düzeyleri ile kıyaslandığında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Kolesterol, LDL, HDL ve Tg düzeyleri ile MELD ilişkisine baktığımızda ise 0-3-6.aylarda negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. ileri evre siroz hastalarda karaciğer yetmezliğinin beklenen bulgularından biri de lipid düzeylerinin düşmesidir. Çalışmamızda da bu bilgiyi destekleyici yönde MELD artışı ile lipid düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı korelasyon saptandı. Moreno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 16 sağlıklı gönüllü ve 125 sirotik hastada lipid düzeyleri ile copeptin arasındaki ilişkiye bakılmış, negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (24).

Çalışmamızda hastaların başlangıç kortizol düzeyleri başlangıç copeptin düzeyi ile kıyaslandığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine kortizol ve MELD arasında 0 ve 3. aylarda anlamlı ilişki olmadığı sadece 6.ayda pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. İleri evre siroz hastalarda hipofizer yetmezlik nedeni ile kortizol eksikliği beklenen bir bulgudur. Ancak hemodinamik açıdan stabil siroz hastalarda da adrenal yetmezlik görülebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fede ve arkadaşları ile Galbois ve arkadaşları tarafından yapılan 2 araştırmaya göre, sirozlu hemodinamik olarak stabil olan hastalarda da adrenal yetmezlik varlığı gösterilmiştir (55,56). Bununla birlikte, adrenal yetmezlikle birlikte sirozun nedeni ile ilgili prevalans veya farklılıklara ilişkin yeterli klinik açıdan anlamlı veri yoktur.

Park SH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sirozlu 69 hemodinamik açıdan stabil hasta çalışmaya alınmış. Bu hastalarda 250 μg Synacthen enjeksiyonundan 30 veya 60 dakika sonra kortizol <18 μg/dL olarak saptanmış. Bu çalışmada Child-Pugh skoru ile doruk kortizol düzeyleri arasında ve Child-Pugh skoru ile bazal kortizol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar gözlenmiş (57). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunu Child A, sonrada Child B grubu oluşturmaktaydı. Bu da hemodinamik açıdan stabil olan siroz

hastalarının çoğunluğunu oluşturmasının adrenal yetmezliğin daha az görülmesinde etken olabileceğini düşündürtmüştür.

Hastalarımızda takipli siroz ve ex olan hastalar arasındaki CRP değerleri kıyaslandığında başlangıç ve 3. Ay crp değerleri ex olan hastalarda anlamlı yüksek çıkmıştır. Çalışmamızın dışlama kriterleri arasında aktif enfeksiyon olması nedeniyle yüksek crp değerleri görülmemiş olmakla birlikte literatürde CRP artışının MELD, diğer skorlar ve copeptin değerleri ile pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür (24).

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Copeptinin birçok hastalıktan etkileniyor olup artması ve hangi hastalığa bağlı arttığı net olarak tespit edilememesi bu kısıtlamalardan birisidir. Hasta popülasyonları arasındaki etnik köken farklılığı, yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, siroz etyolojisi, aktif alkolizm… gibi birçok parametre çalışmalar arasındaki farklı sonuçların nedeni olabilir. MELD skoru ile copeptin arasında anlamlı korelasyon olması, siroz hastalarında copeptinin prognostik önemi olabileceğini göstermektedir. Bu yüzden ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak copeptin karaciğer siroz hastalığında sirkulatuar marker göstergesi olduğu düşünülmektedir bu durumda sirozun prognozunu belirlemede önemli bir biyomarker olabileceğini düşünüyoruz. Fakat daha fazla hasta ile yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

VI. KAYNAKLAR

1. Eric Goldberg, Sanjiv Chopra, Bruce A Runyon. Overview of the complications, prognosis, and management of cirrhosis. UpToDate 2012.

2. Özdemir S, Karaciğer Sirozunun Kliniği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Ocak 2002; s. 93-96.

3. Lucey MR, Brown KA, Everson GT et al. Minimal criteria for placement of adults on liver transplant waiting list. A report of national conference organized by the American Association for the Study of Liver Diseases. Transplantation 1998; 66: 956–62.

4. Jimenez, W., & Arroyo, V. (2003). Origins of cardiac dysfunction in cirrhosis. Gut, 52(10), 1392-1394.

5. Ginès P, Cárdenas A, Solà E, Schrier RW. Liver Disease and the Kidney. In: Schrier RW, editor. Schrier´s Diseases of the kidney. Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW, Eds. 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

6. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology. 1988;8:1151-1157.

7. Kluge, M. et al. Improved extraction procedure and RIA for determination ofarginine-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. Clin. Chem 1999; 45: 98–103.

8. Baumann, G. and Dingman, J.F. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. J. Clin. Invest. 1976; 57: 1109–1116.

9. Robertson, G.L. et al. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. J. Clin. Invest. 1973; 52: 2340–2352.

10. Holwerda, D.A. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. Eur. J. Biochem 1972; 28: 334–339.

11. Land, H. et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. Nature 1982; 295, 299–303.

12. Morgenthaler LG, Struck J, Jochberger S, Dünser MV. Copeptin: clinical use of a new biomarker. Trends in endocrinology and metabolism 2008; 19: 43-49.

13. Morgenthaler LG, Struck J, Alonso C, Bergamann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006; 52: 112-119.

14. Bhandari SS, Loke I, Davies JE et al. Gender and renal function inşuences plasma levels of copeptin in healthy individuals. Clin Sci 2009; 116: 257-263.

15. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K et al. Changes in plasma copeptin, the Cterminal portion of arginine-vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3973-8.

16. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB et al. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar states. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1046-1052.

17. Miller WL, Hartamn KA, Grill DE, et al. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. Heart 2012; 98: 389-394.

18. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-Day Mortality in Patients With Acute Heart Failure With Elevated Copeptin Secondary Results From the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Study. Circ Heart Fail 2011; 4: 613-620.

19. Khan SQ, Dhillon OS, Quinn PA et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. Circulation 2007; 115: 2103-10.

20. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. Shock 2007; 28: 219-226.

21. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD. Copeptin and Arginine Vasopressin Concentrations in Critically Ill Patients. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4381-4386.

22. Lesur O, Roussy JF, Chagnon F, et al. Proven infection-related sepsis induces a differential stress response early after ICU admission. Crit Care 2010; 14: R131.

23. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. Chest 2007; 131: 1058-67.

24. Moreno JP, Grandclement E, Monnet E, et al. Plasma copeptin, a possible prognostic marker in cirrhosis. Liver Int 2013; 33: 843-51.

25. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826): the man behind the stethoscope. Clin Med Res 2006;4:230-5.

26. Her Yönüyle Siroz, Yılmaz Ş, Pelikan Yayıncılık, 2012.

27. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi. Hastalık Yükü Final Raporu. Aralık

2004.

28. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Afendy, M., Fang, Y., Younossi, Y., Mir, H., & Srishord, M. (2011). Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clinical Gastroenterology and Hepatol.

29. Sonsuz A, Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Ocak 2002; s. 87-91.

30. Bayan K, Yilmaz S, Tuzun Y, Yildirim Y. Epidemiological and clinical aspects of liver cirrhosis in adult patients living in Southeastern Anatolia: leading role of HBV in 505 cases. Hepatogastroenterology 2007;54:2198-202.

31. Pinzani M, Roselli M, Zuckermann M. Liver Cirrhosis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2011;25:281-90.

32. Hepatic cirrhosis. Sherlock S. Dooley J, eds. Disease of the Liver and Biliary System.

33. Haellen, J, Norden, J. Liver cirrhosis unsuspected during life, a series of 79 cases. J Chro¬nic Dis 1964; 17:951.

34. Bianchi, G, Marchesini, G, Zoli, M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology 1994; 20:119.

35. Ellis, G, Goldberg, DM, Spooner, RJ, et al. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. Am J Clin Pathol 1978; 70:248.

36. Williams, AL, Hoofnagle, JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95:734.

37. Triger, DR, Wright, R. Hyperglobulinaemia in liver disease. Lancet 1973; 1:1494.

38. Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, et al. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child's status. Dig Dis Sci 2006; 51:2264-9.

39. Keller U, Gerber PP, Bühler FR, et al. Role of the splanchnic bed in extracting circulating adrenaline and noradrenaline in normal subjects and in patients with cirrhosis of the liver. Clin Sci. 1984;67:45-9.

40. Micheal A, Heneghan and James P. Clinical manifestationof liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'GradyJ, Lake JR, eds. Comprehensive Clinical Hepatology. 1sted. Elsevier Mosby; Printed in China; 2006: 191-202.

41. Child III CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. Child III CG, ed. The Liver and Portal Hypertension, Saunders, Philadelphia 1964. p.50.

42. Pugh, RN, Murray-Lyon, IM, Dawson, JL, et al. Transection of the oesophagus for blee¬ding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60:646.

43. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 7lh ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.p.

44. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31(4):864- 871.

45. Wiesner R, Edwards E, Freeman R; et al. Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(l):91-96.

46. KatanM, Morgenthaler N,Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the

vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. Neuro Endocrinol Lett 2008;29:341–6.

47. Sohail Q. Khan, Onkar S. Dhillon, Russell J. O Brien, Joachim Struck, Paulene A. Quinn, Nils G. Morgenthaler, Iain B. Squire, Joan E. Davies, Andreas Bergmann and Leong L. Ng C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute M.

48. Nils G. Morgenthaler, MD, MBA Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function Congest Heart Fail. 2010;16(4)(suppl 1):S37–S44.

49. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden. APMIS 1998;106:378–384.

50. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83:657–660.

51. Voors, A. A., von Haehling, S., Anker, S. D., Hillege, H. L., Struck, J., Hartmann, O., Dickstein, K. (2009). C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results f.

52. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13101.

53. Sola E, Kerbert AJC, Verspaget HW, Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis, Journal of Hepatology 2016 vol. 65 j 914–920.

54. Kerbert AJC, Verspaget HW, Navarro A, Copeptin in acute decompensation of liver cirrhosis: relationship with acute-on-chronic liver failure and short-term survival, Critical Care (2017) 21:321.

55. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. J Hepatol2011;54:243–50.

56. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. J Hepatol 2010;52:839–45.

57. Park, S. H., Joo, M. S., Kim, B. H., Yoo, H. N., Kim, S. E., Kim, J. B., ... & Lee, M. S. (2018). Clinical characteristics and prevalence of adrenal insufficiency in hemodynamically stable patients with cirrhosis. Medicine, 97(26).

VII. EKLER

1. ETİK KURUL ONAYI

S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Karaciğer Siroz Hastalarında Copeptin Düzeyinin Prognostik Önemi			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz.Dr. Aslı ÇİFTÇİBAŞI ÖRMECİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroentroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Asistan Tezi			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:470**	**Tarih: 17.05.2017**	
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

SB HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Uzm. Dr.Fuat Şar**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Fuat ŞAR	Dahiliye	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Şefik DURSUN	Biyofizik	Üsküdar Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ahmet DİRİCAN	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	İstanbul Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Zeliha Yazıcı	Farmakoloji	İstanbul Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.A. Özlem Çokar	Nöroloji	Sağlık Bakanlığı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Macit KOLDAŞ	Biyokimya	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Gönül ŞENGÖZ	Kl. Mikrobiyoloji	Sağlık Bakanlığı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Op.Dr.Gamze Çıtlak	Genel Cerrahi	Sağlık Bakanlığı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

Mustafa OSMANOĞLU	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saffet Kaan ERTEKİN	Serbest Girişimci	Serbest Girişimci	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

VIII. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı soyadı: Özden DEMİR

Doğum yeri ve tarihi: Manisa-20/08/1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefon: guvenozden_4545@hotmail.com-05454369959

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Manisa Dündar Çiloğlu Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi:

Sivas İmranlı Devlet Hastanesi,

Başakşehir Toplum Sağlığı Merkezi,

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları,

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları,

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri