



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

KARACİĞER SİROZU
HİSTOPATOLOJİK BULGULARI İLE
ÖZOFAGUS VARİSİ VARLIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif Mansur Coşar

Ankara, 2006



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

KARACİĞER SİROZU
HİSTOPATOLOJİK BULGULARI İLE
ÖZOFAGUS VARİSİ VARLIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif Mansur Coşar

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ender Serin

Ankara, 2006

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji eğitimimi en mükemmel şekilde aldđđm Başkent Üniversitesi'nin Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal ve Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu'na en içten Őükranlarımı sunarım. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, eğitimimin her aşamasında ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz ve Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ender Serin'e en içten dileklerle teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve diğer çalışanlarına da teşekkür ederim.

Dr. Arif Mansur Coşar

ÖZET

Çeşitli çalışmalarda özofagus varisi varlığını predikte eden bazı parametreler ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın amacı, siroz histopatolojik bulgularının klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirilerek; portal hipertansiyon bulgusu olan özofagus varisi ile ilişkisini incelemektir.

Çalışmaya histopatolojik olarak siroz tanısı alan ve dosya bilgileri retrospektif olarak incelenen 42 erkek, 25 kadın, ortalama yaş 51.6 ± 19.0 (yaş aralığı 1-81) yıl olan toplam 67 hasta alındı. Biyopsi örnekleri fibrozis, nodülarite, portal alan kaybı, santral ven kaybı, inflamasyon ve steatoz açısından derecelendirildi. Ultrasonografik olarak dalak boyutu ve endoskopik olarak da özofagus varisleri derecelendirildi. Ayrıca trombosit değerleri ve Child-Pugh skorları kaydedildi.

Hastaların 12'sinde (%17.9) mikronoduler, 27'sinde (%40.3) mikst noduler, 28'inde (%41.8) makronoduler siroz saptandı. Child-Pugh A, B ve C dağılım oranları sırasıyla %74.6, %11.9 ve %13.4 idi. Tek değişkenli analizle incelendiğinde yaş ($p < 0.001$), trombosit sayısı ($p = 0.04$), Child-Pugh puanı ($p = 0.001$), özofagus varisi ($p = 0.001$), büyük özofagus varisi ($p = 0.03$) ve splenomegali varlığı ($p = 0.02$) ile nodül morfolojisi, Child-Pugh puanının yüksekliği ($p = 0.047$) ile septal fibrozis kalınlığı, santral ven kaybı ile özofagus varisi varlığı ($p = 0.03$) ve cinsiyet ($p = 0.02$), hepatosteatoz ile Child-Pugh puanı ($p = 0.005$) arasında anlamlı ilişkili bulundu. Bu anlamlı ilişkilere karşın diğer histolojik parametreler olan; sinüzoidal fibrozis, portal alan kaybı ve interfaz inflamasyon (interfaz hepatit) ile portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar parametreleri ve yaş-cinsiyet gibi demografik parametreler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Tek değişkenli analizde özofagus varisi varlığı ile ilişkili bulunan parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında; ileri hastalık evresi [Child-Pugh puanı OR: 1.47, (C.I. % 95,0): 1.018-2.121, $p = 0.040$], mikronodülarite varlığı [OR: 0.318, (C.I. % 95,0): 0.120-0.842, $p = 0.021$] ve santral ven kaybının derecesi [OR: 5.231, (C.I. % 95,0): 1.132-24.176, $p = 0.034$] ile özofagus varisi varlığı arasında ilişki saptandı. Ancak büyük özofagus varisi varlığı açısından benzer anlamlı bir ilişki bulunamadı. Trombositopeni ile de anlamlı bir ilişki görülemedi.

Sonuç olarak, trombositopeni ve splenomegali büyük özofagiyal varisi varlığını predikte edebilir; varisi varlığında asıl etken siroz histopatolojisi ile ilgili özelliklerdir. Varisi taramasında bazı histolojik lezyonların eşlik ettiği siroz tanısının kendisi önemli ve yeterli bir sebep olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Siroz, histopatoloji, portal hipertansiyon, özofagus varisi

ABSTRACT

The Relationship Between Histopathologic Parameters of Cirrhosis and Presence of Esophageal Varices

Some predictors for the presence of esophageal varices have been shown in the previous studies. Aim of this study is to investigate the relationship between histopathologic findings of cirrhosis with clinical and laboratory parameters and presence of esophageal varices which is a result of portal hypertension.

This study included 67 patients (42 male and 25 female, aged 1–81 years, mean±SD: 51.6 ± 19.0 years) with histopathologically proven cirrhosis. The following parameters were scored semiquantitatively: sinusoidal fibrosis, septal thickness, nodule size, inflammation, steatosis and loss of portal tracts and central veins. Ultrasonographic and endoscopic evaluation was carried out for spleen size and esophageal varices, respectively. Platelet count and Child-Pugh score were also recorded.

Twelve (17.9%) of patients had micronodular cirrhosis, 27 (40.3%) had mix nodular cirrhosis and 28 (41.8%) had macronodular cirrhosis. Their Child-Pugh classes were as follows: A; 74.6%, B; 11.9%, and C; 13.4%. By univariate analysis micronodular cirrhosis was significant related to; age ($p < 0.001$), platelet count ($p = 0.04$), Child-Pugh score ($p = 0.001$); esophageal varices ($p = 0.001$), large esophageal varices ($p = 0.03$) and splenomegaly ($p = 0.02$). There was also a significant correlation between Child-Pugh score ($p = 0.047$) and septal fibrosis. Central vein loss showed significant correlation with esophageal varices ($p = 0.03$) and sex ($p = 0.02$). There was significant correlation between Child-Pugh score ($p = 0.005$) and steatosis. Other histopathologic features (sinusoidal fibrosis, loss of portal tracts and interface inflammation) were not correlated with clinical and laboratory findings of portal hypertension and demographic parameters.

The parameters that have been found to show significant correlation with esophageal varices by the univariate analysis were analysed by multivariate analysis which revealed esophageal varices significantly related to advanced cirrhosis [Child-Pugh score OR: 1.47, (C.I. % 95,0): 1.018-2.121, $p = 0.040$], presence of micronodularity [OR: 0.318, (C.I. % 95,0): 0.120-0.842, $p = 0.021$] and degree of central vein loss [OR: 5.231, (C.I. % 95,0): 1.132-24.176, $p = 0.034$]. But large esophageal varices were not related to some parameters and platelet count by multivariate analysis. As a result, although thrombocytopenia and splenomegaly can predict presence of large esophageal varices, the main factor that predicts the presence of esophageal varices is histopathologic features. The diagnosis of cirrhosis especially with documentation of some histopathologic features is an important and satisfactory reason in the screening of esophageal varices .

Key words: Cirrhosis, histopathology, portal hypertension, esophageal varices

İÇİNDEKİLER

	sayfa
Teşekkür	ii
Özet	iii
İngilizce özet	iv
İçindekiler dizini	v
Kısaltmalar ve simgeler dizini	vi
Şekiller dizini	vii
Tablolar dizini	viii
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Siroz Patolojisi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.2. Portal hipertansiyon	8
2.2.1. Fizyopatoloji	9
2.2.2. Sınıflandırma	10
2.2.3. Tanı	12
3. Hastalar ve Yöntem	13
3.1. Hasta Seçimi	13
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	13
3.3. Ultrasonografik ve Endoskopik Değerlendirme	16
3.4. İstatistiki Değerlendirme	17
4. Bulgular	18
5. Tartışma	27
6. Sonuç	33
7. Kaynaklar	34

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

HVPG	Hepatik Venöz Basınç Farkı (<i>Hepatic Venous Pressue Gradient</i>)
δP	Basınç Farkı Değeri
Q	Akım
R	Direnç
l	Uzunluk
r	Yarıçap
η	Viskozite Katsayısı
FHVP	Serbest Hepatik Venöz Basınç (<i>Free Hepatic Venous Pressue</i>)
WHVP	Tıkalı Hepatik Venöz Basınç (<i>Wedge Hepatic Venous Pressue</i>)
HCV	Hepatit C Virusunu
HBV	Hepatit B Virusunu
PBS	Primer Biliyer Siroz
NASH	Non Alkolik Steato Hepatit
E	Erkek
K	Kadın
OR	Odds Ratio (<i>Odds Oranı</i>)
C.I	Güvenlik Aralığı (<i>Confidence Interval</i>)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	sayfa
Şekil 2.1. Karaciğer asinüsünün yapısal ve fonksiyonel modeli	5
Şekil 2.2. Portal hipertansiyonda etiyolojik lokalizasyonlar	10
Şekil 3.1 Sirotik nodül boyutlarının histopatolojik değerlendirmesi: (1a) küçük, (1b) karışık, (1c) büyük	15
Şekil 3.2 Sirotik septal kalınlıkların histopatolojik değerlendirmesi: (2a) ince, (2b) orta, (2c) kalın	15

TABLolar DİZİNİ

	sayfa
Tablo.2.1. Siroz sınıflaması	4
Tablo.2.2. Portal hipertansiyonda direnç lokalizasyonuna göre sınıflandırma	11
Tablo.3.1. Çalışmada kullanılan histolojik parametreler ve derecelendirmeleri	14
Tablo.3.2. Histopatolojik skorlamada yapılan istatistikî düzenlemeler	16
Tablo.3.3. Özofagus varislerinin derecelendirilmesi	17
Tablo.4.1. Çalışmaya alınan hastalarda aranan portal hipertansiyon ve siroza ait laboratuvar parametreleri	18
Tablo.4.2. Hastaların nodül morfolojisine göre dağılımı	18
Tablo.4.3. Hastaların genel demografik, etiyolojik ve Child-Pugh sınıfı özellikleri	19
Tablo.4.4. Portal hipertansiyon parametreleri ve demografik parametreler ile histolojik parametrelerin ilişkisi	21
Tablo.4.5. Büyük özofagus varisi varlığının (FII ya da FIII); demografik veriler ve portal hipertansiyonun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi	24
Tablo.4.6. Özofagus varis varlığının; demografik veriler ve portal hipertansiyonun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisi	25
Tablo.4.7. Tek değişkenli analizde büyük özofagus varisi varlığı ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi	25
Tablo.4.8. Tek değişkenli analizde özofagus varisi varlığı ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi	26
Tablo.5.1. Viral etiyoloji ve nodülerite ilişkisi	29
Tablo.5.2. Nodülerite ve Child-Pugh durumu ilişkisi	30

1. GİRİŞ

Siroz; histolojik olarak, karaciğerde fibröz doku ile çevrili rejeneratif nodüllerin varlığı ile karakterize, son dönem kronik karaciğer hastalığıdır. Karaciğerdeki bu yapısal bozulma intrahepatik direnç artışı sonucu portal hipertansiyona yol açar. Hücresel fonksiyonların azalması ya da kaybı ise karaciğerin depolama ve sentez yeteneğinin bozulmasına neden olur. Karaciğerdeki yapısal ve fonksiyonel bozulma, siroz hastalarının klinik seyrini belirleyen temel patogenezi oluşturur. Portal hipertansiyon komplikasyonları olarak sayılan özofagus varisi ve assit gelişimi, 4–6 mmHg olan normal portal basınç değerinin (hepatik venöz basınç farkı -HVPG-) 10–12 mmHg' nın üzerine çıkması durumunda görülür (1–3).

Karaciğer biyopsi örneğindeki fibrozisin yaygınlığı, kronik karaciğer hastalığının ciddiyeti ya da evresini belirlemede kullanılan temel ölçülerden biridir. Fibrozis ileri evrede ise siroz tanısı konulur. Histopatolojik olarak siroz tanısı almış hastaların klinik bulguları geniş bir spektrum gösterir. Histopatolojik tanı tek başına hastanın klinik durumu ve seyri hakkında yeterince belirleyici değildir (4).

Bu çalışmanın amacı, sirozun bazı histopatolojik bulgularının klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirilerek; portal hipertansiyon ve en önemli portal hipertansiyon bulgusu olan özofagus varisi ile ilişkisini incelemektir. Elde edilecek bulguların prospektif çalışmalarla desteklenmesiyle bu hedefe ulaşma yolunda mesafe kat edileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Karaciğer sirozu birçok kronik karaciğer hastalığının ulaştığı son evreyi temsil eden bir hastalıktır. Siroz sözcüğü "scirrhus" kelimesinden türetilmiştir, İngilizce literatüre "cirrhosis", dilimize ise siroz olarak geçmiştir. Scirrhus, eski Yunanca'da turuncu rengin karşılığıdır. Siroz kelimesini ilk olarak Laennec kullanmıştır. Sirozlu bir hastanın otopsi bulgularını tanımlarken "*karaciğer normal boyutunun 1/3 ü kadar küçülmüş, portakal rengi bir görünüm almış, yüzeyi birbirinden ayırt edilebilen irili ufaklı nodüllerle kaplanmış ve sertleşmişti...*" diyerek hastalığın makroskopik görünümünü tanımlamış ve karaciğerin renginden esinlenerek bu hastalığı siroz olarak isimlendirmiştir (5).

Karaciğer sirozunun histopatolojisi, laboratuvar bulguları, kliniği ve doğal seyri, etiyolojiye göre çeşitli farklılıklar gösterebilmektedir. Hem alkolik hepatit hem de viral hepatitlerde hastalığın seyri son derece değişken ve bireysel faktörlere bağlı olduğundan altta yatan kronik karaciğer hastalığının ne oranda siroza ilerlediği ve siroz gelişim sürecinin ne kadar zamanda oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Kronik B hepatitinde siroza ilerleme oranı her yıl için %1–12 arasında değişmektedir. Delta virüs enfeksiyonlarında ise hem siroza ilerleme oranı artmış, hem de süre kısalmıştır. C hepatiti yüksek kronikleşme oranına rağmen siroza ilerleme sürecinde B hepatitinden daha yavaş seyirlidir ve bu süreç yaklaşık 30 yıldır. Alkolik siroz gelişimi için genellikle 10 yıldan daha uzun süreli bir alkol kullanımı söz konusudur. Hemokromatozis zemininde gelişen siroz genellikle 50 yaş civarında semptomatik olurken, Wilson hastalığı çok daha erken yaşlarda karaciğer sirozu ile karşımıza çıkabilir (5).

Karaciğer sirozu, başka nedenlerle yapılan araştırmalar (laboratuvar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri, üst gastrointestinal endoskopide özofagus varislerinin saptanması ya da laparotomi esnasında) sonucu rastlantısal olarak tanınabileceği gibi olguların %15-30'unda ancak otopside saptanabilmektedir (6). Karaciğer sirozunun semptom ve bulguları etiyolojiye özgü olabileceği gibi hastanın kliniğini belirleyen başlıca iki olaya; hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyona (özofagus varis kanaması, assit, sarılık ya da hepatic ensefalopati gibi) bağlıdır. Bazı hastalar yaşadıkları sürece asemptomatik ya da kompanze kalırken; bazıları aylar ya da yıllar içinde dekompanze döneme girerler.

Siroz ve diğerkaraciğerk hastalıklarının tanısının konulmasında ve şiddetinin belirlenmesinde en özgül test karaciğerk biyopsisidir. Karaciğerk biyopsisi ile çeşitli tedavilerin etkinliğini de belirlemek mümkündür. Bu gün için karaciğerk dokusunu elde etmenin perkutan, transjuguler veya laparoskopik biyopsi gibi birkaç yolu vardır. (7). Bu yöntemler içinde en sık kullanılanı perkutan karaciğerk biyopsidir.

Boyu 1–3 cm ve çapı 1.2–2 mm arasında değişen biyopsi materyali, toplam karaciğerk kütesinin yaklaşık 1/50 000'ini temsil eder (7). Karaciğerk parankimini yaygın olarak tutan hastalıklarının değerlendirilmesinde, 1,5 cm uzunluğundaki biyopsi materyali genellikle yeterlidir. Bu materyalde en az 6–8 portal alan bulunması, özellikle mikroskopik hasarın portal alanlar arasında farklılıklar gösterebildiği kronik karaciğerk hastalıklarında, tanı hassasiyeti için gereklidir (7,8). Mikroskopik inceleme ile sirozun ilerleme derecesi ve bazen etiyojisi belirlenebilir. Fibrozisin derecesini belirlemek için retikulin, Masson trikrom, elastik lif boyaları gibi çeşitli bağ dokusu boyaları kullanılır.

2.1. Siroz Patolojisi

2.1.1. Tanım

Sirozun birçok farklı tanımları yapılmıştır. Bunlar arasında en açıklayıcı olanı, sirozu "Karaciğeri yaygın olarak tutan, fibrozisle ve normal yapının yerini anormal nodüllerin alması ile karakterize bir değişim" olarak tanımlayan Dünya Sağlık Örgütü'ne ait tanımdır (9). Bu tanım rejenerasyon ve damarlanma ile kan akımındaki değişiklikleri kapsamamaktadır. Çünkü nodüllerde her zaman rejenerasyon bulguları görülmeyebilir ve gerçek rejenerasyon nodüllerine hastalığın ileri evrelerinde rastlanılabilir. Damarlanma ve kan akımı bozuklukları ise hastalığın primer özellikleri değildir; tanımda yer alan diğer özelliklerin (fibrozis ve nodüler yapı) sonucu olarak ortaya çıkarlar.

Sirozun temel özelliği olan yaygın fibrozis sürekli hücre yıkımının bir sonucudur. Bu nedenle yaygın ve kronik hücre hasarı oluşturan pek çok kronik karaciğerk hastalığı sirozla sonuçlanır. Bunlar arasında infeksiyöz ve otoimmün hepatitler, metabolik karaciğerk hastalıkları, safra yolu hastalıkları, ilaç ve toksinlere bağlı karaciğerk hasarlanmaları, dolaşım bozuklukları ve bilinmeyen nedenler sayılabilir.

2.1.2. Sınıflandırma

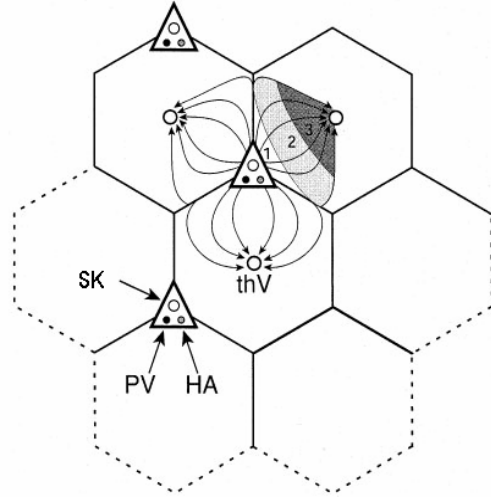
Siroz; histopatolojik, fonksiyonel, klinik ya da etiyolojik özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bunlar içinde en uygun olanı etiyolojiye dayalı olarak yapılan sınıflandırmadır. Bununla birlikte, geleneksel olarak morfolojik özelliklerine göre (nodül boyutları esas alınarak); mikronodüler (3 mm'den küçük), makronodüler (3 mm'den büyük) ve karışık (mikro-makro) nodüler siroz şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo.2.1). (9).

Tablo 2.1. Siroz sınıflaması

Morfolojik	Fonksiyonel	Klinik	Etiyolojik
Mikronodüler	Aktif	Kompanze	Viral (B,C,D)
Karışık	İnaktif	Dekompanze	Otoimmün
Makronodüler			Biliyer
			Metabolik
			İlaç ve toksinler
			Vasküler
			Diğer

Morfolojik değerlendirme için karaciğerin bütün olarak ya da geniş rezeksiyon materyalleri şeklinde incelenmesi nadiren mümkündür ve rutin şartlarda hemen hemen imkansızdır. Değerlendirmedeki bu zorluğu aşmak için rutin uygulamada biyopsi materyalindeki nodül boyutu biyopsi parçası ile orantılı ise mikronodül, nodül boyutu biyopsi genişliğinden büyük ise makronodül ve hem küçük hem de büyük nodüllerin varlığı karışık nodül olarak kabul edilmektedir. (4).

Asinüs içi hücre hasarının baskın olup portal alanların daha az etkilendiği durumlarda sonucu mikronodüler siroz gelişir (Şekil 2.1). Karaciğerin genel görünümünde ve biçiminde belirgin bir değişiklik olmayabilir. Bununla beraber erken dönemde organ boyutları artmış olabilir de ileri dönemde küçülmesi beklenir. Nodüller çok küçük ve birbirine benzer görünümde olduğunda kesitte görülmeleri zordur. Fibröz doku genel olarak nodüllerin arasında ince, belirsiz şeritler halindedir, bazen daha geniş olur ve bu durumda kapsül altında ve kesit yüzeyinde nodüller daha rahat gözlenebilir.



Şekil 2.1. Karaciğer asinüsünün yapısal ve fonksiyonel modeli

Üçgen şeklinde gösterilen alan portal alan içinde; SK safra kanallarını, HA hepatik arterioller ve PV portal venülleri temsil etmektedir. Portal alanlardan terminal hepatik venlere (thV) doğru olan kan akımı yönü oklarla temsil edilmiş ve hepatik asinüslerdeki zonlar; (1) periportal zon, (2) orta zon ve (3) perisantral zon olarak gösterilmiştir.

Fibröz dokunun parankime oranı mikronodüler sirozda makronodüler siroza göre daha fazladır ve buna uygun olarak karaciğer belirgin şekilde sertleşmiştir. Mikronodüler sirozun en sık görülen nedenlerinden biri kronik alkol kullanımımıdır. Hemakromatozis, safra yolu tıkanıklıkları, kronik venöz akım tıkanıklığı, çocukluk çağıının metabolik hastalıkları ve nadiren kronik aktif hepatit de bu tip siroza yol açar. Mikronodüler sirozda bazı makroskopik özellikler ile etiyojik yaklaşım sağlanabilir:

- Alkole bağlı sirozda yağlanma nedeniyle yaygın bir sarı renk mevcuttur.
- Hemakromatoziste demir birikimine bağlı olarak organ kızıl-kahverengi görünüm alır.
- Safra yolu tıkanıklıklarında karaciğer çoğunlukla yeşildir ve kesitlerde tıkanıklığın nedenlerine ait ipuçları (safra yollarında taş, darlık, tümör vb.) gözlenebilir.
- Venöz tıkanıklıklarda, tıkanıklığın nedeni (trombüs, tümör vb.) görülebilir. Venlerde organik bir lezyon olmaksızın fonksiyonel nedenlere bağlı (kalp yetmezliği, konstriktif perikardit vb.) venöz akım tıkanıklıklarında da organ sert olmanın yanı sıra konjesyon nedeniyle büyük ve koyu renklidir ancak ileri evrede küçülür (9).

Mikronodüler sirozda nodüller 3 mm'den küçük olmakla birlikte, normal bir asinüsün yaklaşık 1 mm çapında olduğu düşünüldüğünde, bu boyuttaki nodülün birkaç asinüsü içine aldığı anlaşılır. Bunun yanında çoğu zaman asinüsler de septumlar ile bölünerek daha

küçük nodüllere (mikro-mikronodül) ayrılmışlardır. Bu çok küçük nodüllü yapı, en sık olarak alkole bağlı sirozda bulunmakla birlikte hemokromatozide, bazı ilaç ve toksinlere veya çocukluk çağının kalımsal metabolik hastalıklarına bağlı sirozlarda da gözlenir. Bu durumda fibrovasküler septum en küçük boyutlu portal alanı, asiner zon 1–2-3'ü kat ederek, terminal hepatik venülle (santral ven) birleştirmektedir.

Yeni gelişen damarları taşıyan fibrovasküler septumlar (üç boyutlu düşünüldüğünde fibrovasküler membran) portal alan ile hepatik venleri birleştirdiğinde kan akımı sinüoitlere girmeden venöz sisteme geçer. Akım normal kanallar yerine bu damarlı septumlardan parankime girip çıktığında ise daha ileri dolaşım bozuklukları ortaya çıkar (9).

Alkolik sirozda fibrozis en yoğun olarak terminal hepatik venül çevresinde saptanır. Buradan parankim hücre gruplarını kuşatarak sinüoit duvarları boyunca portal alanlara doğru uzanır. Yaygın ve belirgin bir perisinüzoidal fibrozis sadece alkol kullanımına bağlı değildir. Bununla birlikte varlığı kuvvetle alkole bağlı patolojiyi düşündürür. A hipervitaminozu, şiddetli kronik pasif venöz konjesyon, çocukluk çağı metabolik hastalıkları ve kronik myelofibrozis diğer nedenler olarak sayılabilir. Bu fibrotik odaklar giderek yaygınlaşır ve siroza ilerler.

Küçük nodüller, rejenerasyon sonucu büyür, yuvarlak ve çevreye baskı nedeniyle psödokapsüllü görünüm alır. Bu rejenerasyon nodülleri bir asinüsten daha büyük olabilir; fakat 3 mm'den küçüktür ve normal asiner alt yapıya sahip değildir. Büyümeleri devam ederse 3 mm'yi aşar ve makronodüler siroza ilerler.

Makronodüler sirozda karaciğerin dış görünümü ve boyutları çok daha değişkendir. Karaciğer başlangıçta büyümüş olabilirse de, klinikte yetmezlik bulguları gösteren hastalarda genellikle küçüktür (1000 gr.dan az). Karaciğer parankimi değişik genişlikte fibröz bantlarla ayrılmış büyük ve yüzeyden kabaran nodüller oluşturmuştur. Hastalık ilerledikçe başlangıçta nispeten ince olan fibröz bantlar daha geniş ve belirgin hale gelerek yüzeyde daha derin çöküntüler oluştururlar. Bu tip siroz bütün kronik karaciğer hastalıklarının en son evresini temsil eder ve bu nedenle daha çok otopsilerde görülür. Bu evrede artık makroskopiden etiyojolojiyi tahmin etmek pek mümkün değildir (9).

Kronik alkol kullanımına bağlı sirozlarda alkolün bırakılmasıyla, hemakromatozda tedavi ile başlangıçta mikronodüler olan siroz makronodüler siroza dönüşebilir. Başlangıçtan itibaren makronodüler siroz yapan hastalıklar ise kronik viral ve otoimmün hepatitlerdir (9).

Makrorejeneratif nodül bazen sirotik karaciğerde gözlenen, boyutları 0,5 cm'den 10 cm'e kadar değişebilen dev rejenerasyon nodüllerine verilen isimdir. Hepatosellüler karsinom ile karışabildikleri için ayırıcı tanı önemlidir. Genellikle diğer nodüllere benzer olan renkleri ve yapıları ile kesit yüzeyinden fazla taşmamaları hepatosellüler karsinomdan ayırımında yardımcı olur.

Makronodüler sirozda histolojik olarak, inkomplet septal ve multiasiner olmak üzere 2 alt tip ayırt edilebilir:

İnkomplet septal siroz makronodüler sirozun özel bir formudur. Tanı için mikroskopik inceleme gerekir. Bu formda; portal alandan parankim içine uzanan fakat genellikle diğer bir portal alana veya hepatik venülle birleşmeyen, çok ince fibrovasküler septumlar ile ayrılmış, sınırları iyi seğilemeyen, büyük, kabarık nodüller vardır. Perisinüzoidal kollajende belirgin bir artış yoktur; hücre hasarı ve iltihabi reaksiyon çok hafif derecededir. Kordonların düzeni de yer yer bozulmuştur; bu fibrovasküler septumun çeşitli yerlerinden sinüzoitlere kan girişinin bir göstergesi olabilir. Bu tip sirozda karaciğer fonksiyonları genellikle iyidir; temel sorun portal hipertansiyondur. Portal hipertansiyon kontrol edilebilirse prognoz çok iyidir.

Multiasiner makronodüler sirozda her bir nodül içinde birçok asinüs bulunmaktadır; gelişimin erken dönemlerinde nodül içinde portal alanlar ve asinüsler gözlenebilir. Önceden var olan portal alanlar ile yeni gelişen fibrovasküler septumların ayırt edilmesinde elastik lif boyaları yardımcı olur. Nodülde hücre kordonları genellikle tek sıralı olmakla birlikte asinüsün normal ışınsal dizilimini göstermezler. Bu düzensizlik muhtemelen septumdan parankime doğru anormal kan akımı girişlerini yansıtmaktadır.

Rejeneratif aktivite, nodülde çift sıralı kordonlar ve hücre çekirdeklerinin pleomorfizmi ile kendini belli eder ve belirginleştiğinde histolojik yapı daha da bozulur. Bazen nodülün bir bölümünde gelişme daha fazla olunca diğer bölümlere baskı yapabilir ve nodül içinde nodül görünümü oluşabilir. (9).

2.2. Portal Hipertansiyon

Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında karaciğer sirozuna bağlı özofagus varis kanamalarının portal kan akımındaki tıkanmaya bağlı olduğu anlaşılmıştır. Portal hipertansiyon terimini ilk kez Gilbert ve Carnot 1902 yılında kullanmıştır (10).

Portal hipertansiyon komplikasyonlarının varlığı, siroz tanısında kullanılan temel klinik bulgulardandır (11–14). Sirozda tedavi esas olarak portal hipertansiyon komplikasyonlarına yöneliktir. Özofagus varisleri ve bu varislerin kanaması, siroz hastalarının önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Çeşitli çalışmalarda bu mortalite oranının %17-57'lere ulaşabileceği bildirilmiştir (12–22).

Siroz tanısı konulduğu zaman; kompanse hastalığı olanların yaklaşık % 40'ında, dekompanse hastalığı olanların da yaklaşık % 60'ında özofagus varisleri vardır (23–25). Başlangıçta belirlenebilen özofagus varisi olmayan sirozlularda, yaklaşık olarak yılda % 5 oranında varis gelişimi gözlenir (26,27). Ayrıca yıllar içinde varis boyutlarında da artış gözlenir (24). Yapılan hesaplamalara göre, küçük özofagus varisi olanların yaklaşık %12'sinde, bir yıl içinde büyük varise ilerleme görülür (26).

Daha önce varis kanaması öyküsü olmayan, rasgele seçilen sirozlularda yapılan bir çalışmada, öngörülen ilk varis kanaması insidansı her yıl için yaklaşık %4 olarak bulunmuştur (20,28). Daha yüksek duvar basıncı sonucu, özofagus varislerinin büyüklüğünün artması ile varis kanaması riski arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (29,30).

Tüm bu bulgular, sirozlu hastalarda portal hipertansiyonun önemli bir komplikasyonu olan özofagus varisi varlığının taranması ve tespit edilenlerde de kanama profilaksisi ve tedavisi amaçlı yaklaşımları gerekli kılmıştır. Beta bloker tedavisinin yüz güldürücü sonuçları bu gerekliliği daha da güçlendirmiştir (28,31).

2.2.1. Fizyopatoloji

Portal hipertansiyonun manometrik tanımı portal ven basıncına veya portal ven ile vena kava inferior arasındaki basınç farkına dayanmaktadır. Bir vasküler sistemdeki basınç farkı değeri (δP), Ohm kuralına göre:

$$“\delta P = Q (\text{Akım}) \times R (\text{Direnç})” \text{ formülü ile ifade edilir.}$$

Bu nedenle portal basınç farkı değerini belirleyen unsurlar portal venöz akım (Q) ile portal venöz sistem direncidir (R). Direnç ise Poiseuille kuralına göre vasküler sistemin uzunluğu (l), yarıçapı (r) ve kanın viskozite katsayısına (η) bağlı olup;

$$“R = 8\eta l / \pi r^4” \text{ formülü ile belirlenir.}$$

Bu genel tanımlamalardan anlaşılabilceği gibi portal hipertansiyon, vasküler direnç artışı, portal venöz akım artışı veya her ikisinin birleşimi şeklinde gelişebilir (32–34).

Normal koşullarda vena portanın vasküler direnç üzerindeki katkısı oldukça az olup fizyolojik direnç daha çok hepatik mikrosirkülasyon düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Portal hipertansiyonda gelişen kollateraller; akıma oranla küçük çaplı olmaları, uzun ve kıvrımlı yapıları nedeni ile kollateral portal vasküler direnci artırıcı bir faktör olarak önem kazanır. Bunun dışında, prehepatik (portal ven trombüsü, splenik ven trombüsü) veya posthepatik alanda (hepatik venlerin trombüsü, vena kava inferiorunda trombüs veya bası) belirgin bir portal vasküler direnç artışı oluşabilir (32,34).

İntrahepatik vasküler direncin oluşumunda lobül yapısındaki bozulmanın yanı sıra, terminal portal ven dalları, sinüoitler ve hepatik venüller düzeyinde, rejenerasyon nodülleri, artan bağ dokusu ve iltihabi infiltrasyondan kaynaklanan bazı yapısal değişiklikler de rol oynamaktadır. Bu yapısal değişiklikler:

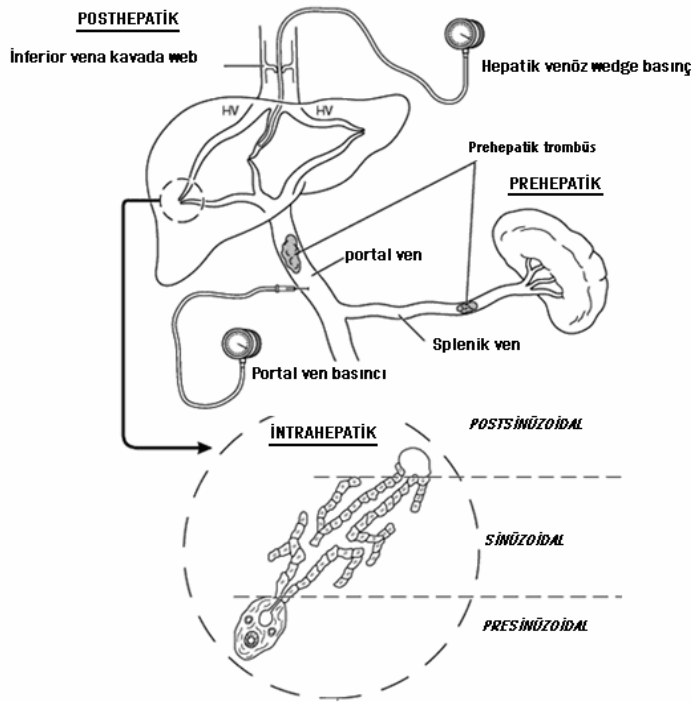
- Presinüzoidal alanda portal traktüsteki bağ dokusu artışı, iltihabi infiltrasyon veya granülomatöz lezyonlar şeklindedir.
- Sinüoit düzeyinde; Disse mesafesinde kollajen birikimi, sinüoit porlarının daralması veya kapanması (sinüoitlerin kapillerizasyonu) ve hepatosit volümünde artış olurken
- Post sinüzoidal alanda ise terminal hepatik venül çevresinde bağ dokusu artışı görülür.

Sarkoidoz ve schistosomiasis gibi hastalıklarda daha çok presinüzoidal tutulum, venooklüziv hastalıklarda ise postsinüzoidal direnç artışı söz konusudur.

Portal venöz sisteme giren kan akımı; dalağın portal hipertansiyon dışı bir nedenle büyümesi ve splenik veya mezenterik arterio venöz fistül gibi durumlarda belirgin bir şekilde artmış olabilir. Ancak portal hipertansiyonun patogenezindeki portal venöz akım artışı bu durumlarla sınırlı değildir. Sebebi ne olursa olsun, şiddetli portal hipertansiyon bulguları taşıyan hastalarda portal venöz akımın artmış olduğu saptanabilir. Hiperdinamik sirkülasyon olarak tanımlanan bu durum, dolaşımdaki endojen vazodilatatörler ile vazokonstriktörler arasındaki dengenin vazodilatatör faktörler lehine değişmiş olması ve endojen vazokonstriktörlere karşı duyarlılığın azalmış olmasından kaynaklanır. Bu vazoaaktif maddelerin bir kısmının etki mekanizması ve portal hipertansiyondaki hemodinamik değişikliklere katkısı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Vazodilatasyona neden olan maddeler arasında; NO (nitrik oksit) ve glukagonun en önemli role sahip olduğu ileri sürülmüştür (32–37).

2.2.2. Sınıflandırılma

Portal hipertansiyonun sınıflandırılması (Tablo 2.2), portal hipertansiyona neden olan vasküler direncin lokalizasyonu (Şekil 2.2) dikkate alınarak yapılmaktadır (32–38)



Şekil 2.2. Portal hipertansiyonda etiyolojik lokalizasyonlar

Tablo 2.2. Portal hipertansiyonda direnç lokalizasyonuna göre sınıflandırma

1. Prehepatik portal hipertansiyon
Portal venöz akımın artışı (intrahepatik, intrasplenik, splanknik fistül)
Portal ven trombüsü/kavernöz transformasyonu
Splenik ven trombüsü
2. İntrahepatik portal hipertansiyon
Presinüzoidal
Sarkoidoz
Schistosomiasis
Myeloproliferatif hastalıklar
Konjenital hepatik fibröz
İdiyopatik portal hipertansiyon (Hepatoportal skleroz)
Kronik arsenik hepatotoksisitesi
Kronik azotiopürin hepatotoksisitesi
Kronik vinil klorid hepatotoksisitesi
Erken primer biliyer siroz
Erken primer sklerozan kolanjit
Sinüzoidal/karışık
Kronik hepatite bağlı karaciğer sirozu
Alkolik siroz
Kriptojenik siroz
Metotreksat
Hipervitaminoz A
Nodüler rejeneratif hiperplazi
Postsinüzoidal
Venookluzif hastalık
3. Posthepatik portal hipertansiyon
Inferior vena kavada darlık-web veya bası
Hepatik ven trombozu
Vena kava inferior trombozu
Restriktif kardiyomyopati, ciddi sağ kalp yetmezliği

2.2.3. Tanı

Portal hipertansiyonda tanı; klinik bulgular, laboratuvar incelemeleri, radyolojik bulgular, endoskopik incelemeler ve gereğinde histopatolojik bulguları kapsayan bir inceleme sürecine dayanmaktadır. Bunların dışında portal basıncın ölçümü ile de tanısı konulabilir. Ölçüm işlemi ya cerrahi sırasında direkt ölçüm şeklinde ya da hepatik ven kataterizasyonu ile indirekt invaziv yöntemle yapılabilir. Hepatik ven yolu ile sinüzoidogram elde edilecek şekilde maksimal ilerletilen ve kontrast reflüsüne izin vermeyecek şekilde oklude edilen özel bir balon katater sayesinde sinüzoidal ya da wedge (tıkalı) hepatik venöz basınç ölçülür (WHVP). Daha sonra katater hepatik venin serbest lümenine geri çekilerek serbest hepatik venöz basınç (FHVP) ölçülür. Bu iki değer arasındaki fark hepatik basınç farkını verir (HVPG) (33, 38). Günlük klinik uygulamalarda portal hipertansiyon tanısı için manometrik ölçümlere nadiren ihtiyaç duyulabilir. Esasen bu değerlendirmeler daha çok araştırmalar veya tedaviye yönelik özel girişimlerin bir gereği olarak uygulanmaktadır (34).

Hastalarda portal hipertansiyona ilişkin bulgular altta yatan karaciğer hastalığının bulguları ile birlikte bulunur. Portal hipertansiyonlu bir hastada dikkati çeken klinik bulgular splenomegali, kollateral dolaşım, assit olarak sıralanabilir. Bu bulguların dışında karaciğer hastalığını yansıtan diğer bulgulara rastlanması da olasıdır.

Muayene bulguları portal hipertansiyonun tipi hakkında fazla bir bilgi vermez. Splenomegali, her üç tip portal hipertansiyonda da görülebilir ve dalak büyüklüğü ile portal basınç arasında bir ilişki yoktur. Ağrılı ve hassas bir hepatomegali, öncelikle posthepatik portal hipertansiyonu düşündürür. Assitin varlığı hepatik veya posthepatik tipteki bir portal hipertansiyonu akla getirmelidir, presinüzoidal portal hipertansiyon assite neden olmaz.

Portal hipertansiyonlu hastaların laboratuvar bulgularında tıpkı klinik bulgularda olduğu gibi altta yatan karaciğer hastalığına ilişkin laboratuvar bulguları da saptanmaktadır. Bu bulgular doğrudan portal hipertansiyonun varlığı veya şiddeti ile ilişkili olmayabilir (34).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'nun 10 Ağustos 2006 tarihli ve KA 06/201 numaralı onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta seçimi

Temmuz 1999 ile Haziran 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde takip edilerek kronik karaciğer hastalığı, karaciğerde kütle ya da karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olması nedenleri ile karaciğer biyopsisi yapılan ve histopatolojik inceleme sonucunda siroz tanısı alan 194 hasta belirlendi. Bu hastalardan inceleme için gerekli histopatolojik parametreleri sağlayacak nitelikte ve yeterlilikte karaciğer biyopsi materyali olan 102 olgu çalışmaya alındı.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Merkezimizde, her hangi bir endikasyonla yapılan tüm karaciğer iğne biyopsileri %10' luk formaldehit solüsyonunda fikse edilerek; hematoksilin-eozin, retikülin, Masson trikrom, PAS ve demir boyası ile boyanmaktadır. Tüm preparatlar hepatopatoloji konusunda deneyimli, hastaların klinik bilgilerinden habersiz tek bir patolog tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede en az 10 mm uzunluğundaki biyopsi örnekleri alınmıştır.

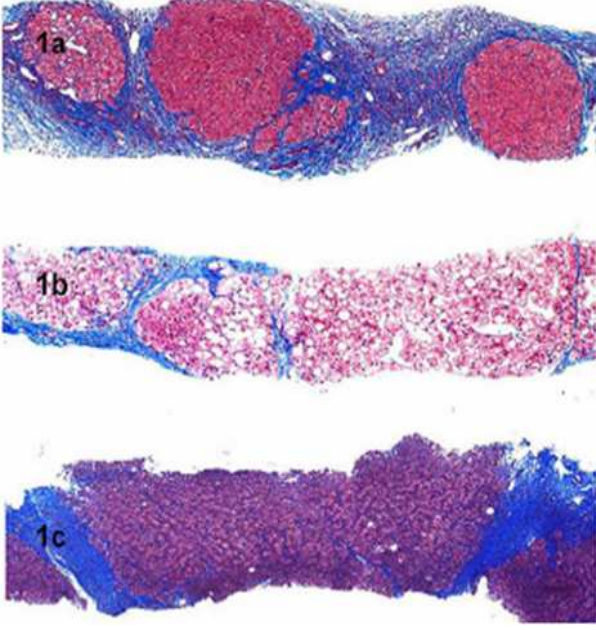
Karaciğer fibrozisi; Scheuer klasifikasyonunun bir modifikasyonu olan Batts ve Ludwig klasifikasyonuna göre derecelendirilmiştir. Buna göre; Stage 0 fibrozis yok, stage 1 portal fibrozis, stage 2 periportal fibrozis, stage 3 köprüleşme fibrozisi ve stage 4 siroz olarak değerlendirilmiştir (39). Çalışmaya sadece stage 4 yani siroz olan olgular alınmıştır.

Biyopsi örneklerinde değerlendirilen histolojik parametreler ve skorlar Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Nodülerite değerlendirilmesinde makronodüllerin yanında en az bir küçük nodül var ise "karışık nodül" tanımlaması kullanılmıştır (Şekil 3.1). Sinüzoidal fibrozis heterojen olduğunda en ağır patern esas alınarak skorlanma yapılmıştır. Septal kalınlaşma için her bir preparattaki baskın kalınlaşma skorlanmıştır (Şekil 3.2).

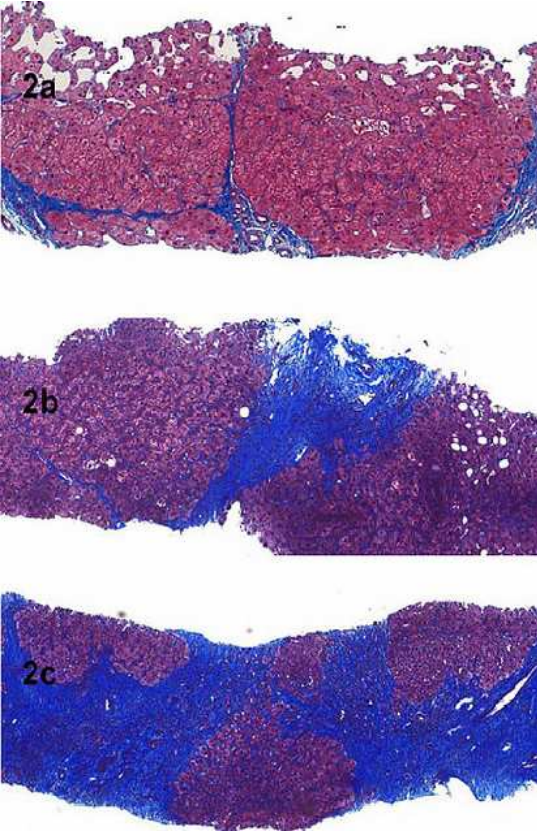
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan histolojik parametreler ve derecelendirmeleri

Histolojik Parametre	Değer	Skorlama
Fibrozis		
Sinüzoidal	0-3	0,1 (hafif), 2 (orta), 3 (ciddi)
Septal kalınlık	0-3	0,1 (ince), 2 (orta), 3 (kalın)
Nodülarite		
Küçük nodüller		Nodül boyutu biyopsi parçası ile orantılı
Karışık nodüller		Hem küçük hem de büyük nodüllerin varlığı
Büyük nodüller		Nodül boyutu biyopsi genişliğinden büyük
Portal alan kaybı	0-4	0,1 (% 1-25), 2 (% 26-50), 3 (% 51-75), 4 (% 76-100)
Santral ven kaybı	0-4	0,1 (% 1-25), 2 (% 26-50), 3 (% 51-75), 4 (% 76-100)
İnflamasyon		
Lobular	0-3	0,1 (hafif), 2 (orta), 3 (ciddi)
İnterfaz	0-3	0,1 (hafif), 2 (orta), 3 (ciddi)
Steatoz	0-4	0,1 (% 1-25), 2 (% 26-50), 3 (% 51-75), 4 (% 76-100)

‘Portal alan ve portal venlerin kaybı’ değerlendirmesi; iğne biyopsisi örneklerinde her santimetrede 4-6 portal alan ve bir santral ven olacağı ön kabulüne göre yapılmıştır. Buna göre belirgin portal alan izlenemeyen örnekler en yüksek skor olan “4” ile ve santimetrede 4 portal alan izlenen örnekler “0” ile skorlanmıştır. Benzer şekilde normal karaciğer biyopsisinde lobül başına bir santral ven olması ve buna kıyasla her bir sirotik karaciğer nodülünde de bir santral ven olması beklentisi doğrultusunda; santral ven kaybı da, subjektif olarak “0” ile “4” arasında skorlanmıştır. Tüm sirotik nodüllerde tanınabilir santral venlerin kaybı durumu “4”; her bir sirotik nodülde santral venlerin seçilmesi durumunda “0” olarak skorlanmıştır. Bu skorlama Nagula ve arkadaşlarınınca yapılan çalışmadan uyarlanmıştır (4).



Şekil 3.1 Sirotik nodül boyutlarının histopatolojik değerlendirmesi: (1a) küçük, (1b) karışık, (1c) büyük



Şekil 3.2 Sirotik septal kalınlıklarının histopatolojik değerlendirmesi: (2a) ince, (2b) orta, (2c) kalın

Histopatolojik inceleme sırasında kullanılan skorlama (Bkz Tablo 3.1) ile yapılan gruplamalardan bazıları; klinik değerlerini etkilemeden, istatistiki analiz anlamlılığını arttırmak amacı ile yeniden gruplandırılmıştır: Fibrozis (sinüzoidal ve septal) ve nodülarite değerlendirilmesinde histopatolojik ve istatistiki analizde aynı gruplama kullanılmıştır. Skorlama düzeninde yapılan değişiklikler Tablo 3.2’de özetlenmiştir

Tablo 3.2. Histopatolojik skorlamada yapılan istatistiki düzenlemeler

Histolojik parametre	Değer	Histopatolojik Skorlama	Değer	İstatistiki Skorlama
Portal alan kaybı	0-4	0,1 (%1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (%76-100)	1-2	1 (yok-%50)(0-1-2) 2 (%51-100)(3-4)
Santral ven kaybı	0-4	0,1 (%1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (%76-100)	1-2	1 (yok-%75)(0-1-2-3) 2 (%76-100)(4)
İnflamasyon				
Lobular	0-3	0,1 (hafif), 2 (orta), 3 (ciddi)	1-2	1 (yok, hafif)(0-1) 2 (orta-ciddi)(2-3)
İnterfaz	0-3	0,1 (hafif), 2 (orta), 3 (ciddi)	1-2	1 (yok)(0) 2 (hafif-orta-ciddi)(1-2-3)
Steatoz	0-4	0,1 (%1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (%76-100)	1-2	1 (yok-%25)(0-1) 2 (%26-100)(2-3-4)

3.3. Ultrasonografik ve Endoskopik Değerlendirme

Çalışmada hastaların dalak boyutu ölçümü; General Electric LOGIQ CX 200 marka ultrasonografi cihazı ile bu konuda uzman iki gastroenterolog tarafından yapılmıştır. Literatüre uygun olarak, dalak uzun aksı 120 mm’den uzun olan ölçümler “splenomegali” şeklinde rapor edilmiştir (40).

Portal hipertansiyon varlığının klinik bir bulgusu olan özofagus varisi varlığını saptamak amacı ile de Pentax EPM-3500 ve Olympus CV-70 marka video endoskoplar kullanılmış ve işlem, konusunda uzman iki gastroenterolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Özofagus varisleri şekil ve büyüklüğüne göre derecelendirildi (Tablo 3.3)

Tablo 3.3 Özofagus varislerinin derecelendirilmesi

F 0	Varis yok
F I	Küçük ve düz özofagus varisi
F II	Hafif genişlemiş-kıvrıntılı ve özofagus lümeninin 1/3'ünden daha azını dolduran özofagus varisi
FIII	Büyük, kıvrıntılı ve lümenin 1/3'ünden daha fazlasını dolduran özofagus varisi

3.4. İstatistiki Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme sonuçları ve dosya taraması ile elde edilen demografik, laboratuvar ve klinik bilgilerden oluşan veriler, SPSS for Windows sürüm 14.0 (SPSS Inc. Chicago Il. USA) bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi. Portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar bulguları olan; özofagus varisi, splenomegali varlığı, trombosit sayısı gibi verilerle histopatolojik bulgular ve demografik veriler arasında nonparametrik istatistiki inceleme yapıldı. Dağılımın heterojen olması nedeni ile karşılaştırmalarda medyan değerler esas alınarak nonparametrik Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve Ki-kare testleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 102 hastanın dosya taramaları yapıldı. Tablo 4.1’de belirtilen parametreleri tam olarak içeren dosya bilgisine sahip; karaciğer biyopsi tarihine yakın zamanda yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi, batın ultrasonografisi raporları ve rutin laboratuvar sonuçları ile klinik gözlem notları tam olan 55 hasta dosyası değerlendirmeye alındı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastalarda aranan portal hipertansiyon ve siroza ait klinik ve laboratuvar parametreleri

Özofagus varisi varlığı	Splenomegali var/yok olması
Trombosit sayısı	Albümin düzeyi
Protombin zamanı	Total bilirubin düzeyi
AST/ALT oranı	Assit durumu
Ensefalopati durumu	Child-Pugh Puanı/skoru

Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi sonucunda nonhomojen dağılım olması ve hasta sayısının arttırılabilmesi amaçları ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi’nde karaciğer transplantasyonu yapılan ve yukarıda sayılan şartları taşıyan 12 hasta daha çalışmaya dahil edildi. Böylece karaciğer sirozu tanısı konulan toplam 67 hasta çalışmaya alınmış oldu. Hastaların siroz morfolojisine göre dağılımları Tablo 4.2.’de, genel demografik, etiyolojik ve Child-Pugh sınıfı özellikleri de Tablo 4.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların nodül morfolojisine göre dağılımı

Siroz Morfolojisi	Adet	Yüzde
Mikronodüler	12	17,9
Karışık nodüler	27	40,3
Makronodüler	28	41,8
Toplam	67	100,0

Tablo 4.3. Hastaların genel demografik, etiyolojik ve Child-Pugh sınıfı özellikleri

	Adet	Yüzde		Adet	Yüzde
CİNSİYET (yaş ortalaması±SD)			ETİYOLOJİ		
Erkek (51,2 ± 19,5)	42	62,7	HCV	29	43,3
Kadın (52,3 ± 18,6)	25	37,3	HBV	17	25,4
Tüm hastalar (51,6 ± 19,0)	67	100,0	HBV+ HCV	2	3,0
			PBS	1	1,5
CHILD-PUGH SINIFI			NASH	2	3,0
A	50	74,6	Otoimmün Hepatit	1	1,5
B	8	11,9	Wilson Hastalığı	3	4,5
C	9	13,4	Alkol	2	3,0
Tüm hastalar	67	100,0	Diğer/Kriptojenik	10	14,9

Çalışmamıza alınan hastalar ağırlıklı olarak Child-Pugh A sirozlu hastalardan oluşuyordu (Tablo 4.3). Çünkü olgularımızın çoğu, belirgin siroz kliniği olmayan ve genellikle kronik viral hepatit nedeni ile tedavi planlanması öncesi, değerlendirme amacı ile biyopsi yapılan hastalardan oluşuyordu.

Yaş-cinsiyet gibi demografik parametreler ve portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar bulguları (trombosit sayısı, Child-Pugh puanı ve AST/ALT oranı ile özofagus varisi, büyük özofagus varisi ve splenomegali varlığı gibi) ile hastaların karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişki “tek değişkenli” analizle incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.4):

- Yaş ($p<0.001$), trombosit sayısı ($p=0.04$), Child-Pugh puanı ($p=0.001$); özofagus varisi ($p=0.001$), büyük özofagus varisi ($p=0.03$) ve splenomegali varlığı ($p=0.02$) ile *nodül morfolojisi* arasında anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

- Child-Pugh puanının yüksekliği ($p= 0.047$) ile *septal fibrozis kalınlığı* arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.
- *Santral ven kaybı* ile özofagus varisi varlığı ($p= 0.03$) ve cinsiyet ($p=0.02$) arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.
- *Lobüler inflamasyon* ile yaş ($p=0.04$) arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.
- *Hepatosteatoz* ile Child-Pugh puanı ($p=0.005$) arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur.

Bu anlamlı ilişkilere karşın diğer histolojik parametreler olan; *sinüzoidal fibrozis*, *portal alan kaybı* ve *interfaz inflamasyon* (interfaz hepatit) ile portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar parametreleri ve yaş-cinsiyet gibi demografik parametreler arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tablo 4.4. Portal hipertansiyon parametreleri ve demografik parametreler ile histolojik parametrelerin ilişkisi

	AST/ALT Oranı >1 Olgu sayısı/ Grup toplamı	Trombosit Sayısı MedyanX10 ³ /ml (Dağılım aralığı)	Child-Pugh Puanı Medyan değer (Dağılım aralığı)	ÖzofagusVarisi Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Büyük Özofagus Varisi Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Splenomegali Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Yaş Medyan değer (Dağılım aralığı)	Cinsiyet (E/K)
NODÜL MORFOLOJİSİ								
Mikronodül (n=12)	9/12	95.5 (27-443)	9.5 (5-12)	9/11	4/11	9/12	27.5 (1-55)	9/3
Karışık nodül (n=27)	15/27	139 (55-408)	6 (5-13)	11/27	4/27	17/27	54 (16-79)	16/11
Makronodül (n=28)	14/28	150 (52-364)	5.5 (5-11)	5/28	1/28	9/28	57.5 (42-81)	17/11
p	0.34	0.04*	0.001*	0.001*	0.03*	0.02*	<0.001*	0.61
SEPTAL FİBROZİS KALINLIĞI								
İnce (n=9)	5/9	146 (83-298)	5 (5-8)	2/9	0/9	5/9	66 (51-81)	7/2
Orta (n=31)	20/31	139 (27-408)	6 (5-13)	12/31	6/31	16/31	52 (1-79)	15/16
Kalın (n=27)	13/27	138 (53-433)	6 (5-12)	11/26	3/26	14/27	53 (1-73)	20/7
p	0.45	0.92	0.047*	0.56	0.30	0.97	0.09	0.08
SANTRAL VEN KAYBI								
Hafif-orta (n=21)	11/21	140 (97-364)	6 (5-13)	4/21	2/21	11/21	55 (4-81)	9/12
Ciddi (n=46)	27/46	135.5 (27-433)	6 (5-12)	21/45	7/45	24/46	52.5 (1-78)	33/13
p	0.63	0.93	0.78	0.03*	0.50	0.99	0.38	0.02*

Tablo 4.4. (devam) Portal hipertansiyon parametreleri ve demografik parametreler ile histolojik parametrelerin ilişkisi

	AST/ALT Oranı >1 Olgu sayısı/ Grup toplamı	Trombosit Sayısı MedyanX10 ³ /ml (Dağılım aralığı)	Child-Pugh Puanı Medyan değer (Dağılım aralığı)	ÖzofagusVarisi Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Büyük Özofagus Varisi Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Splenomegali Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Yaş Medyan değer (Dağılım aralığı)	Cinsiyet (E/K)
LOBÜLER İNFLAMASYON								
Hafif (n=35)	22/35	129 (52-433)	6 (5-13)	13/34	6/34	20/35	51 (1-72)	24/11
Ciddi (n=32)	16/32	145.5 (27-408)	5.5 (5-12)	12/32	3/32	15/32	55.5 (4-81)	18/14
p	0.29	0.14	0.19	0.95	0.33	0.40	0.04*	0.29
STEATOZ MORFOLOJİSİ								
Hafif (n=46)	29/46	131 (27-433)	7 (5-13)	18/45	8/45	23/46	52.5 (1-81)	29/17
Belirgin (n=21)	9/21	144 (52-240)	5 (5-12)	7/21	1/21	12/21	55 (16-72)	13/18
p	0.12	0.70	0.005*	0.60	0.15	0.59	0.59	0.92
SİNÜZOİDAL FİBROZİS								
Yok (n=10)	6/10	143 (112-305)	5.5 (5-10)	4/10	1/10	5/10	49 (1-81)	6/4
Hafif (n=35)	18/35	131 (27-433)	6 (5-12)	16/35	7/35	18/35	53 (1-79)	26/9
Orta (n=22)	14/22	145 (53-408)	6 (5-13)	5/21	1/21	12/22	54.5 (15-78)	10/12
p	0.65	0.32	0.65	0.26	0.26	0.96	<0.5	0.09

Tablo 4.4. (devam) Portal hipertansiyon parametreleri ve demografik parametreler ile histolojik parametrelerin ilişkisi

	AST/ALT Oranı >1 Olgu sayısı/ Grup toplamı	Trombosit Sayısı MedyanX10 ³ /ml (Dağılım aralığı)	Child-Pugh Puanı Medyan değer (Dağılım aralığı)	ÖzofagusVarisi Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Büyük Özofagus Varisi Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Splenomegali Varlığı Olgu sayısı/ grup toplamı	Yaş Medyan değer (Dağılım aralığı)	Cinsiyet (E/K)
PORTAL ALAN KAYBI								
Hafif-orta (n=17)	11/17	145 (59–298)	6 (5–13)	5/17	2/17	9/17	51 (3–81)	10/7
Ciddi (n=50)	27/50	135 (27–433)	6 (5–12)	20/49	7/49	26/50	54.5 (1–79)	32/18
p	0.44	0.83	0.72	0.40	0.80	0.95	0.29	0.70
İNERFAZ İNFLAMASYON (hepatit)								
Hafif (n=9)	7/9	129 (59–270)	6 (5–11)	3/9	0/9	5/9	49 (1–70)	4/5
Belirgin (n=58)	31/58	139.5 (27–433)	6 (5–13)	2/57	9/57	30/58	54 (1–81)	38/20
p	0.17	0.88	0.86	0.76	0.20	0.83	0.29	0.22

Tablo 4.5’de büyük özofagus varisi varlığının (FII ya da FIII), Tablo 4.6’da da özofagus varisi varlığının; portal hipertansiyonun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile demografik veriler arasındaki ilişkisi incelenmiştir: Splenomegali (p=0.002), trombositopeni (p=0.004) varlığı ve Child-Pugh puanı yüksekliği (p<0.001) ile büyük özofagus varisi varlığı arasında pozitif ve istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.5 Büyük özofagus varisi varlığının (FII ya da FIII); demografik veriler ve portal hipertansiyonun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi

		Büyük Özofagus Varisi		Toplam	p
		Yok	Var		
Cinsiyet	Erkek	34	7	41	0.3
	Kadın	23	2	25	
	Toplam	57	9	66	
Yaş medyan (dağılım aralığı)		54 (1–81)	42.3 (3–72)		0.13
Splenomegali	Yok	32	0	32	0.002*
	Var	25	9	34	
	Toplam	57	9	66	
AST/ALT oranı	<1	26	3	29	0.5
	>1	31	6	37	
	Toplam	57	9	66	
Trombosit Sayısı MedyanX10 ³ /ml (Dağılım aralığı)		146 (52–433)	80 (27–140)		0.004*
Child-Pugh puanı medyan (dağılım aralığı)		6 (5–13)	9.2 (7–12)		<0.001*

Aynı analiz özofagus varisi varlığı için yapıldığında (Tablo 4.6); trombositopeni (p=0.4) ve Child-Pugh puanı yüksekliği (<0.001) arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 4.6 Özofagus varis varlığının; demografik veriler ve portal hipertansiyonun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisi

		Özofagus Varisi		Toplam	p
		Yok	Yok		
Cinsiyet	Erkek	23	18	41	0.196
	Kadın	18	7	25	
	Toplam	41	25	66	
Yaş medyan (dağılım aralığı)		55 (36–81)	50 (1–78)		0.231
Splenomegali	Yok	23	9	32	0.113
	Var	18	16	34	
	Toplam	41	25	66	
AST/ALT oranı	<1	21	8	29	0.127
	>1	20	17	37	
	Toplam	41	25	66	
Trombosit Sayısı MedyanX10 ³ /ml (Dağılım aralığı)		154 (59–364)	120 (27–433)		0.038*
Child-Pugh puanı medyan (dağılım aralığı)		5 (5–13)	7 (5–12)		<0.001*

Yukarıda sayılan tek değişkenli analizlerden sonra; istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunan parametreler, özofagus varisi ve büyük özofagus varisi varlığına göre çok değişkenli lojistik regresyon analizine tabi tutulduğunda elde edilen sonuçlar Tablo 4.7 ve 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7 Tek değişkenli analizde büyük özofagus varisi varlığı ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi

	p	OR	Güvenlik aralığı (C.I. % 95,0)
Trombositopeni	0,232	0,984	0,959–1,010
Child-Pugh Puanı	0,094	1,526	0,931–2,500
Nodülarite	0,998	0,998	0,210–4,733
Splenomegali	0,998		0,000-.

Tablo 4.8 Tek değişkenli analizde özofagus varisi varlığı ile ilişkili parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi

	p	OR	Güvenlik aralığı (C.I. % 95,0)
Trombositopeni	0,900	0,999	0,991–1,008
Child-Pugh Puanı	0,040	1,470	1,018–2,121
Nodülerite	0,021	0,318	0,120–0,842
Santral ven kaybı	0,034	5,231	1,132–24,176
Hepatosteatoz	0,776	1,107	0,551–2,222

5. TARTIŞMA

Portal hipertansiyon varlığı, özofagus varisleri gelişimi ve varis kanaması gibi klinik durumların, sirozlu hastaların morbidite ve mortalitesi açısından çok önemli olduğu ve beta bloker tedavisi ya da endoskopik tedavilerin bu konudaki etkinliği, günümüzde oldukça netlik kazanmıştır (22,28). Portal hipertansiyon ve tedavisi konulu III. Baveno Konsensus Konferansı'nda; tüm sirotik hastaların, prediktör faktörlerden bağımsız olarak, özofagus varisi varlığı yönünden taranması önerilmiştir. Endoskopik olarak varis varlığı gösterilemeyen hastalarda 2–3 yılda bir; varis tespit edilenlerde ise 1–2 yıl ara ile endoskopik tarama yapılması önerilmektedir (31, 41).

Buna rağmen, endoskopinin invaziv ve nispeten pahalı bir işlem olması, bazı hastalar tarafından tolere edilememesi ve özellikle küçük varislerin tespitindeki endoskopiste bağlı farklılıklar, varis taramasında alternatif noninvaziv yöntem arayışına yol açmıştır. Bu konuda pek çok klinik ve laboratuvar parametre incelenmiş ve varis varlığını predikte etme güçleri araştırılmıştır. Literatürde özellikle bu sorunu araştıran ondan fazla yayın vardır (12,13,23–25, 31, 42–47).

Gaiani ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada ultrasonografi ile ölçülen dalak boyutu ile histopatolojik siroz tanısı ilişkili bulunmuştur (48). Chalasani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; sirozlu hastalarda, trombositopeni ve splenomegali varlığının özofagus varisi varlığı için bağımsız bir prediktör olduğu belirtilmiştir (42). Madhotra ve arkadaşlarınca yapılan bir başka çalışmada da trombositopeni ve splenomegalinin büyük varis varlığının bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada trombosit sayısı $68\ 000/\text{mm}^3$ cut off değerinin altında olanların %32'sinde splenomegali varlığı gösterilememiştir. Splenomegali sensitivitesi %75, spesifitesi %58; trombositopeni ($<68\ 000/\text{mm}^3$) sensitivitesi %71, spesifitesi %73 olarak bulunmuştur (43). Dolayısıyla belirgin trombositopeni veya belirgin splenomegali olmadan da varis varlığına rastlanabilmektedir.

Sirozlu hastalardaki trombositopeni sadece splenomegali ile açıklanamaz; trombopoietin sentezinde azalma ve immun mekanizmalar diğer olası nedenlerdir. (49).

Trombositopeni ve splenomegalinin, özofagus varislerini predikte etmedeki bu ve benzeri eksikliklerini gidermek amacı ile farklı arayışlara girişilmiştir. Giannini ve arkadaşları,

trombosit sayısı, dalak boyutu ve bu ikisinin oranı ile sirozlu hastalarda özofagus varisi predikasyonu yapmışlar; kompanze ve dekompanze sirozlularda trombosit sayısı/dalak çapı oranının tek bağımsız parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yılda bir ya da iki kere endoskopi ile varis kontrolü yaparak bu oranın etkinliğini prospektif olarak gösterdiklerini bildirmişlerdir. (12, 13).

Portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar bulguları dışında, karaciğer histopatolojik özellikleri, fibrozis derecesi ile özofagus varisi gelişimi arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Ayrıca karaciğer fibrozisinin biyopsi yapılarak histopatolojik olarak incelenmesi yerine; alternatif, noninvaziv bir metot olan FibroTest ile değerlendirilmesi ve varis predikasyonu ile ilişkisi de araştırılmıştır. Thabut ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada; trombosit sayısı, protrombin zamanı, asit varlığı, Child-Pugh sınıfı ve FibroTest ile büyük özofagus varisi arasındaki ilişki incelenmiş ve bunların içinde en yüksek ayırım gücüne sahip parametre olarak FibroTest bulunmuştur. Fakat bu çalışma; FibroTest değerlendirilmesinde hesaba katılan yaş faktörünün varisi olan ve olmayan gruplarda istatistiki olarak farklı olması ve retrospektif yapılan çalışmaya hasta alma kriterleri nedenleri ile eleştirilmiştir (31).

Akut alkolik hepatitlilerdeki bazı histopatolojik parametreler (karaciğer hücre nekrozu, Mallory cisimcikleri, nötrofilik infiltrasyon, fibrozis ve yağ infiltrasyonu) ile portal hipertansiyon ilişkisini inceleyen bir çalışmada sayılan parametrelerden sadece karaciğer hücre nekrozu, çok değişkenli analizde ilişkili bulunmuştur (50).

Nagula ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada; karaciğer sirozu olan hastaların portal ven basıncı invaziv olarak ölçülmüş ve bizim çalışmamızda da kullanılan histopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Sirotik nodül morfolojisi ve septa kalınlığının; yani mikronodül ve kalın septa varlığının, klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (4).

Çalışmamızda, tek değişkenli analizde; mikronodül varlığı ile trombosit sayısı ($p=0.04$), Child-Pugh puanı ($p=0.001$), özofagus varisi varlığı ($p=0.001$), büyük varis varlığı ($p=0.03$), splenomegali varlığı ($p=0.02$) ve yaş ($p<0.001$) arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Mikronodüler sirozun en sık görülen nedenlerinden biri kronik alkol kullanımınıdır. Hemakromatozis, safra yolu tıkanıklıkları, kronik venöz akım tıkanıklığı, çocukluk çağının metabolik hastalıkları ve nadiren kronik aktif hepatit de bu tip siroza yol açar. Bizim çalışma grubumuzda alkolik siroz %3 gibi oldukça düşük bir oranda olmasına rağmen (Bkz. Tablo 4.3); mikronodüler siroz oranı yaklaşık %18 idi (Bkz. Tablo 4.2). Çalışmamıza alınan hastaların yaklaşık %72'sinde tespit edilen etiyolojik neden viral (hepatit B, C veya her ikisi) enfeksiyonlar idi. Bu grup içindeki yaklaşık %40 gibi yüksek sayılabilecek karışık nodülerite oranı “Başlangıçtan itibaren makronodüler siroz yapan hastalıklar kronik viral ve otoimmün hepatitlerdir” klasik bilgisi ile çelişmektedir (9). Hasta popülasyonumuzda alkolik etiyoloji oranının çok az olmasına ve çoğunluğun viral etiyolojili sirotik olmasına rağmen; karışık nodüleriteli olguları da eklediğimizde, mikronodül görülen olguların çoğunlukta olması ilginçtir (Tablo 5.1). Bu durum; kronik alkol alımına bağlı sirozlarda alkolün bırakılmasıyla ve hemakromatozis tedavisi sürecinde; başlangıçta mikronodüler olan siroz morfolojisinin, makronodüler siroza dönüşebilmesi ile açıklanabilir (9). Ayrıca viral etiyolojiye eşlik eden fakat baskın görülmeyen diğer etiyolojik nedenlerin birlikteliği ya da bu morfolojik tasnifin çoğunlukla biyopsi materyalleri ile yapılmasının yetersizliği diğer olası açıklamalar olabilir (9).

Tablo 5.1. Viral etiyoloji ve nodülerite ilişkisi

		Nodülerite morfolojisi			
		Mikro	Karışık	Makro	Toplam
Viral Etiyoloji	HCV	2	10	17	29
	HBV	1	8	8	17
	HBV+HCV	0	1	1	2
	Toplam	3	19	26	48
	~ %	6	40	54	100
Tüm çalışma grubu içindeki ~ %		18	40	42	100

Çoğunluğu Child-Pugh A (%75) siroz olan çalışmamızda, mikronodüler sirozlu olgularımız sayıca az olsa da; mikronodülerite ve ortalama Child-Pugh skoru yüksekliği arasındaki istatistiksel ilişki önemlidir (Tablo 5.2). Mikronodüleritenin varlığında, Child-Pugh puanının daha yüksek olması, ciddi karaciğer hastalığı, dekompenzasyon ve portal hipertansiyon

bulgularının eşlik edeceğini düşündürür. Nitekim çok değişkenli analizde de her iki parametre ile varis varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.9). Bu bilgiler ışığında biyopsilerinde mikronodül çıkan hastaların daha yakın takibi önerilebilir.

Tablo 5.2. Nodülarite ve Child-Pugh sınıf-skoru ilişkisi

		Nodülarite morfolojisi				
		Mikro	Karışık	Makro	Toplam	%
Child-Pugh	A	3	22	25	50	74,6
	B	3	3	2	8	11,9
	C	6	2	1	9	13,4
Toplam		12	27	28	67	100
~ %		18	40	42	100	
Child-Pugh puanı(Medyan) (dağılım aralığı)		9.5 (5-12)	6 (5-13)	5.5 (5-11)	p=0.001	

Pek çok yayında splenomegali ve trombositopeninin, özofagus varislerini predikte etmede güçlü parametreler olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, tek değişkenli analizde büyük varis varlığı ile her iki parametre arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.5). Buna rağmen çalışmamızda, varis varlığı ile sadece trombositopeni arasında anlamlı ilişki bulunabilmiştir (Bkz. Tablo 4.6). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde her iki parametrenin de anlamsız çıkması ilginçtir (Bkz. Tablo 4.7 ve 4.8). Bu durumu açıklamada her iki parametrenin aslında portal hipertansiyon nedeni değil de sonucu olmasını dikkate almak gerekir. Tek değişkenli analizde, trombositopeni ve splenomegali ile çalışmamızda incelenen histolojik parametrelerden sadece nodül morfolojisi arasında anlamlı ilişki tespit edilebildi (Bkz. Tablo 4.4). Büyük varis varlığı ile mikronodülarite arasındaki ilişkinin, çok değişkenli analizde anlamsız çıkması; çoğu viral etiyojili hasta grubumuzdaki mikronodüler sirozlu hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Çalışmamızda, çok değişkenli analizde varis varlığı ile ilişkili bulunan Child-Pugh puanı, mikronodülarite ve santral ven kaybı, büyük varis varlığı ile ilişkili bulunmamıştır. Karaciğer mimarisi dikkate alındığında, mikronodüllerin, makronodüllere nazaran daha ciddi yapısal hasar yapabileceği ve portal hipertansiyon gelişimine katkı sağlayabileceği ve böylece özofagus varisi varlığını predikte edebileceği ileri sürülebilir. Varis oluşumuna neden olacak

eşik değerdeki portal hipertansiyona yol açan histopatolojik hasar ortaya çıktıktan sonra, muhtemelen portal basınç artmaya devam eder. Bu durum histopatoloji dışı sebeplere; karaciğer hastalığının klinik olarak ilerlemesine ve buna eşlik eden sistemik ve splanknik hemodinamik değişikliklere bağlı olabilir. Portal basınç artıŐının devamı, splenomegali ve muhtemelen buna bağlı olarak ortaya çıkan trombositopeniye neden olabilir. Günlük pratikte normal sayılabilecek trombosit sayısına sahip sirozlularda varis görülmesi pek de nadir değilken ileri derecede varisi olan sirozluların çoğunda trombosit sayısı normal limitlerin altındadır. Bu iki gözlem, bazı yayınlarda da vurgulandığı gibi, trombositopeninin iyi ama mükemmel olmayan bir varis prediktörü olduğunu dŐndrr.

nceki yayınlarda, trombositopeni ile karaciğer fibrozisi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (31, 51). Tedavi ile fibrozis azaltılınca trombosit sayısında, geçici de olsa artıŐlar olduğunun gösterilmesi; trombositopeninin portal hipertansiyon ya da özofagus varisi ile olan iliŐkisinin ilerlemiŐ karaciğer fibrozisinin bir sonucu olduğunu destekler (31, 51). Fakat alkolik hepatit örneğinde olduğu gibi ilerlemiŐ fibrozis olmadan erken evre kronik karaciğer hastalıklarında da varis ve diğer portal hipertansiyon bulguları görülebilir.

Çalışmamızda fibröz septaların kalınlığı ile Child-Pugh puanı ($p=0.047$) arasında da istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu ilişki, aktif süregelen hastalığın kollajen birikimini giderek arttırdığını düŐündürmesi yanında; kalın fibröz septaların karaciğer parankiminde sentez fonksiyonlarını ve dolaŐımı (bilyer, arteriyel ve venöz) olumsuz yönde etkileyen yapısal bir neden olabileceği fikrini de destekler (Bkz. Tablo 4.4).

Alkolik karaciğer hastalığında siroz geliŐmeden de portal hipertansiyon bulgularına rastlanılabilmektedir. Bu durumda alkolün neden olduğu steatozun katkısı düŐünülebilir. Literatürde viral hepatitlere eşlik eden steatozun hastalık ilerlemesine olan etkilerinden bahsedilmiŐtir. Portal hipertansiyona katkısı olabilir beklentisi ile incelediğimiz steatoz durumunun çalışmamızda bu yönde bir etkiyi desteklemediği gösterilmiştir. Ancak siroz evresinin ilerlemesi ile steatoz derecesinin anlamlı derecede azalması literatür ile uyum göstermektedir: Karaciğer sirozunda Child-Pugh evresinin ilerlemesi ile hepatosteatoz düzeyinin azalması, parankim kaybının beklenen bir sonucu olarak kabul edilir. Nonalkolik steatohepatite (NASH) hağlı siroz olgularında da ilerleyen dönemlerde steatoz kaybolabilmektedir. Nitekim alıŐmamızda da hepatosteatoz ile Child-Pugh puanı arasında ($p=0.005$) istatistiki olarak beklenen anlamlı ilişki gözlenmiŐtir (Tablo 4.4).

Sinüzoidal fibrozis, portal alan kaybı ve interfaz inflamasyon (Bkz. Tablo 4.4) gibi diğer histopatolojik parametreler ile portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiki olarak bir ilişkinin gözlenmemiş olması; bu parametrelerin portal basınç üzerine direkt etkisini dışlamaktadır. Kronik hepatit evresinde portal hipertansiyonun ortaya çıkmaması bu gözlemimizle uyumludur.

Sirotik nodül morfolojisi ile yaş ($p<0.001$) arasında, mikronodüler görünümün genellikle daha gençlerde ortaya çıktığı şeklinde bir ilişki bulunmuştur. Bu durum alkolik siroz ve hemakromatozis örneklerinde olduğu gibi; siroz yaşının ilerlemesi ya da alkol kullanımının bırakılması ve flebotomi gibi tedavilerle başlangıçta mikronodüler olan sirozun makronodüler siroza dönüşebilmesi örneği ile açıklanabilir.

6.SONUÇ

Karaciğer hastalıkları tanısında, karaciğer iğne biyopsisi altın standart olma özelliğini hala korumaktadır. Biyopsi ile siroz tanısı konulduğunda; nodül morfolojisi ve septa kalınlığı gibi ek bulguların rapor edilmesi, klinisyen için yol gösterici olabilir. Çünkü bazen siroz kliniği olmayan fakat biyopsilerinde siroz tanısı konulan olgularda, çalışmamızda işaret edildiği gibi sayılan ek histopatolojik parametrelerin bilinmesi portal hipertansiyon potansiyeli konusunda bilgi verici olabilir. Bu da primer profilaksi ve yakın takip konusunda ya da tedavi ile dekompanzasyon riski açısından klinisyene yardımcı olacak bir veri tabanı oluşturur.

Histopatolojik siroz bulguları ile portal hipertansiyon ile ilişkili çeşitli parametreler arasındaki ilişkiyi inceleme amacı ile yapılan çalışmamızda; retrospektif olarak planlanması ve olgu sayısının nispeten yetersiz olmasına rağmen klinik pratiğe aktarılacak bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmamız; prognoz, spesifik (antiviral, flebotomi vs) ya da profilaktik (beta bloker, diüretik vs) tedavi cevabı, transplantasyon ihtiyacı ve yaşam kalitesi gibi kıstaslar ile ilişkisini gösterecek şekilde prospektif olarak yapılabilir ve tıbbi olduğu kadar sosyal ve ekonomik yararlar sağlayabilir.

Günlük pratikte, tüm sirotik hastaların, prediktör faktörlerden bağımsız olarak, özofagus varisi varlığı yönünden taranması önerilmiştir. Varis taramasının en güvenilir ve gerekirse müdahale imkanı veren şekli endoskopik değerlendirmedir. Özellikle kompanse sirozlularda, endoskopik varis taramasının fiyat-etkin (cost-effective) olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli alternatif noninvaziv yöntemler tanımlanmıştı; fakat sonucun negatif çıkması durumunda özellikle küçük varis varlığının her zaman dışlanamayacağı unutulmamalıdır. Bu durumda kombine, çoklu parametrelerin kullanılması önerilebilir. Çalışma sonuçlarımızda gösterildiği gibi, özellikle belirgin siroz kliniği olmayan ve biyopsi ile siroz tanısı konulan hastalarda, mikronodülerite varlığı ve santral ven kaybının ciddi olması varis varlığı için birer prediktör kabul edilebilir.

Sonuç olarak “siroz” histopatolojik tanısı, ayrıntısız haliyle kalmayıp, klinik yol gösterici olabilecek alt tipleri/özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Bu sayede portal hipertansiyon komplikasyonlarının prediksyonu ve profilaksisi konusunda klinik yaklaşımlar optimize edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5:419–424, 1985.
2. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, Tobe S, Witt-Sullivan H, Simon M. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 16:249–250, 1992.
3. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 114:1296–1303, 1998.
4. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 44:111–117, 2006.
5. Sonsuz A. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları* (Göksoy E, Şentürk H, ed.) Sempozyum Dizisi No: 28 İstanbul, 87–91, 2002.
6. Özdemir S. Karaciğer Sirozunun Kliniği. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları* (Göksoy E, Şentürk H, ed.) Sempozyum Dizisi No: 28 İstanbul, 93–96, 2002.
7. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*, 344:7; 495–500, 2001
8. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 118:150–153, 1993
9. Özbay G. Karaciğer Sirozunun Patolojisi. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları* (Göksoy E, Şentürk H, ed.) Sempozyum Dizisi No: 28 İstanbul, 97–100, 2002.
10. Sandblom P. The history of portal hypertension. *J R Soc Med* 86: 544–546, 1993.
11. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 5:645–563, 2001.
12. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 52:1200–1205, 2003
13. Giannini EG, Botta F, Borro P. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow-up. *Digestive and Liver Disease* 37:779–785, 2005.
14. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 122:1620–1630, 2002.
15. Garceau AJ, Chalmers TC. The Boston Inter-Hospital Liver Group. The natural history of cirrhosis: I. Survival with oesophageal varices. *N Engl J Med* 268:469–473, 1963.
16. Graham D, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 80:800–809, 1981.
17. Rigo GP, Merighi A, Chalen JN. A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to predict hemorrhage from esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 38:425–429, 1992.
18. Burroughs AK. The natural history of varices. *J Hepatol* 17:S10–13, 1993.
19. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 117:59–70, 1992.
20. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 22:332–354, 1995.

21. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 92:1081–1091, 1997.
22. Arguedas MR, Heudebert GR, Eloubeidi MA, Abrams GA, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening, surveillance, and primary prophylaxis strategies for esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 97:2441–2452. 2002
23. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J. Gastroenterol. Hepatol*:1-7, 2006.
24. Schepis F, Camma C, Niceforo D. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 33: 333–338, 2001.
25. D’Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-hemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere’s Clin. Gastroenterol* 11: 243–256, 1997.
26. Christensen E, Fauerholdt L, Schlitching P, Juhi E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspect of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 81: 944–952, 1981.
27. Merli M, Giorgia N, Stefania A. Incidence and natural history of small varices in cirrhotic patients. *J. Hepatol.* 38: 266–272, 2003.
28. Poynard T, Cales P, Pasta L. Beta adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N. Engl. J. Med.* 324: 1532–538, 1991.
29. Merkel C, Zoli M, Siringo S. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: A multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am. J. Gastroenterol.* 95: 2915–2920, 2000.
30. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 27: 15–19, 1998.
31. Thabut D, Trabut JB, Massard J. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: A preliminary retrospective study. *Liver International* 26: 271–278, 2006.
32. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage: Pathogenesis and risk factors. *Semin Gastrointest Dis* 6:125–133, 1995.
33. Kapoor D, Sarin SK. Pathophysiology of portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 17: S482–S487, 2002.
34. Sonsuz A, Rahmanoğlu D. Portal Hipertansiyon. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları (Göksoy E, Şentürk H, ed.) Sempozyum Dizisi No: 28 İstanbul, 101–110, 2002.
35. Ready J, Rector WG. Systemic hemodynamic changes in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 6:134–139, 1995.
36. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 20:1359–1363, 1994.
37. Groszmann RJ, Atterbury CE. The pathophysiology of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 2:177–186, 1982
38. Groszman R, Glickman M, Blei A, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology* 76: 253–258, 1979.
39. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 19:1409–1417, 1995
40. Frank K, Linhart P, Kortsik C. Incidence of large esophageal varices in normal dimensions in adults with a healthy spleen. *Ultraschall Med* 7: 134-137, 1986

41. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 33: 846–852, 2000.
42. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, . Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 94: 3285–3291, 1999.
43. Madhotra R, Mulcahy H E, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 34: 81–85, 2002.
44. .Ng FH, Wong SY, Loo CK. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 785–790, 1999.
45. Pilette C, Oberti F, Aube C. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 31: 867–873, 1999.
46. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Digest Liver Dis* 35: 473–478, 2003.
47. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 161: 2564–2570, 2001.
48. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 27: 979–985, 1997
49. Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 98:2516–2520, 2003.
50. Poynard T, Degott C, Munoz C, Lebrec D. Relationship between degree of portal hypertension and liver histologic lesions in patients with alcoholic cirrhosis effect of acute alcoholic hepatitis on portal hypertension. *Dig Dis Sci* 32:337–343, 1987
51. Taniguchi H, Iwasaki Y, Fujiwara A, Sakaguchi K. Long-term monitoring of platelet count, as a non-invasive marker of hepatic fibrosis progression and/or regression in patients with chronic hepatitis C after interferon therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21: 281–287, 2006