

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER SİROZU TANISI ALAN HASTALARDA
HELİCOBACTER PYLORİ TEDAVİSİNİN BAŞARI
ORANININ VE TEDAVİYE UYUMLULUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GÖKHAN EVREN

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HÜSEYİN KÖSEOĞLU
ÇORUM 2024

T.C.

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr Hüseyin KÖSEOĞLU

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Üye: Doç. Dr Barış ESER

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Üye: Dr Öğr. Üyesi Dr Alpaslan KARABULUT

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan V.

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Doç. Dr. Hüseyin KÖSEOĞLU'na teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız sürede, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr Nihal AYDEMİR, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. İbrahim DOĞAN, Doç. Dr. Barış ESER, Doç. Dr. Tolga DÜZENLİ, Doç. Dr. Abdulkerim YILDIZ, Doç. Dr. Murat DOĞAN, Doç. Dr. İbrahim KARADAĞ, Doç. Dr. Fatih ESKİN, Doç. Dr. Derya KÖSEOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan KARABULUT hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım, uykusuz nöbetler geçirdiğim, hem zevkli hem de yorucu zamanlar paylaşarak dostluklar edindiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen endoskopi ünitesi sağlık personeline ve hastane istatistik birimi personeline ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan eğitim hayatımın ilk temel taşı olan, kişiliği, iş disiplini ve çalışkanlığı ile bana örnek olan, çok sevdiğim, ilkokul öğretmenim Ayşe VAROL'a, tıp fakültesi öğrenciliğim boyunca, beni memleketimden uzakta hissettirmeyen, maddi ve manevi olarak her zaman destek sunan, fahri abim ve ablam olan Yusuf ve Fatma ÜLGER ailesine teşekkür ederim

Hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen, gerekli konsantrasyon konusunda desteğini sürekli veren annem Aysun EVREN ve babam Osman EVREN'e teşekkür ederim.

Tabi ki, asistanlık hayatımın keşmekeşi içinde beni sürekli destekleyen, tezimin yürütülmesinde zamanını ve manevi desteğini esirgemeyen, sevgili eşim Ayşenur EVREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan EVREN

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. ÖZET.....	iv
IV. ABSTRACT.....	vi
V. KISALTMALAR.....	viii
VI. TABLO LİSTESİ.....	ix
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TEZ METNİ	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER.....	3
2.2. KARACİĞER SİROZU	3
2.2.1. Genel Bilgiler.....	3
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Sınıflandırma ve Etyoloji.....	5
2.2.4. Patogenez	7
2.2.5. Sirozun Bulguları.....	8
2.2.6. Tanı	11
2.2.7. Sirozun Major Komplikasyonları.....	12
2.2.8. Tedavi	18
2.2.9. Prognoz	19
2.3. HELİCOBACTER PYLORİ.....	20
2.3.1. Helicobacter Pylorinin Yapısal Özellikleri ve Patogenezi	20
2.3.2. Helicobacter Pylori Epidemiyolojisi.....	21
2.3.3. Helicobacter Pylorinin İlişkili Olduğu Hastalıklar.....	21
2.3.4. Helicobacter Pylori Tanısı.....	24
2.3.5. Helicobacter Pylori Tedavisi	26
2.4. SİROZ ve HELİCOBACTER PYLORİ İLİŞKİSİ.....	26

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKÇA..	44
8. TEZ ETİK KURUL ONAM FORMU	59
9. BİLİMSEL ÇALIŞMA İZİN FORMU	60



III. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, karaciğer sirozu tanısı olan hastalarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) varlığının siroz laboratuvar ve prognoz göstergeleri üzerine etkisi olup olmadığını saptamak ve *H. pylori* tedavisinin başarı oranını ve hastaların tedavi uyumluluğunu değerlendirmektir. *H. pylori* tedavisi ile laboratuvar parametreleri üzerinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmek çalışmamızın diğer bir amacıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, siroz tanısı olup, endoskopi ile mide biyopsisi yapılan, 113 hasta dahil edilmiş olup, 55 erkek, 58 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm katılımcıların klinik ve laboratuvar özellikleri kayıt edildi. *H. pylori* olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri kıyaslandığında hastaların çalışmaya alınma anında ve *H. pylori* tedavisini tamamladığı 2. aydaki MELD-Na skorları hesaplandı. Tedavi sonrası laboratuvar değerleri ve MELD-Na skoru tedavi öncesi değerler ile kıyaslandı. Ayrıca laboratuvardaki bu değişim *H. pylori* olup tedavi olmayan ve *H. pylori* negatif olan hastalar ile kıyaslandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $63,53 \pm 11,41$ olarak saptanmıştır. Çalışmaya aldığımız 113 hastanın hepsi incelendiğinde, *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre laboratuvar parametrelerinde anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Tüm hastalarda 2 ay içerisinde anlamlı derece bir MELD-Na skoru artışı ($11,81 \pm 4,47$ vs $12,74 \pm 5,42$, $p=0,003$) ve platelet sayısında azalma (147768 ± 97892 vs $136576 \pm 87068,14$, $p=0,004$) tespit edilmiştir. *H. pylori* eradikasyon tedavisi alan ve eradikasyon sağlanan hastalarda ise MELD-Na skorundaki artış ($10,37 \pm 4,21$ vs $10,77 \pm 4,83$, $p=0,446$) ve platelet sayısındaki değişim (131.700 ± 61.491 vs 131.866 ± 63.381 , $p=0,959$) istatistiksel olarak anlamlı değildir. *H. pylori* tedavisi alan hastalardan birisi yan etkiler nedeni ile tedaviyi tamamlayamaz iken, tedaviyi tamamlayan hastaların tümünde başarılı eradikasyon sağlandı.

Sonuç: Çalışmamızda *H. pylori* olan hastalarda laboratuvar verilerinde bozulma olduğu saptanmamıştır. Bizim bulgularımıza göre, karaciğer sirozu tanısı olan hastalarda, 2 ay içerisinde olan MELD-Na skorundaki artış ve platelet sayısındaki azalma, *H. pylori*

tedavisi alan hastalarda görülmemektedir. Bu sonuçlar, karaciğer sirozu tanısı almış olup H. pylori enfeksiyonu taşıyan bireylerin enfeksiyon tedavisinin planlanması ve sonuçlandırılmasının hastalar açısından prognostik açıdan olumlu sonuçlar içerebileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar inflamatuvar süreçlerin H. pylori tedavisi ile ortadan kalkmasına bağlanmıştır. Çalışma grubumuzda hastalar H. pylori eradikasyon tedavisini yüksek oranda tolere edebilmiş ve ciddi yan etkiler görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter Pylori Tedavisi, Siroz, MELD-Na



IV. ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study is to determine whether the presence of *H. pylori* in patients with liver cirrhosis affects laboratory parameters and prognosis indicators, and to evaluate the success rate and treatment compliance of *H. pylori* treatment. Another aim is to assess whether there are any changes in laboratory parameters after *Helicobacter pylori* treatment.

Materials and Methods: A total of 113 patients diagnosed with cirrhosis who underwent endoscopic gastric biopsy were included in our study, comprising 55 male and 58 female patients. The clinical and laboratory characteristics of all participants were recorded. Laboratory values were compared between *H. pylori* positive and negative patients. The MELD-Na scores at the time of inclusion in the study and at the second month were calculated. The difference of MELD-Na score for two months were compared between patients with *H. pylori* who receive therapy, *H. pylori* positive patients without therapy and patients who had no therapy.

Findings: The mean age of the patients was determined to be 63.53 ± 11.41 years. When all 113 patients included in the study were examined, no significant difference was found between patients with and without *H. pylori* infection. Significant increases in MELD-Na score (11.81 ± 4.47 vs 12.74 ± 5.42 , $p=0.003$) and decreases in platelet count ($147,768.52 \pm 97,892.14$ vs $136,576.32 \pm 87,068.14$, $p=0.004$) were observed in all patients within 2 months. However, in patients receiving *H. pylori* eradication therapy, the increase in MELD-Na score (10.37 ± 4.21 vs 10.77 ± 4.83 , $p=0.446$) and the change in platelet count ($131,700.00 \pm 61,491.32$ vs $131,866.67 \pm 63,381.02$, $p=0.959$) were not statistically significant. Among the patients receiving *H. pylori* treatment, one patient could not complete the treatment due to side effects. Successful eradication was achieved in all patients who completed the treatment.

Conclusion: In our study, the laboratory parameters in patients with *H. pylori* were similar compared to patients without *H. pylori*. According to our findings, the increase in MELD-Na score and the decrease in platelet count within two months were not

observed in patients with liver cirrhosis who received H. pylori treatment. These results indicate that H. pylori eradication treatment in individuals diagnosed with liver cirrhosis and H. pylori infection may have positive prognostic implications. These findings are attributed to the resolution of inflammatory processes with H. pylori treatment. In our study group, patients tolerated H. pylori eradication therapy well and no serious side effects were observed.

Keywords: Helicobacter pylori treatment, cirrhosis , MELD-Na



V. KISALTMALAR

AFP: Alfa-Fetoprotein

ALP: Alkalen Phosphatase

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diabetes Mellitus

GİS: Gastrointestinal sistem

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatocellular cancer

HE: Hepatik ensefalopati

H. Pylori: Helicobacter Pylori

HRS: Hepatorenal sendrom

INR: International Normalized Ratio

MALT: Mucosa associated lenfoid tissue

MELD: Model of End stage Liver Disease

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NSAID: Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar

PT: Protrombin Zamanı

SBP: Spontan bakteriyel peritonit

TGF-β1: Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta1'

USG: Ultrasonografi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sirozun Sınıflandırılması.....	5
Tablo 2: Karaciğer Sirozunun Semptom ve Bulguları.....	9
Tablo 3: MELD ve MELD-Na skorlama formülleri.....	19
Tablo 4: Modifiye Child Turcotte Pugh skorlaması.....	20
Tablo 5: Helicobacter Pylori Tanı Testleri ve Kullanım Avantaj ve Dezavantajları.....	25
Tablo 6: Hastalar ve Siroz Etiyolojileri.....	30
Tablo 7: Hastaların Başvuru Anındaki Önemli Laboratuvar Değerleri.....	31
Tablo 8: Helicobacter Pylori Açısından Pozitif ve Negatif Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri.....	32
Tablo 9: Çalışmaya Alınan Tüm Hastaların Başlangıç ve İki Ay Sonrasındaki Laboratuvar Değerleri.....	33
Tablo 10: Helicobacter pylori (+) Hastaların Çalışmaya Alındığı Sırada ve Tedaviyi Tamamladığı Dönemdeki Laboratuvar Değişimi.....	34

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Sirozun En Yaygın Nedenleri.....6
- Şekil 2: Mide ve Duodenumda Peptik Erozyonlar ve Őlserler.....23
- Şekil 3: Grupların iki ay içindeki MELD-Na skorundaki değişimini gösteren grafik....35
- Şekil 4: Grupların iki ay içindeki MELD-Na skorundaki değişimini gösteren grafik/2.36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. Pylori*), dünya nüfusunun %60,3'ünde görülen, midede yaşayan gram negatif bir bakteridir. Prevalansı özellikle düşük sosyoekonomik koşullara sahip ülkelerde yüksektir ve dünyanın bazı bölgelerinde %80'i aşmaktadır (1).

Midede kalıcı enfeksiyon oluştuğunda, akut ve kronik gastrit, peptik ülser hastalıkları, mide kanseri ve mide mukozasıyla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi çeşitli gastro-duodenal komplikasyonlar gelişebilir (2). *H. pylori* enfeksiyonu, gastrointestinal sistemde (GIS) mide dışındaki organları etkileyen hastalıklara bakıldığında, inflamatuvar barsak hastalığı, gastroözofageal reflü hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, hepatik karsinom, kolelitiazis ve kolesistit ile ilişkili olduğu görülmektedir (3).

Çeşitli karaciğer hastalıkları olan hastalardan alınan karaciğer örneklerinde *H. pylori* veya *helicobacter* türlerinin varlığı gözlenmiştir, *H. pylori*'nin karaciğer hastalıkları üzerindeki patogenezi hakkında bulgular artmıştır (4-9). Fakat yüksek kaliteli klinik çalışmalarda negatif korelasyonlar da tespit edilmiştir (10-13). *H. pylori*'nin neden olduğu mide ve/veya duodenum ülserlerinin prevalansı, karaciğer sirozu olan hastalarda daha yüksektir (14-15). *H. pylori*'nin eradikasyonu sirotik hastalar için faydalı olabilir çünkü tekrarlayan peptik ülser ve kanama riskini azaltır (16-17). Ancak *H. pylori* eradikasyon tedavisinin sirozun üzerine olumlu bir etkisi şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda saptanmamıştır.

Biz bu çalışmamızda *H. pylori* olan ve olmayan siroz ile takip edilen hastalarda laboratuvar parametreleri ve prognoz göstergeleri arasında fark olup olmadığını araştırmayı planladık. Ayrıca yaptığımız bu çalışmada, siroz tanısı olan hastalarda *H. pylori*'nin eradikasyonu sonrası, hastaların laboratuvar verilerini kıyaslayarak, siroz hastalığı olan hastaların klinik seyri hakkında *H. pylori* eradikasyon tedavisinin olumlu bir etkiye sahip olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca çalışmamızda siroz

hastalarının H. pylori eradikasyon tedavisini ne kadar iyi tolere edip edemediği de araştırılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

Karaciğer, insanlarda bulunan en büyük solid organdır. Yetişkin insan karaciğerinin ortalama hacmi yaklaşık 1862 cm^3 olup ortalama ağırlığı $1613,6 \pm 389,9$ gramdır (18). Bir kişinin ağırlığının %2,5'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (19).

Karaciğer, karın boşluğunda bulunan, diyaframın altında yerleşmiş olup, sağ hipokondriyumu doldurup epigastriyumdan geçerek sol hipokondriyuma doğru uzanan bir organdır. Kırmızı-kahverengi, çok yumuşak ve hassas bir yapıya sahiptir. Karaciğerin alt kenarının iz düşümü, sağda en önde dokuzuncu kostal kırkırdak kenarıyla çakışırken solda sekizinci kostal kırkırdığa kadar iner (20).

Alınan besinlerin metabolizması, aminoasitlerin ve proteinlerin üretimi, bağırsaklardan gelen azotlu bileşiklerin üreye dönüştürülmesi, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi, bilirubin metabolizması, barsaklardan emilen lipitlerin işlenmesi ve safraya atılması gibi birçok temel fonksiyona sahiptir. Karaciğer, glukoz kaynaklarından birisi olan glikojeni depolar, bakterilerin kan dolaşımından eliminasyonunu sağlar. Bu fonksiyonlar, karaciğerde bulunan hepatositler, safra kanalı hücreleri ve Kuppfer hücreleri gibi farklı hücreler tarafından gerçekleştirilir (21).

Karaciğer, toplam kalp debisinin %25'ini iki vasküler sistemden alan, oldukça vasküler bir organdır. Hepatik arter, oksijenlenmiş kanı sağlar ve toplam hepatik kan akışının yaklaşık %25'ini oluşturur. Geri kalan %75'i ise portal ven tarafından sağlanan deoksijenlenmiş kandır (22).

Karaciğer hastalığının klinik sonuçları detoksifikasyon, ekskresyon ve sentez fonksiyonu gibi hepatoselüler fonksiyonların kaybını gösterir (21).

2.2. Karaciğer Sirozu

2.2.1. Genel Bilgiler

Siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından ortaya atılmış olup otopsielerde karaciğerin portakal kabuğu görünümü için kullanılan eski yunanca bir terim olan scirrhus kelimesinden köken almaktadır (21).

Karaciğer sirozu, çok çeşitli etyolojik nedenleri olan, kronik karaciğer hastalıklarından kaynaklanan karaciğer hasarının son patolojik halidir (23-25). Karaciğer hastalıklarının etiyolojileri farklılık gösterse de fibrozis ve siroz ortak sinyal yolları üzerinden gelişir. Gelişen ortak sinyal yolları, kolajen ve diğer hücre dışı matris bileşenlerinin birikmesine yol açar (26). Hepatositlerin dejenerasyonu ve nekrozu, karaciğer parankiminin fibrotik dokular ve rejeneratif nodüller ile yer değiştirmesi ve karaciğer fonksiyon kaybı gibi tüm karaciğer sirozu vakalarında ortak olan bazı patolojik özellikler vardır (27).

Sirozun etiyolojisi coğrafi olarak farklılıklar gösterir. Batı ülkelerinde kronik alkolizm, kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) sirozun en yaygın nedenleridir (28-30). Asya kıtasında sirozun en sık nedeni kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonudur (31-33). Karaciğer sirozunun birçok başka nedeni vardır; bunlar arasında hemokromatozis ve Wilson hastalığı primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit gibi kalıtsal hastalıklar yer alır (34-43).

2.2.2. Epidemiyoloji

Siroz, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (44). Siroz sıklığı 100.000 hastada 200-300 olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaş arasındadır (45). Siroz; hepatoselüler karsinoma (HCC), asit, hepatik ensefalopati (HE), varis kanaması ve asit gelişmesi gibi hepatik dekompanyasyon bulgularına yol açabilir (44,46-51). Siroz, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerindedir, 2019'daki küresel ölümlerin %2,4'ü ile ilişkilendirilmiştir (52). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 44.000 ölüme, dünya çapında ise 2 milyon ölüme neden olmaktadır (48,53).

2.2.3 Sınıflandırma ve Etyoloji

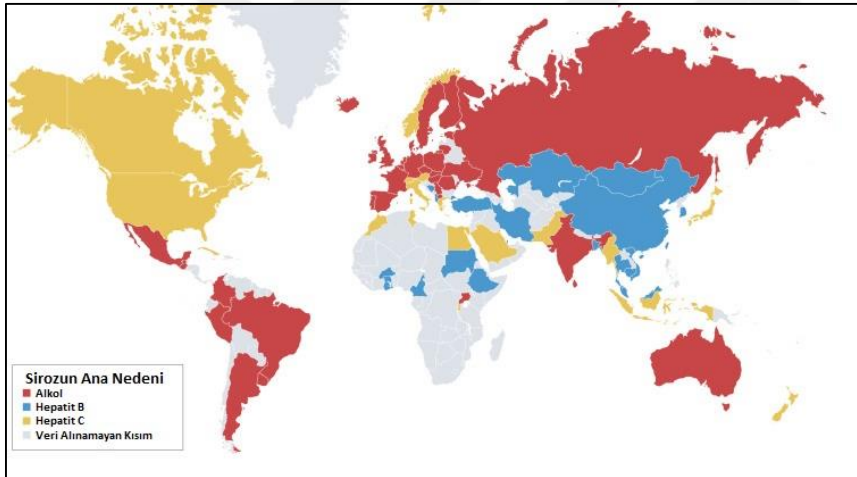
Tablo 1: Sirozun Sınıflandırılması

Morfolojik sınıflama	Klinik Evre	Etyolojik
Makronodüler	Kompanse	Kronik Viral Hepatitler
Mikronodüler	Dekompanse	Alkolik Karaciğer Hastalığı
Mikst tip		Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
		Hemokromatozis
		Wilson Hastalığı
		Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
		Otoimmün Hepatit
		Sağ Kalp Yetmezliği
		Primer Biliyer Kolanjit
		Primer Sklerozan Kolanjit
		Sekonder Biliyer Siroz
		İlaçlar ve Toksinler
		Hepatik Ven Obstruksiyonu
		Erişkin Tip İdiyopatik Duktopeni
		Kriptojenik
		Granülomatöz Karaciğer Hastalığı
		İdiyopatik Portal Fibrozis
		Polikistik Karaciğer Hastalığı
		Enfeksiyonlar (Brusella, sifiliz)

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir (Tablo 1). Günümüzde klinik uygulamalarda etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (54).

2.2.3.1 Etiyolojik Sınıflandırma

Siroz hastalığı altta yatan nedenine göre sınıflandırılır. Klinik açıdan en yararlı ve tercih edilen yaklaşımdır. Bu sınıflandırma klinik, biyokimyasal, genetik, histolojik ve epidemiyolojik verileri birleştirerek karaciğer hastalığının etiyolojisini belirlemeyi amaçlar. Gelişmiş ülkelerde sirozun en yaygın iki nedeni alkol kullanımı ve viral hepatittir. Obezite ve Diabetes Mellitus (DM) insidansının artmasıyla NAYKH'da da paralel bir artış gözlenmiştir; 2030 yılına kadar NAYKH'nın sirozun önde gelen nedenlerinden biri olacağı tahmin edilmektedir (55). Amerika Birleşik Devletleri'nde sirozun en yaygın nedenleri HCV, alkolik karaciğer hastalığı ve NAYKH'dır (56).



Şekil 1: Sirozun En Yaygın Nedenleri (57,58)

2.2.3.2 Morfolojik Sınıflandırma

Morfolojik sınıflama, siroz hastalığı açısından geçmişte kalan bir sınıflamadır. Bunun nedenleri, siroz hastalığının etiyolojisini göstermede yerinin olmaması ve morfolojik olarak mikronodüllerin makronodüle dönüşebilmesidir (59). Ayrıca günümüzde mevcut serolojik belirteçler, siroz etiyolojisini belirlemek için karaciğerin morfolojik görünümünden daha spesifiktir. Örnek olarak, antimitokondriyal antikorlar, primer biliyer kolanjit için %98 özgüllüğe sahiptir (60).

Siroz hastalığı, karaciğerde oluşan nodülün morfolojisi ve büyüklüğüne göre, makronodüler siroz, mikst nodüler siroz ve mikronodüler siroz olmak üzere 3 tipte incelenir.

Makronodüler siroz, değişik boyutlardaki nodüller ve irregüler septalar ile karakterizedir. Nodüllerin boyutları 3 mm'den büyüktür. Makronodüler siroz nedenleri arasında kronik viral hepatitler ve Wilson hastalığı yer alır. Mikronodüler siroz, nodülleri en fazla 3 mm boyuta ulaşır. Alkol, sekonder biliyer siroz, hepatik ven obstrüksiyonu ve hematokromatozis örnek olarak verilebilir. Mikst nodüler siroz ise hem makro hem de mikro boyutta nodülleri olan siroz tipidir (55, 61).

2.2.3.3 Klinik Evreye Göre Sınıflandırma

Siroz hastalığı, komplikasyonlar ile seyrediyor ise dekompanse siroz, komplikasyonları henüz gelişmedi ise kompanse siroz olarak adlandırılır. Siroz hastalığında, karaciğer yapısının bozulması portal basıncı belirgin şekilde artıracak kadar şiddetli olduğunda komplikasyonlar gelişir (62).

Dekompanse siroz; asit, HE, varis kanaması veya asidin bakteriyel enfeksiyonları gibi sirozla ilişkili komplikasyonların geliştiği sirozdur. Akut gelişen komplikasyonlarda mortalite oranı %14'tür (63,64).

Geleneksel patofizyolojik araştırmalar, akut dekompanse siroz sürecinde ana mekanizmalar olarak splanknik ve sistemik vazodilatasyon ve hiperdinamik dolaşımın eşlik ettiği portal hipertansiyonu tanımlar (65). Ancak daha yeni bulgular, sistemik inflamasyonun, mitokondriyal disfonksiyonun, oksidatif stresin ve metabolik değişikliklerin doku hasarına ve ekstrahepatik organ yetmezliğine yol açabileceği kavramını ortaya koymaktadır (66,67).

2.2.4 Patogenez

Siroz, nedeni fark etmeksizin fibrozisin oluşturduğu rejeneratif nodüller ve bunun sonucunda doku bütünlüğünün bozulması ile karakterize patolojik bir süreçtir. Karaciğer fibrozu ve sirozun başlaması ve ilerlemesinde birçok hücre, sitokin ve mikro ribonükleik asit görev alır. Fibrozisin başlaması, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ile meydana gelir; bu da kollajen ve hücre dışı matriksin diğer bileşenlerinin artan miktarlarda üretimi ile sonuçlanır (68). Aktive Kupffer hücreleri, hepatositleri yok eder

ve hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Buna cevap olarak da stellat hücreler A vitamini birikimlerini kaybederler, çoğalırlar, belirgin bir kaba endoplazmik retikulum geliştirirler ve hücre dışı matriks salgırlar (kollajen tip I ve III, sülfatlanmış proteoglikanlar ve glikoproteinler). Aynı zamanda, kontraktil hepatik miyofibroblastlar haline gelirler (69). Sirozun patogeneğinde, tekrarlayan apoptozlar ve hepatositlerin rejenerasyonu yer alır. Hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunu ve fibrojenizi düzenleyen sinyal yollarının aracılığında birçok sitokin görev yapar (70). Örneğın, kronik hepatit C ve siroz olan hastalarda transforme edici büyüme faktörü-beta1'in (TGF- β 1) artan seviyeleri gözlenir. TGF- β 1 ise, tip I kollajen üretmek için aktive stellat hücreleri uyarır. Sağlıklı kişilere göre, sirozu olan hastalarda yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri interlökin (-6, -7, -8, -10 ve -12), tümör nekroz faktörü-alfa ve kemoatraktan elementler tespit edilmiştir (71).

Fibrozis gelişimi, etiyolojiye göre farklılık gösterebilir. Kronik inflamasyon sonucu hasarın daha fazla olduğu alkol ve viral hepatitlerde, fibrozis daha fazla görülür. Perisantral fibrozis, alkolik hepatitin ayırt edici özelliğidir. Bu bölgede gelişen fibrozis perivenüler fibrozis olarak da bilinir ve panlobüler sirozun erken bir göstergesidir (72). Fibrozisin başlangıç aşamalarında geri dönüşümlü olabileceği vurgulansa da geri dönüşümsüz hale geldiği nokta tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte fibrozisin ilerleyen evrelerinde siroz gelişse dahi geri dönüşümlü olabileceği de bildirilmektedir. Ancak burada etiyolojik faktörlerin önemli olduğu bilinmektedir (73,74).

2.2.5 Sirozun Bulguları

2.2.5.1 Klinik Bulgular

Kompanse sirozlu hastaların çoğu asemptomatik kalır. Semptomlar ortaya çıktığında yorgunluk, halsizlik, iştah kaybı, sağ üst kadranda rahatsızlık ve açıklanamayan kilo kaybını içerir. Dekompansasyonun başlamasıyla birlikte hastalar, sarılık, portal hipertansiyon (asit ve periferik ödem) ve HE (konfüzyon ve uyku bozukluğu gibi) gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu semptomlarını bildirebilirler (75).

Tablo 2 : Karaciğer Sirozunun Semptom ve Bulguları

Semptomlar	Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Anoreksi• Ateş• Amenore, oligomenore, metroraji• Abdominal distansiyon• Alt ekstremitte ödemi• Bulantı• Hematemez, melena, hemotekezya• İmpotans• İnfertilite• Kas krampları• Kaşıntı• Kilo kaybı• Konfüzyon, uyku bozukluğu• Koyu idrar• Libido kaybı• Sarılık	<ul style="list-style-type: none">• Asit• Caput medusa• Çomak parmak• Dupuytren kontraktürü• Fetor Hepatikus• Hepatomegali ve splenomegali• Jinekomasti• Kıllarda azalma• Muehrcke tırnağı, Terry tırnağı• Palmar eritem• Sarılık• Spider anjiom ve telenjektaziler• Testiküler atrofi

2.2.5.2 Laboratuvar Bulguları

Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) ölçümleri, siroz hastalarında genellikle hafif bir yükseklik gösterir. AST, ALT'ye göre daha sık yükselir. Aminotransferazların normal olması siroz tanısını ekarte ettirmez, yüksek olması aktif sirozu gösterir. Kronik hepatit süresince ALT; AST'den yüksekken, siroz başladıktan sonra AST düzeyi ALT'yi geçer (76).

Bilirubin seviyeleri kompanse sirozlu hastalarda normal bulunabilir ancak siroz progrese oldukça yükselir. Bilirubin yükselişi siroz hastasında kötü prognoz göstergesidir (77).

Alkalen fosfataz (ALP) sirozlu hastalarda genellikle yüksek saptanmakla birlikte, bu yükseklik normalin sınırının 2-3 katından daha azdır. Kolestatik karaciğer hastalıklarında (primer sklerozan kolanjit, primer biliyer kolanjit gibi) çok daha yüksek saptanabilir (78). Gama-glutamil transpeptidaz düzeyleri ALP ile oldukça koreledir

fakat nonspesifiktir. Diğer nedenlere göre, alkole bağlı sirozlarda çok daha tipik olarak yüksek gözlenir (79).

Albümin yalnızca hepatositlerde sentezlenir ve normal koşullarda yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olan, suda çözünebilen, negatif yüklü, 67-kDa'lık bir protein olarak tanımlanır. Serumda ve hücre dışı sıvılarda en bol bulunan proteindir ve onkotik, antioksidatif, detoksifiye edici, antiinflamatuvar, endotel stabilizatörü ve immünomodülatör fonksiyonlar dahil olmak üzere birçok role sahiptir (80). Siroz ilerledikçe karaciğer sentez fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte albümin seviyesi düşer. Bu nedenle albümin düşüşü siroz şiddetini belirlemede prognostik değere sahiptir (81).

Sirozlu hastalarda tipik olarak anormal koagülasyon ölçümleri vardır ve özellikle de uzamış protrombin zamanı (PT) ve International Normalized Ratio (INR) artar. Ayrıca trombositopeni gelişir (82). Geleneksel olarak, karaciğer hastalığının edinilmiş bir kanama durumu olduğu düşünülür, ancak bu görüş verilerle desteklenmemektedir ve artan kanıtlar hemostazın dengelendiğini göstermiştir (83). Hemostazın yeniden dengelendiğinin bilinmesine ek olarak, sirozlu hastalarda uygulanan yaygın prosedürlerle ilişkili düşük kanama riskinin bilinmesi önemlidir. Çağdaş uluslararası hepatoloji/gastroenteroloji rehberleri kanama bulgusu olmayan hastalarda uzamış pıhtılaşma sürelerinin ve/veya trombositopeninin ampirik olarak düzeltilmesini önermemektedir (84).

Trombositopeni ile birlikte ayrıca, lökopeni ve anemi de gelişebilir. Bu bulgular portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegali nedeniyle oluşur. Ayrıca trombopoetin miktarındaki düşüş de trombositopeniye katkıda bulunur (85).

2.2.5.3 Radyolojik Bulguları

Ultrasonografi (USG), iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen, tekrarlanan incelemelere olanak tanıyan, yaygın olarak bulunabilen, düşük maliyetli bir yöntemdir. Bu nedenlerden dolayı, karaciğer hastalığından şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde ve karaciğer fibrozisinin invaziv olmayan tanısı için sıklıkla ilk yöntem olarak uygulanır.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozisin ilerlediğini öne süren bulgular arasında, kaba eko doku ile birlikte değişen parankimal ekojenite ve rejeneratif

nodüllerin ve fibröz septumların varlığını yansıtan yüzey nodüleritesi yer almaktadır. Siroz ilerledikçe kaudat ve lateral segmentte karakteristik hipertrofi olurken, karaciğerin sağ lobunda hacim kaybı gözlenir ancak ileri evrede karaciğer atrofisi tamamlanır (86)

Morfolojik karaciğer değişiklikleri, siroz belirtileri ve portal hipertansiyon belirtileri (splenomegali, kollateral venöz dolaşım ve genişlemiş portal ven) bilgisayarlı tomografi (BT) ile tespit edilebilir, ancak BT erken evre siroz için daha az duyarlıdır. Perfüzyon BT, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda minimal fibrozisi orta fibrozisten ayırmaya yardımcı olabilir (87).

Siroz ve komplikasyonlarını değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Bununla birlikte, fibrozisin daha az ilerlemiş aşamalarının saptanması daha zordur ve bu amaç için çeşitli yeni MRG teknikleri (çift kontrastlı MRG, MR elastografi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR perfüzyon görüntüleme ve MR spektroskopisi) kullanılmaktadır (88). Siroza bağlı morfolojik değişiklikler konvansiyonel MRG ile değerlendirilebilmektedir. Makro-yapısal değişiklikler arasında yüzey nodüleritesi, safra kesesi fossasının genişlemesi, sağ lobda çentiklenme ve sol lob ve kaudat lobun lateral segmentlerinde genişleme yer alır. Parankimal değişiklikler arasında fibrotik septa ve köprüler, rejeneratif nodüller ve siderotik nodüller veya steatotik nodüller bulunur. Bazı vakalardaki diğer önemli değişiklikler, splenomegali, porto-sistemik varisler, asit ve bağırsak duvarı kalınlaşması dahi olmak üzere portal hipertansiyonla ilgilidir. İntravenöz kontrast maddenin uygulanması, fibrozun ve sirozla ilişkili değişikliklerin ve sirozun komplikasyonlarının görünürlüğünü artırır. Fibrozis, geç aşamalarda (venöz/denge aşamaları) en yüksek artışla birlikte spesifik bir artış modeline sahiptir. Bu ayırt edici kontrastlanma paterni ve retiküler görünüm, bunun sirozla ilişkili diğer vasküler lezyonlardan (arterio-portal şantlar, HCC) ayırt edilmesini sağlar (89).

2.2.6. Tanı

Siroz tanısı karaciğer biyopsisi ile veya klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile konur. Biyopsi altın standart tanı yöntemidir ancak çoğu hastada endike değildir. Klinik tanı; portal hipertansiyonun komplikasyonlarının saptanması, endoskopi ile saptanmış özefagus varisleri, fizik muayene ve görüntüleme

yöntemleri ile saptanmış splenomegali, asit, sarılık, artmış karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri, hipoalbuminemi ve azalmış trombosit sayısı, PT'de uzama ile konulur.

2.2.7 Sirozun Major Komplikasyonları

İleri sirozlu hastaların klinik seyri genellikle, altta yatan karaciğer hastalığından bağımsız olarak görülebilen önemli sekellerle komplike olur. Bunlar portal hipertansiyon ve onun sonucu olarak özofageal varis kanaması, splenomegali, asit, HE, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatorenal sendrom (HRS) ve HCC'dir.

2.2.7.1 Portal Hipertansiyon

Portal ven; splenik ven, inferior mezenterik ven ve superior mezenterik venlerin birleşmesi ile oluşan, doğrudan karaciğere bağlanan, karaciğerin kan akışının yaklaşık %75'ini sağlayan damardır (90).

Portal hipertansiyon, portal venöz basıncın 5 mm Hg'nin üzerine çıkmasıdır. Portal ven basıncı 10 mm Hg'nin üzerine çıkınca klinik bulgular ortaya çıkar. Portal hipertansiyonun en sık nedeni sirozdur (91). Sirozda, karaciğer fibrozu tarafından yönlendirilen yapısal bir bileşen ve hepatik vasküler tonusun artmasıyla karakterize edilen dinamik bir bileşen, intrahepatik direncin artmasına yol açar ve bu da portal hipertansiyona neden olur. Portal hipertansiyon, nitrik oksit gibi vazodilatörlerin salınmasına yol açar ve bu da splanknik vazodilatasyona, efektif arteriyel kan hacminde ve kan basıncında azalmaya, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna ve sonuçta sodyum ve su tutulmasına yol açar. Hiperdinamik bir dolaşım ortaya çıkar ve portal basıncı daha da kötüleşir. Bu patofizyolojik değişikliklere bağlı olarak asit ve hepatik hidrotoraks, SBP ve HRS, varis kanaması ve HE olmak üzere klinik komplikasyonlar gelişebilir (92).

2.2.7.2 Özefagus Varisleri ve Varis Kanaması

Esas olarak özofagus veya mide varislerinden kaynaklanan varis kanaması, altı haftada %10-20 mortaliteyle ilişkili, yaşamı tehdit eden akut dekompanse edici bir olaydır (93). Akut varis kanamasının tedavisinde ana hedefler kanamayı kontrol altına almak ve tekrardan kanamayı ve ölümü önlemektir. Rektum ve duodenum gibi gastroözofageal bölge dışındaki varisler daha nadirdir (<%5 varis kanaması) ve ektopik

varisler olarak adlandırılır. Ektopik varislerin tedavisi, varislerin anatomisine ve vaka bazında anjiyografik ve/veya endoskopik imkanların mevcudiyetine göre belirlenir.

Herhangi bir gastrointestinal kanamada olduğu gibi, ilk adımlar hastanın yaşı, devam eden kan kaybı, kardiyovasküler bozukluklar ve hemodinamik stabilite dikkate alınarak yeterli sıvı resüsitasyonunu içerir. Aşırı hacim resüsitasyonu varis kanamasında portal basıncı artırabilir, bu da kanamayı kötüleştirir veya erken tekrar kanamaya neden olabilir (94). Sirozda varis kanamasının tedavisine özgü olan, hemoglobin hedef değeri 7-8 gm/dL olacak şekilde transfüzyon planlanmalıdır, bu hedefler sağkalımın iyileşmesiyle ilişkilidir (95). Sirozlu bir hastada, yüksek INR kanama eğilimini doğru bir şekilde yansıtmaz ve ilave kan ürünlerini gerektirmez (96). Yükselen PT'yi düzeltmek için taze donmuş plazma veya faktör VII transfüzyonu kullanımının varis kanamasında ek bir faydası olmadığı ve potansiyel olarak zararlı olabileceği gösterilmiştir (97). Akut varis kanamasının tedavisinde trombosit veya kriyopresipitat uygulamasını yönlendirecek spesifik veriler mevcut değildir (96).

Sirozlu ve varis kanaması gelişmiş hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar çok yaygındır ve daha kötü klinik sonuçlarla ve artmış mortalite ile ilişkilidir (98). Kısa süreli (maksimum 7 gün) ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin (örneğin seftriakson 1 gram intravenöz, her 24 saatte bir) erken başlatılması, özellikle ilerlemiş (Child C) sirozlu hastalarda yeniden kanama ve ölüm riskinin azalmasıyla ilişkilidir (99).

Vazoaktif peptidlerin tedavide erken başlanması (endoskopiden önce) varis kanamasında daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (100). Somatostatin ve analogu oktreotid ve bir vazopressin analogu olan terlipressin, varis kanamasının tedavisinde kullanılan ana vazoaktif peptitlerdir. Bunlar tedavide 2-5 gün arasında devam edilmelidir. Somatostatin, vazopressin ve bunların analoglarının varis kanamasında kullanımını araştıran 30 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, bu ilaçların kullanımının hayatta kalma süresinin artması, transfüzyon gereksinimlerinin azalması, kanamanın daha iyi kontrol edilmesi ve hastanede kalış süresinin kısalması ile ilişkili olduğunu bulmuştur (101).

Üst GIS endoskopi, şüpheli varis kanamasının teşhisinde ve tedavisinde kullanılır (92). Varis kanamasından şüphelenilen hastalara hemodinamik resüsitasyondan sonra 12 saat içinde endoskopi yapılmalıdır. Bilinç durumu kötü olan

hastalarda entübasyon, kanama kontrol altına alınır alınmaz ekstübasyon hedefiyle düşünölmelidir. Özofagus varisleri ve tip 1 gastroözofageal varisler için kesin tedavi bant ligasyondur. İzole mide varisleri ve tip 2 gastroözofageal varis kanamalarında skleroterapi önerilir (102).

Beta-blokerler ve endoskopik varis ligasyonu, ilk varis kanamasını önlemek için tedavinin temel dayanak noktasıdır (92). Beta bloker tedavisi ekonomiktir ve bakteriyel translokasyonu ve SBP'yi önleyebilir (103). Beta blokerler ayrıca kompanse siroz hastalarında dekompanseasyonu (asit) önleyebilir (104). Beta blokerler ile ilgili en büyük endişe, hipotansiyonu önlemek için yaşam boyu tedavi ve düzenli izleme ihtiyacıdır. Karvedilol, birçok faydası nedeniyle tercih edilir. Karvedilol propranololden 2-4 kat daha etkilidir (105). Beta-2 blokajı splanknik dolaşımında vazokonstriksiyona yol açar ve intrinsik α 1-adrenoseptör blokajı nedeniyle hepatik ve porto-sistemik kollaterallerde dirençte azalmaya yol açan prekapiller vazodilatasyona neden olur. Düşük β 1 blokajı nedeniyle kalp hızı ve kalp debisindeki azalma daha az belirgindir (106).

2.2.7.3 Asit

Asitin en yaygın nedeni sirozdur. Asit varlığını doğrulamak için ilk, en uygun, en az maliyetli ve non-invazif yöntem abdominal USG'dir. Yeni başlayan asitli her hastada, tanısal parasentez uygulanması gereken güvenli bir işlemdir. Asitin ayırıcı tanısında serum asit albümin gradiyenti ve asit protein seviyelerine bakılır. Portal hipertansiyona bağlı asitte serum-asit albümin gradiyenti 1,1'in üstündedir (107).

Sirozlu hastada görölen asit, miktarına göre derecelendirilir. Grade 1 asit fizik muayenede belirlenemeyen ancak USG ile saptanabilen asittir. Grade 2 asit karında simetrik şişkinlik olarak fizik muayene ile fark edilebilen asittir. Grade 3 asit ise karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asittir (108).

Az miktarda asiti olanlar hastalarda sadece diyetle sodyum kısıtlaması ile tedavi edilebilirler. Tavsiye edilen miktar 2 gram/gün olarak sınırlandırılır. Su kısıtlaması ise sodyum konsantrasyonu 130 mEq/L altında olmayan hastalarda önerilmez. Na değeri 130 mEq/L değerinin altına düşünce sıvı kısıtlamasına gidilir (109).

Orta düzeyde asit varlığında diüretik tedavisi gerekir. Spironolakton 100 mg/gün dozunda başlanır, 3-4 günde bir değerlendirilerek 400 mg/gün'e kadar yükseltilebilir.

Kilo kaybı yetersizse, periferik ödemi varsa ya da hiperkalemi gelişirse furosemid 40 mg/gün dozunda tedaviye eklenebilir. Furosemid dozu, takiplerde 160 mg/gün dozuna kadar çıkartılabilir. Amaç ilk haftada 1 kg kayıp ve bunu takip eden haftalarda 2 kg/hafta kilo kaybının sağlanmasıdır. Bu tedavinin yan etkileri elektrolit dengesizliği, renal disfonksiyon, ensefalopati ve ağırlı jinekomastidir. Jinekomasti yan etkisi spironolaktana özgüdür (110).

2.2.7.4 Spontan Bakteriyel Peritonit

SBP sirozlu hastalarda sık görülen, ciddi bir komplikasyondur. SBP, belirgin bir intraabdominal odağın olmadığı durumlarda asit enfeksiyonudur ve asit sıvısında nötrofil sayısı 250 hücre/ μ L'nin üzerinde olduğunda SBP tanısı koyulur (111). Hastanede yatan sirozlu ve asitli hastalarda SBP insidansı %5 ila %25 arasındadır (112). SBP'li hastaların prognozu kötüdür ve mortalite oranları %20 ila %30 arasında değişmektedir (113). Şiddeti nedeniyle SBP derhal tedavi edilmelidir. Tedavisi iki temele dayanmaktadır, bunlar antibiyotik tedavisi ve albüminle hacim genişletmesidir (111).

SBP tipik olarak monomikrobiyal bir enfeksiyondur; Escherichia coli ve gram-pozitif koklar (streptokok ve enterokok) en sık üreyen mikroorganizmalardır. SBP şüphesinde üçüncü kuşak sefalosporinlerin (örneğin sefotaksim) rutin kullanımına rağmen, sirozlu hastalarda antibiyotiğe dirençli suşlarının rolünün dikkate alınması artık çok önemlidir. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten enterobakteriler, enfekte sirozlu hastalarda en sık görülen antibiyotiğe dirençli suşlardır. SBP vakalarının %30'undan fazlasında izole edilen bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, daha az dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara göre daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (114).

2.2.7.5 Hepatorenal Sendrom

HRS, ilerlemiş siroz veya akut karaciğer yetmezliği gibi ciddi kronik karaciğer hastalıkları varlığında ortaya çıkan böbrek fonksiyonunda bozulma olarak tanımlanır. Sirozun başlangıç aşamasında, organların vazodilatasyonundan kaynaklanan sistemik dirençte azalma ile birlikte portal hipertansiyonda hafif bir artış vardır. HRS'nin ana nedeni olan bu vazodilatasyon, vazodilatör maddelerin (Nitrik oksit, karbon monoksit ve endokannabinoidler) aşırı üretimi ve artan portal hipertansiyon nedeniyle düşük

yıkımı ve bu maddelerin portosistemik şantlar yoluyla kan damarlarına sızması ile tetiklenir. Telafi edici bir etki olarak vücut, kalp debisini ve kalp atış hızını artırır ve güçlü vazokonstriktör sistemleri (sempatik sinir sistemi gibi), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ve vazopressinin ozmotik olmayan sekresyonunu aktive eder. Kompanse sirozda bu mekanizmalar vazodilatasyonu ve kan basıncını normal sınırlar içinde tutarak kontrol eder, ancak dekompanse sirozda komplikasyonların gelişmesiyle birlikte bu sistemler yeterince etkili olmadığından böbrek akımının bozulmasına neden olur. Sirozun çok ileri evrelerinde bile ana organlara perfüzyonu düzenleyen kalp debisinde azalma vardır (115,116). HRS, sistemik dolaşım ve kalp debisinin bozulmasına bağlı olarak böbrek perfüzyonunda bir azalma ile ortaya çıkar (117).

HRS, Tip-1 HRS ve Tip-2 HRS olmak üzere ikiye ayrılır. Tip-1 HRS, böbrek fonksiyonunun hızlı bir şekilde bozulması ve serum kreatinin düzeyinin 2 hafta içinde iki katına çıkarak 2,5 mg/dl'nin üzerine çıkmasıyla karakterize iken, tip-2 HRS, serum kreatinin düzeyinin 1,5'in üzerindeki değerlere daha yavaş artmasıyla karakterizedir. Tip-1 HRS'nin ana klinik özelliği akut böbrek yetmezliği iken tip-2 HRS'nin ana özelliği dirençli asittir (118,119). HRS bir dışlama tanısıdır ve renal hasara neden olacak diğer nedenlerin dışlanmış olması gerekir.

Albümin ile kombinasyon halinde verilen vazokonstriktif ajanlar, HRS tedavisinde birinci basamak tedavidir (120). Terlipressin, splanknik ve sistemik damar sisteminde vazokonstriktör aktiviteye sahip sentetik bir vazopressin analogudur (121). Bu aktivite ile ilerlemiş sirozla ilişkili hemodinamik anormalliklerin ana nedeni olan portal kan akışının azalmasına ve portal hipertansiyonun azalmasına neden olur. Dolaşım hacminin splanknik sistemden sistemik dolaşıma doğru yeniden dağıtılması, sistemik hemodinamikleri iyileştirir ve böbrek perfüzyon basıncını artırır (122,123). Artan etkin arteriyel hacim aynı zamanda telafi edici renal ve sistemik vazokonstriktör aktiviteleri de azaltarak bu hastalarda renal hemodinamikleri daha da iyileştirir (124).

2.2.7.6 Hepatik Ensefalopati

HE sirotik hastaların %30-60'ında görülen, karaciğerin sentetik ve rezerv fonksiyonuyla orantılı olan, beyin dokusunda nörotoksik maddelerin birikmesine ikincil

olarak potansiyel olarak geri döndürülebilir nöropsikiyatrik anormallikler spektrumunun tanımıdır (125). Altta yatan nedene bağlı olarak 3 tipe ayrılır: Tip A, akut karaciğer yetmezliği nedeniyle ortaya çıkan HE; tip B, portosistemik bypass/şanttan kaynaklanan HE; ve tip C ise portal hipertansiyon veya sistemik şant ile birlikte siroz nedeni ile oluşan HE'dir (126).

HE'nin patofizyolojisi, ana ajan olarak amonyak ile beyin parankiminde yüksek düzeyde toksinlerin varlığını içermektedir. Mevcut kanıtlar amonyağın bu hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunan çok sayıda fizyopatogenik faktörün yalnızca bir bileşeni olduğunu desteklemektedir (127,128).

HE gelişen tüm hastalarda predispoze edici faktörlerin aranması gereklidir. Birden fazla faktör bir arada mevcut olduğunda, tüm tetikleyici faktörlerin belirlenip düzeltilmemesi kliniğin daha da kötüye gitmesine neden olabilir (129). En yaygın predispoze edici faktörler enfeksiyonlar, kabızlık, dehidrasyon, hipokalemi ve/veya hiponatremi, gastrointestinal kanama ve psikoaktif ilaçların (opioidler veya benzodiazepinler) kullanımınıdır. Ek olarak son çalışmalar düşük serum albümin düzeyinin karaciğer sirozunda HE gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve dekompanse sirozlu hastalara uzun süreli albümin uygulamasının Tip C HE'nin görülme oranını ve şiddetini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (130,131). Standart farmakolojik yaklaşıma yanıt vermeyen hastalarda ayırıcı tanıda alkol yoksunluğu, menenjit, ensefalit ve serebral vasküler olay varlığı dışlanmalıdır (132).

HE tip C'nin tedavisine yönelik genel öneriler aşağıdakileri içerir:

- Bilinç durumu değişen, hastaneye yatırılan hastaların tedavisi derhal başlatılmalıdır.
- Ayırıcı tanılar ve kliniği kötüleştiren nedenler belirlenmeli ve tedavi edilmelidir.
- Predispoze edici faktörler tanımlanmalı ve bu faktörler düzeltilmelidir.
- Ampirik amonyak düşürücü tedaviye başlanması düşünülmelidir.

Yaygın farmakolojik yaklaşımlar, GIS'den emilmeyen antibiyotikler (Rifaksimim) ve emilemeyen disakkaritlerdir (Laktuloz veya Laktitol). Diğer ajanlar (dallı zincirli amino asitler, probiyotikler, diğer antibiyotikler veya intravenöz L-ornitin L-aspartat) mevcuttur, ancak bunların etkinliğini destekleyen kanıtlar yetersizdir (131).

Proflaktik tedavide, laktulozun aşırı kullanımından kaçınılmalıdır çünkü yeni HE nöbetlerini hızlandırabilecek komplikasyonlara (dehidrasyon) neden olabilir. Tekrarlayan HE durumunda GIS'den emilemeyen bir antibiyotik olan Rifaksimin tedaviye eklenmesinin remisyonun sürdürülmesinde yararlı ve güvenli olduğu gösterilmiştir (133).

2.2.7.7 Hepatopulmoner Sendrom

Siroz tanısı olup kalp ve akciğer hastalığı olmayan hastalarda meydana gelen hipoksemi ile karakterize klinik tablodur. Bu hastalarda oda havasında alveolar-arteriyel oksijen farkında artma ve intrapulmoner vasküler dilatasyon gelişmiştir. Hepatopulmoner sendrom tedavisinde medikal yaklaşımın faydası ispatlanamamış olup karaciğer transplantasyonu en iyi tedavidir (134).

2.2.7.8 Hepatoselüler Karsinom

HCC, primer karaciğer kanseri vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturur ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerde dördüncü sıradadır (135,136). Siroz tanısı almış hastalar önemli derecede HCC riski taşırlar. Sirozun altında yatan nedene göre ise HCC gelişme riski değişmektedir. NAYKH, HBV, HCV, hemokromatozise bağlı sirozlarda HCC riski yüksek; otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, Wilson nedenli gelişen sirozlarda ise HCC riski daha düşüktür (137).

HCC'nin en yaygın serolojik belirteci alfa-fetoproteindir (AFP) (21). AFP'nin faydasına ilişkin tartışmalar nedeniyle artık yeni biyobelirteçler aranıyor olsa da, AFP, HCC için evrensel olarak en çok kullanılan biyobelirteç olmaya devam etmektedir. Agresif bir histolojik morfoloji ile ilişkili olduğu kanıtlanmış olan sürekli artan AFP düzeyinin HCC için prognoz göstergesi olduğu doğrulanmıştır (138).

HCC tanısında görüntüleme yöntemleri kritik bir rol oynar. HCC lezyonları, BT taraması veya MRG'de arteriyel fazda çevredeki karaciğerden daha parlaktır ve venöz ve gecikmiş fazlarda çevredeki parankimden daha az parlaktır ve bunun nedeni arka plandaki karaciğerle karşılaştırıldığında tümörün farklı kanlanmasıdır. Bu arteriyel genişleme ve gecikmiş arınma fenomeni HCC için %89 duyarlılığa ve %96 özgüllüğe sahiptir ve HCC'nin radyolojik özelliği olarak kabul edilir (139).

2.2.8 Tedavi

Sirozlu hastanın yönetiminde major hedefler şu başlıklar altında incelenir: Karaciğer hastalığını yavaşlatmak veya geri döndürmek, karaciğeri süperimpoze olabilecek diğer durumlardan korumak, kullanılan ilaç dozlarını uygun dozlarda

ayarlamak, semptom ve laboratuvar anormalliklerini yönetmek, sirozun komplikasyonlarını önlemek, tanımak ve tedavi etmek, karaciğer transplantasyonu uygunluğunu ve optimal zamanını belirlemek.

Herhangi bir antifibrotik ilacın kalıcı olarak fibrozisi düzelttiği ya da sirotik hastalarda yaşam beklentisini artırdığı gösterilememiştir. Kompanse sirozu olan hastalarda altta yatan hastalığı tedavi ederek (örneğin; HBV veya HCV'nin antiviral tedavisi ile) fibrozisin azaltılması ve dekompanse sirozun önlenmesi, alkol, hepatotoksik ilaçlar gibi karaciğer hastalığını ağırlaştıracak faktörlerden uzak durulması, varis kanaması ve HCC gibi durumların erken görüntülenmesi ve tedavi edilmesi ile sirozun tedavisi planlanır. Dekompanse sirozun tedavisi ise spesifik dekompanse sirozun nedenlerinin ortadan kaldırılmasını hedef alır (21).

2.2.9 Prognoz

Başlangıçta transjugüler intrahepatik portosistemik şant prosedürünü takiben sağkalımı tahmin etmek için oluşturulan ve daha sonra sirozlu hastalar için prognoz belirlemede faydalı olduğu bilinen Model of End stage Liver Disease (MELD) skoru prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır. MELD skoru hesaplanmasında serum bilirubini, serum kreatinin ve INR değerleri kullanılır.

Son zamanlarda ise MELD'in çeşitli modifikasyonları tanıtılmış ve kronik karaciğer yetmezliğinde prognoz tahmininde kullanılmaya başlamıştır. Bu skorlardan biri de MELD-Na skorudur. Hiponatremi sirozda kötü prognoz ile ilişkili olduğundan, serum sodyumunun MELD skorlamasına dahil edilmesinin kronik karaciğer hastalıklarında öngörü değerini arttırdığı bulunmuştur (140).

Tablo 3: MELD ve MELD-Na skorlama formülleri

MELD Skor Formülü	$[0.957 \times (\text{kreatinin mg/dl}) + 0.378 \times (\text{bilirubin mg/dl}) + 1.12 \times (\text{INR}) + 0.643] \times 10$
MELD-Na skor Formülü	$\text{MELD Skoru} - \text{Na} - [0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$

Siroz prognozu için bir diğer gösterge ise Child-Turcotte-Pugh skorlamasıdır. Hesaplama kriterleri arasında asit, HE , serum bilirubin düzeyi, serum albümin düzeyi, PT ya da INR yer alır.

Tablo 4: Modifiye Child Turcotte Pugh skorlaması

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Grade 1/2 veya tedavisi kolay olan	Grade 3 ve fazlası
Hepatik ensefalopati	Yok	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT ve ya INR	PT <4 veya INR <1,7	4-6 veya INR 1,7-2,3 arası	>6 veya INR >2,3

Sistematik bir incelemede, Child Pugh skoru 12 ve üstü olan veya MELD skoru 21 ve üstü olan dekompanze siroz hastalarında medyan yaşam süresi 6 ayın altındadır (141).

2.3 Helicobacter Pylori

Günümüzden yaklaşık 100 yıl önce, ilk kez bir mikroorganizmanın midede yaşadığı gözlenmiş olup, 1970'lerde bunun gastritle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Marshall ve Warren 1982 yılında, campylobacter benzeri spiral bir mikroorganizmanın insan midesinde kolonize olduğunu göstermiş, sonrasında bu mikroorganizma H. pylori olarak adlandırılmıştır (142). Bunun ardından H. pylori ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve H. pylori'nin gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT lenfoma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (143).

2.3.1 Helicobacter Pylori'nin Yapısal Özellikleri ve Patogenezi

H. pylori, gram negatif, spiral şekilli, üreaz katalaz ve oksidaz enzimlerine sahip, hepsi uçta olmak üzere 4-7 arasında flagellaya sahip, genişliği 0,5 micron, boyu 3,5

micron olan ve zorunlu mikroaerofilik bir bakteridir. *H. pylori*'nin üreyebilmesi için %5-10'luk karbondioksit içeren ortam gerekir. Mide antrumunu ve korpusuna yerleşir, mukus içinde koloniler oluşturarak yaşarlar. Üreaz enzimi, bakterinin yaşayacağı ortamı oluşturmak için üreyi amonyağa çevirir ve ortamın asiditesini azaltır. *H. pylori*'nin mukusa penetre olması ve ortam pH'sının üreaz enzimi ile yükselmesi sonrası bakteri için uygun yaşam ortamı oluşmuştur. *H. pylori*; Colombia, Skirrow ve Kanlı agar besi yerinde üreyebilir (144).

H. pylori zorlu mide asidi koşullarında hayatta kalmak ve kalıcı bir enfeksiyon oluşturmak için iyi gelişmiş adaptasyon mekanizmalarına sahiptir. *H. pylori* mide lümenine geçtikten sonra pH'ı 2,0 civarında olan son derece zorlu koşullarla karşılaşır. *H. pylori*, yaşamı için zorlu mide ortamıyla mücadele etmek için üreaz, bakterinin morfolojik şekli ve hareket yeteneğini sağlayan flagellası gibi çeşitli virulans faktörlerine sahiptir (145).

2.3.2 Helicobacter Pylorinin Epidemiyolojisi

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının mide epitelinde kolonize olan en yaygın bakterilerden biri olan *H. pylori*'nin insanlara en az 100.000 yıl boyunca eşlik ettiği tahmin edilmektedir (146).

Coğrafi çeşitliliğin ülkeler arasındaki enfeksiyon prevalansını etkilediği bulunmuştur ve sosyo-ekonomik durum, kentleşme düzeyi ve çocukluk dönemindeki kötü sağlık koşulları ülkeler arasındaki enfeksiyon prevalansı varyasyonu ile ilişkilendirilmiştir (147). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz tahmini genel küresel yaygınlığın %44,3 olduğunu göstermiştir (148).

Bakteriyel bulaşmanın kesin yolu bilinmemekle birlikte, belgelenmiş kanıtlar aile üyeleri arasında insandan insana oral-oral veya fekal-oral bulaşmayı desteklemektedir ve bu enfeksiyona yaşamın ilk yıllarında yakalanma şansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (149).

2.3.3 Helicobacter Pylori'nin İlişkili Olduğu Hastalıklar

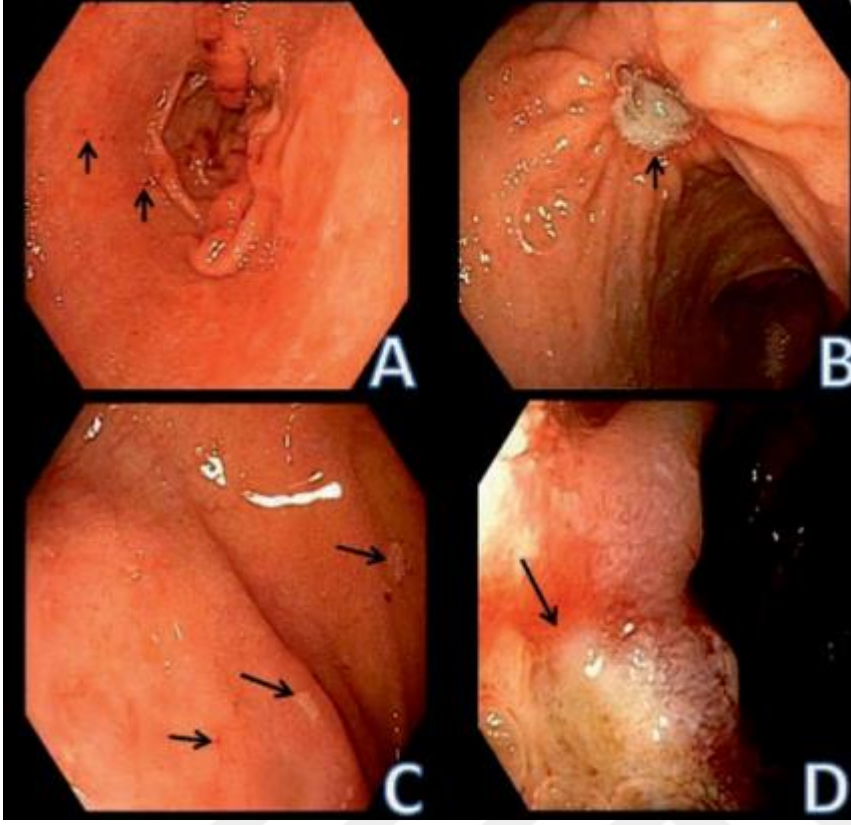
Midede kalıcı enfeksiyon oluştuğunda, akut ve kronik gastrit, peptik ülser hastalıkları, mide kanseri ve MALT lenfoması gibi çeşitli gastro-duodenal komplikasyonlar gelişebilir (2). Ancak hastalarda ciddi komplikasyon gelişme sıklığı

oldukça düşüktür. H. pylori ile enfekte olan her 10.000 hasta arasında sırasıyla 1, 10-300 ve 100-1000'den az hastada MALT lenfoma, mide kanseri ve peptik ülser hastalığı geliştiği tahmin edilmektedir. Tüm mide ülserlerinin yaklaşık %70'inin ve tüm duodenum ülserlerinin %80'e kadarının H. pylori enfeksiyonundan kaynaklandığı bulunmuştur (150).

Akut H. pylori gastriti: Bakteri mide mukozasında invaze olduktan sonra, akut inflamatuvar süreç başlar. Hafif ateş ve bulantı ile klinik oluşturabilir. Endoskopik incelemede gastrik mukozada hafif hiperemi, biyopsi incelemesinde ise akut nötrofilik gastrit, yüzey epitelinde dejenerasyon ve polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu görülür. Tedavi edilmediğinde kronik gastrit gelişir (151).

Kronik H. pylori gastriti: Akut faz sonrasında, gelişen inflamasyonun ilerlemesi ile gelişir. Midenin farklı bölgelerine kolonize olabilir. Tutulum yerine göre gastrit paterni gelişir. Antrum predominant, korpus predominant ve non atrofik pangastrit şeklindedir. Antrumda gelişen predominant gastritten duodenal ülser ile sonlanırken, korpus predominant gastriti gastrik ülser ve intestinal metaplazi sonucunda mide kanseri ile sonuçlanabilir. Non atrofik pangastritin ise MALT lenfoma ile ilişkisi bulunmuştur (152).

Peptik Ülser: Peptik ülserler, mide ve duodenumda bulunan, mukozanın soyulmuş olması ve defektin submukoza veya muskularis propriaya doğru uzanması ile karakterize, asit kaynaklı lezyonlardır. Bu derinliğe ulaşmayan lezyonlara erozyon denir (21). H. pylori mukozal tabakadaki nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlarla inflamatuvar bir yanıtı neden olur ve epitelyal hücre dejenerasyonu ve hasarı gelişir. Gastrit genellikle antrumda daha şiddetlidir ve korpusta çok az inflamasyon vardır veya hiç yoktur. Peptik ülseri olduğu tespit edilen tüm hastalara H. pylori testi yapılmalıdır (153). H. pylori'nin in vivo ve in vitro deoksiribonükleik asit onarımını azalttığı kaydedilmiştir. Bu da bütün inflamatuvar süreci prekanseröz sürece ilerletmektedir (154).



Şekil 2: Mide ve duodenumda peptik erozyonlar ve ülserler. A: Mide antrumunda küçük erozyonlar. B: Mide gövdesindeki iyi huylu peptik ülser. C: Duodenal erozyonlar. D: Duodenum ülseri (155)

Gastrik Adenokarsinom: Gözlemsel ve deneysel çalışmaların birleşimine dayanarak, popülasyondaki atfedilebilir mide kanseri riskinin (H. pylori olmasaydı popülasyonda meydana gelmeyecek olan mide kanseri oranı) %75 olduğu tahmin edilmiştir (156). Bu oran doğrultusunda H. pylori tüm kanserlerin %5,5'inden sorumlu olacaktır. Bu da onu dünya çapında kanserin önde gelen bulaşıcı nedeni haline getirecek ve tanımlanmış bir malignite nedeni olarak sigaradan sonra ikinci sırada yer alacaktır.

Her ne kadar H. pylori kaynaklı karsinogenezin mekanizmaları henüz yeni anlaşılmaya başlansa da, karsinojenik süreçte en sık sözü edilen faktör inflamasyondur. İnflamasyonun serbest radikal üretimini artırarak kanseri tetiklediği düşünülmektedir. Apoptotik ve nekrotik süreç gelişir ve epitel hücre ölümü artar (157).

Gastrik MALT Lenfoma: Gastrik MALT lenfoması, tüm mide malignitelerinin %1-6'sını ve ektranodal lenfomaların %20-40'ını oluşturan nispeten nadir ve yavaş ilerleyen bir B hücreli neoplazidir. H. pylori enfeksiyonu gastrik MALT lenfomalarının

yaklaşık %90'ında rol oynar ve bu nedenle H. pylori'nin yok edilmesi, H. pylori (+) gastrik MALT lenfomanın ilk basamak tedavisini oluşturur ve bu durum hastaların yaklaşık %90'ında tam remisyona sonuçlanır (158).

2.3.4 Helicobacter Pylori Tanısı

Hastalar epigastrik karın ağrısı, yanma, yemek sonrası dolgunluk veya erken doyma gibi semptomlarla başvurduğunda tanı klinik şüphe ile başlar (152). Klasik olarak duodenum ülseri olan hastalar, aç karnına kötüleşen karın ağrısından şikayet ederler ve yemeklerden iki ila üç saat sonra veya geceleri açlık veya karın ağrısı tarif ederler. Bunun tersine, mide ülseri olan hastalarda mide bulantısı, kusma, kilo kaybı ve yemek sonrası karın ağrısı şikayetleri vardır. Yaşlı hastalar genellikle minimal düzeyde semptomatiktir ve tedavi edilmemiş peptik ülseri olan bazı hastalarda spontan iyileşme nedeniyle aralıklı semptomlar görülebilir ve daha sonra non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) kullanımının devam etmesi veya H. pylori enfeksiyonu gibi risk faktörlerinin devam etmesi nedeniyle nüksetme görülebilir (159).

Klinik semptomlar olası bir peptik ülser hastalığını düşündürüyorsa ve herhangi bir alarm semptomu yoksa, antisekretuar tedavi ile ampirik tedaviye başlanabilir. Ayrıca, H. pylori peptik ülserin yaygın bir nedeni olduğundan, alarm özellikleri olmayan 55 yaşın altındaki hastalarda H. pylori için invaziv olmayan bir test (dışkı antijeni veya üre nefes testi) ve sonuca göre tedavi stratejisi önerilmektedir (160). Yaşlı hastalarda ve alarm semptomları olanlarda tanının konulması için endoskopi önerilmektedir. Alarm semptomları arasında gastrointestinal kanama, kilo kaybı, erken doyma, disfaji veya odinofaji, ailede üst gastrointestinal malignite öyküsü, demir eksikliği anemisi veya 55 yaş üstü hastalarda yeni üst gastrointestinal semptomlar yer alır (161). Üst GIS endoskopi tanı için altın standarttır. Mide biyopsisi ile H. pylori'yi tespit etmek için kullanılabilir ve aynı zamanda maligniteyi de dışlayabilir.

Tablo 5: Helicobacter Tanı Testleri ve Kullanım Avantaj ve Dezavantajları (162)

Test	Duyarlılık	Özgüllük	Avantajları	Dezavantajları
Seroloji	%85-92	%79-83	Yalnızca PPI veya antibiyotik kullanımından etkilenmeyen testtir	Tedaviyi doğrulayamaz.
Üre nefes testi	%95	%96	Tedaviyi doğruluyor	Doğruluğu PPI ve antibiyotik kullanımından etkileniyor.
Gaita antijen testi	%95	%94	Tedaviyi doğruluyor	Doğruluğu PPI ve antibiyotik kullanımından etkileniyor.
Hızlı Üreaz testi	%98	%99	Ucuz ve tedaviyi doğruluyor	Endoskopi gerekir, tedavi veya PPI kullanımı sonrası doğruluğu azalır
Histoloji	>%95	>%95	Görüntülemeye izin verir, tedaviyi doğrular. Eşlik eden H. pylori komplikasyonlarının tanısını koyar.	PPI ve antibiyotik kullanımından etkilenir. Endoskopik işlem gerektirir.
Kültür	%70-90	%100	Antimikrobiyal duyarlılığı belirlenir ve tedaviyi doğrular	PPI ve antibiyotik kullanımından etkilenir. Endoskopik işlem gerektirir.

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

2.3.5. Helicobacter Pylori Tedavisi

Helicobacter pylori'nin eradikasyonu için endikasyonlar (163)

- Peptik ülser hastalığı
- Mide MALT lenfoması
- Fonksiyonel dispepsi
- İdiyopatik trombositopenik purpura
- Nedeni açıklanamayan demir eksikliği (yeterli tanısal incelemeden sonra)
- Peptik ülser hastalığı öyküsü olan bir hastada asetilsalisilik asit veya NSAID ile uzun süreli tedaviye başlanmadan önce
- Asetilsalisilik asit veya NSAID tedavisi altında üst GIS kanama geçiren hasta
- Tedavi olmak isteyen hasta

Günümüzde tedavinin klaritromisin direncine göre belirlenmesi önerilmiştir. Klaritromisin direncinin %15'ten yüksek olduğu bölgelerde üçlü tedavi rejiminin terkedilerek, bizmut içeren dördü veya bizmut dışı dördü (proton pompa inhibitörü, amoksisilin, klaritromisin ve bir nitroimidazol) tedaviler önerilmektedir. Klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu bölgelerde ise üçlü tedavinin kullanılabileceği, tedavi başarısızlığı durumunda bizmutlu dördü tedavinin ikinci basamak tedavi olarak verilebileceği belirtilmiştir. Bizmutlu tedavinin de 14 gün olarak verilmesi önerilmektedir (164).

2.4. Siroz ve Helicobacter Pylori İlişkisi

Çeşitli karaciğer hastalıkları olan hastalardan alınan karaciğer örneklerinde H. pylori veya Helicobacter türlerinin varlığı gözlenmiştir. H. pylori'nin karaciğer hastalıkları üzerindeki patogenezi hakkında bilgiler artmaktadır (4-9). Fakat yüksek kaliteli klinik çalışmalarda negatif korelasyonlar da tespit edilmiştir (10-13). Helicobacter pylori'nin neden olduğu mide ve/veya duodenum ülserlerinin prevalansı, karaciğer sirozu olan hastalarda daha yüksektir (14-15). H. pylori'nin

eradikasyonu sirotik hastalar için faydalı olabilir çünkü tekrarlayan peptik ülser ve kanama riskini azaltır (16-17).

Ayrıca *H. pylori*'nin, karaciğer sirozu üzerine olan etkileri ve prognoza etkisi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ju Huang ve ark. (165) 2017 yılında yaptığı çalışmaya göre, *H. pylori* enfeksiyonunun HBV'nin neden olduğu karaciğer hasarını arttırması mümkündür (165). Ayrıca HBV hastalarının, HBV ile ilişkili siroz ve HBV ile ilişkili hepatik karsinoma ilerlemesi, *H. pylori* koenfeksiyonu ile artmaktadır. Komplike *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda, karaciğer hastalığının ilerlemesini geciktirmek için *H. pylori*'nin yok edilmesi gerekmektedir (165).

Abdelfattah M Attallah ve ark. (166) 2022 yılında yaptığı araştırmaya göre, HCV ile enfekte hastalarda, *H. pylori* pozitifliği ile, karaciğer fibrozisi ve karaciğer sirozu gelişme hızı artmaktadır (166). Yapılan başka bir araştırmaya göre, *H. pylori* enfeksiyonu ile birlikte artan inflamatuvar belirteçler ve vasküler medyatörler nedeniyle portal ven trombozu ve HCC gelişme sıklığı artmaktadır. Üstelik *H. pylori*'nin ortadan kaldırılması bu komplikasyonların görülme sıklığını azaltabilir (167). Bang Li Hu ve ark. (168) 2013 yılında yaptığı araştırmaya göre, mevcut kanıtlar HE hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun daha yüksek prevalansını doğruladı. Fakat *H. pylori*'nin kan amonyak düzeyinin artması üzerindeki etkisini veya *H. pylori*'nin yok edilmesinin kan amonyak düzeyinin azaltılması ve HE'nin iyileştirilmesi üzerindeki etkinliğini destekleyen bir kanıt yoktur (168).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 01.01.2018 ve 31.12.2023 tarihleri arasında, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gastroenteroloji polikliniğine başvuran siroz tanısı olup üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılan ve biyopsi materyali alınan 113 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan (01/11/2023 tarihli, Karar No:2023-135) sonra tez çalışmasına başlandı.

Karaciğer hastalığının tanısı; öykü, fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri (PT, albümin), radyolojik görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer histolojisi ve/veya özofageal varislerin varlığı ile konuldu. Olgularda karaciğer siroz etiyojisi belirlendi. Etiyojisi belirlenemeyenler kriptojenik siroz grubuna dahil edildi. Karaciğer sirozunun ciddiyetinin belirlenmesinde MELD-Na skorlaması kullanıldı.

Seçilen hastalardan yapılmış olan üst gastrointestinal endoskopi ile antrumdan (pilordan 2 cm uzaklıktan) 2 adet, mide korpusundan 2 adet biyopsi alınmıştır. Üst GIS endoskopi Fujinon marka EG590 tipi gastroskopa gerçekleştirilmiştir. Rutin biyopsilerin dışında hastada lezyon tespit edilmiş ise, lezyondan da multiple biyopsiler alınmıştır. Biyopsi materyalleri hematoksilin-eozin ile boyanarak H. pylori varlığı araştırılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grup hastalar, endoskopi ile yapılan mide biyopsisinde H. pylori tanısı alıp, 2 haftalık H. pylori tedavisini tamamlayan ve tedavi sonrası kontrol testleri negatif olan hastalardır. İkinci grup hastalar, endoskopi ile yapılan mide biyopsisinde H. pylori tanısı alan fakat tedavi verilmeyen hastalardan seçildi. Üçüncü grup olarak ise endoskopi ile yapılan mide biyopsisinde H. pylori saptanmayan hastalar alındı. Birinci grup hasta, H. pylori tedavisi almış 35 hasta olarak belirlendi. Hastalara tedavi olarak 15 günlük, 2x1 pozoloji 20 mg rabeprazol, 2x1 pozoloji ile 1000 mg amoksisilin, 2x1 pozoloji ile 500 mg metranidazol, 2x2 pozoloji ile 262 mg bizmut tablet reçetesi verildi. Bu hastalar içinden 2 hasta farklı nedenlerden dolayı exitus olduğundan, 2 hasta takibe gelmediği için, 1 hasta ise yan etkiler nedeni ile tedaviyi bıraktığı için 30 hasta üzerinden istatistiksel çalışmalar yapılmıştır. Tedavisi tamamlanan hastalara tedavi bittikten 45 gün sonra poliklinik kontrolü yapılmış ve H. pylori gaita testi ile tedavi sonunda H. pylori enfeksiyonu değerlendirilmiş ve H. pylori negatif olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların H. pylori tedavisi reçete edildiği andaki ve tedavi tamamlandıktan sonra, kontrol testinde H. pylori negatif olduğu

sıradaki laboratuvar verileri incelendi. İkinci gruptaki hastalar, eradikasyon endikasyonu olmadığı için, H. pylori tedavi reçetesi almayan H. pylori (+) hastalardan oluşturuldu. Hastaların H. pylori (+) biyopsi zamanında ve 2 ay sonra yapılan laboratuvar değerlendirilmesi analiz edildi. Üçüncü grup ise yine biyopsi anı ve 2 ay sonraki laboratuvar analizleri ile incelendi. Her üç grubun laboratuvar değerleri ve MELD-Na skoru, biyopsi anı ve 2 ay sonrası olarak grup içinde ve gruplar arasında olmak üzere kıyaslandı.

Hastalar H. pylori varlığına göre 2 gruba ayrılarak H. pylori (+) olan ve H. pylori (-) olan hastaların laboratuvar ve klinik verileri kıyaslanmıştır.

Veriler SPSS versiyon 21.0 ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arasındaki kıyaslaması student t test ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arasındaki kıyaslaması Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin kıyaslaması ki kare testi ile gerçekleştirilmiştir. Siroz olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin kıyaslanması bağımlı gruplar t testi ile değerlendirilmiştir. Farklı grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerindeki değişimin istatistiksel analizi tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile yapılmıştır. P değeri 0,05'in altında olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 113 hasta dahil edilmiş olup, 55 erkek, 58 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $63,53 \pm 11,41$ olarak saptanmıştır. Hastaların siroz etyolojisi incelendiğinde en sık neden kriptojenik olarak bulunmuştur (35 hasta / %31). NAYKH'e sekonder siroz 21 hastada saptanmışken Hepatit B nedenli siroz 18 hastada saptanmıştır. Siroz nedenleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastalar ve Siroz Etiyolojileri

Etiyolojik Neden	Hasta sayısı (n,%)
Kriptojenik	35 (%31)
NAYKH	21 (%18,6)
HBV	18 (%15,9)
Alkol	12 (%10,6)
PBC	12 (%10,6)
Kardiak Siroz	6 (%5,3)
Portal Ven Trombozu	5 (%4,4)
Otoimmün	3 (%2,7)
Metabolik Hastalıklar	1 (%0,9)
TOPLAM	113 (%100)

NAYKH: Non- alkolik yağlı karaciğer hastalığı HBV: Hepatit B Virüsü PBC. Primer Biliyer Kolanjit

İncelenen 113 hastanın 65 tanesinde *H. pylori* saptanırken (%57,5) 48 hastada *H. pylori* saptanmamıştır. *H. pylori* saptanan 35 hastaya tedavi verilmiş olup, 5 hasta tedavisini tamamlayamamıştır. *H. pylori* saptanan hastalardan 30 hasta ise tedavi reçetesi almamıştır. Tedavi reçetesi verilen 30 hastanın tedavi sonrasındaki *H. pylori* gaita antijen testi negatif görülmüştür. Tedavisini tamamlayamayan 2 hasta bu süreç içinde exitus olmuştur. Bir hasta tedaviye uyumsuzluk gösterip, tedaviyi yarıda bırakmıştır. İki hasta ise tedavi sonrası kontrole gelmemiştir.

Hastaların batın içi asit miktarı incelenmiş olup 88 hastada (%77,9) batın içi asit görülmemiştir. Altı hastada (%5,3) Grade 1 seviyesinde, 5 hastada (%4,4) Grade 2 seviyesinde, 14 hastada (%12,4) ise Grade 3 seviyesinde asit tespit edilmiştir. Hastaların başvuru anındaki önemli laboratuvar değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Başvuru Anındaki Önemli Laboratuvar Değerleri

Kreatin (mg/dl)	0,82±0,42
Sodyum (mg/dl)	138 (136-141)
INR	1,24 (1,12-1,41)
AST (IU/L)	45,28 ± 26,57
ALT (IU/L)	29,72 ± 16,52
Albumin (g/L)	4,54 ± 6,12
Total Bilirubin (mg/ dL)	1,37 ± 1,17
Hemoglobin (g/dL)	12,3 (10,9-13,75)
MELD-Na skoru	11,78 ± 4,40
Platelet (10 ⁶ /L)	144.309 ± 97.201
Nötrofil sayısı (10 ⁶ /L)	3631,68 ± 1762,01
Beyaz küre (10 ⁶ /L)	5610 (4150-7155)
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1450 (950-1935)

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz INR: International Normalized Ratio MELD-Na: Model of End stage Liver Disease-Sodyum

H. pylori açısından pozitif ve negatif hastaların başvuru anında laboratuvar değerleri Tablo 8’de verilmiştir. Buna göre iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren bir değer saptanmamıştır.

Tablo 8: H. pylori Açısından Pozitif ve Negatif Hastaların Başvuru Anında Laboratuvar Değerleri

Parametre	H. pylori pozitif (n=65)	H. pylori negatif (n=48)	p
Yaş	62,02 ± 11,80	65,58 ± 10,63	0,095
Sodyum (mg/dl)	138 (136-141)	138 (136-141)	0,956
Kreatinin (mg/dl)	0,76 ± 0,33	0,90 ± 0,50	0,095
AST (IU/L)	44,72 ± 28,99	46,04 ± 23,18	0,789
ALT (IU/L)	29,09 ± 16,23	30,56 ± 17,04	0,645
Albümin (g/L)	4,23 ± 5,17	4,94 ± 7,25	0,566
Total Bilirubin (mg/ dL)	1,35 ± 1,28	1,39 ± 1,02	0,850
MELD-Na	11,14 ± 4,39	12,65 ± 4,31	0,071
Trombosit (10 ⁶ /L)	139.615 ± 99893	150666 ± 94101	0,549
Nötrofil (10 ⁶ /L)	3.671,38 ± 1843,38	3577,92 ± 1663,17	0,779
INR	1,26 (1,09-1,419)	1,23 (1,15-1,42)	0,511
Hemoglobin (g/dL)	12,4 (10,95-13,95)	12,3 (10,4-13,4)	0,226
Beyaz Küre (10 ⁶ /L)	5640 (4150-7410)	5520 (4040-6953)	0,697
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1500 (920-2100)	1325 (1063-1768)	0,530

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz H. pylori: Helicobacter pylori
INR: International Normalized Ratio MELD-Na: Model of End stage Liver Disease-Sodyum

Tüm hastaların çalışmaya alındığı sırada ve iki ay sonrasındaki laboratuvar değişimi Tablo 9’da verilmiştir. Buna göre, bütün grup dikkate alındığında MELD-Na skorunda artış ve platelet seviyesinde anlamlı azalma görülmüştür (p: 0,003; p: 0,004). Bununla birlikte serum Cre değerinde artış olsa da anlamlı bulunmamıştır (p:0,083).

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Tüm Hastaların Başlangıç ve İki Ay Sonrasındaki Laboratuvar Değişimi

Parametre	Çalışma başlangıcı	Çalışma sonrası	p
Kreatinin (mg/dl)	0,82 ± 0,42	0,89 ± 0,67	0,083
AST (IU/L)	44,7 ± 24,68	45,49 ± 35,80	0,787
ALT (IU/L)	29,86 ± 16,46	29,48 ± 18,78	0,818
Albümin (g/L)	4,59 ± 6,26	4,10 ± 4,41	0,502
Total Bilirubin (mg/ dL)	1,39 ± 1,19	1,51 ± 1,26	0,138
MELD-Na	11,81 ± 4,47	12,74 ± 5,42	0,003
Platelet (10 ⁶ /L)	147768 ± 97892	136576 ± 87068	0,004
Nötrofil (10 ⁶ /L)	3650,00 ± 1752,13	3687,59 ± 1920,33	0,765
Sodyum (mg/dl)	138 (136-1419)	138 (135-140)	0,090
INR	1,24 (1,12 – 1,41)	1,26 (1,11-1,40)	0,816
Hemoglobin (g/dL)	12,3 (10,90-13,75)	12,15 (10,33-13,58)	0,421
Beyaz Küre (10 ⁶ /L)	5610 (4150-7155)	5460 (4150,-7178)	0,715
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1450 (950-1935)	1295 (933-1858)	0,138

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz INR: International Normalized Ratio MELD-Na: Model of End stage Liver Disease-Sodyum

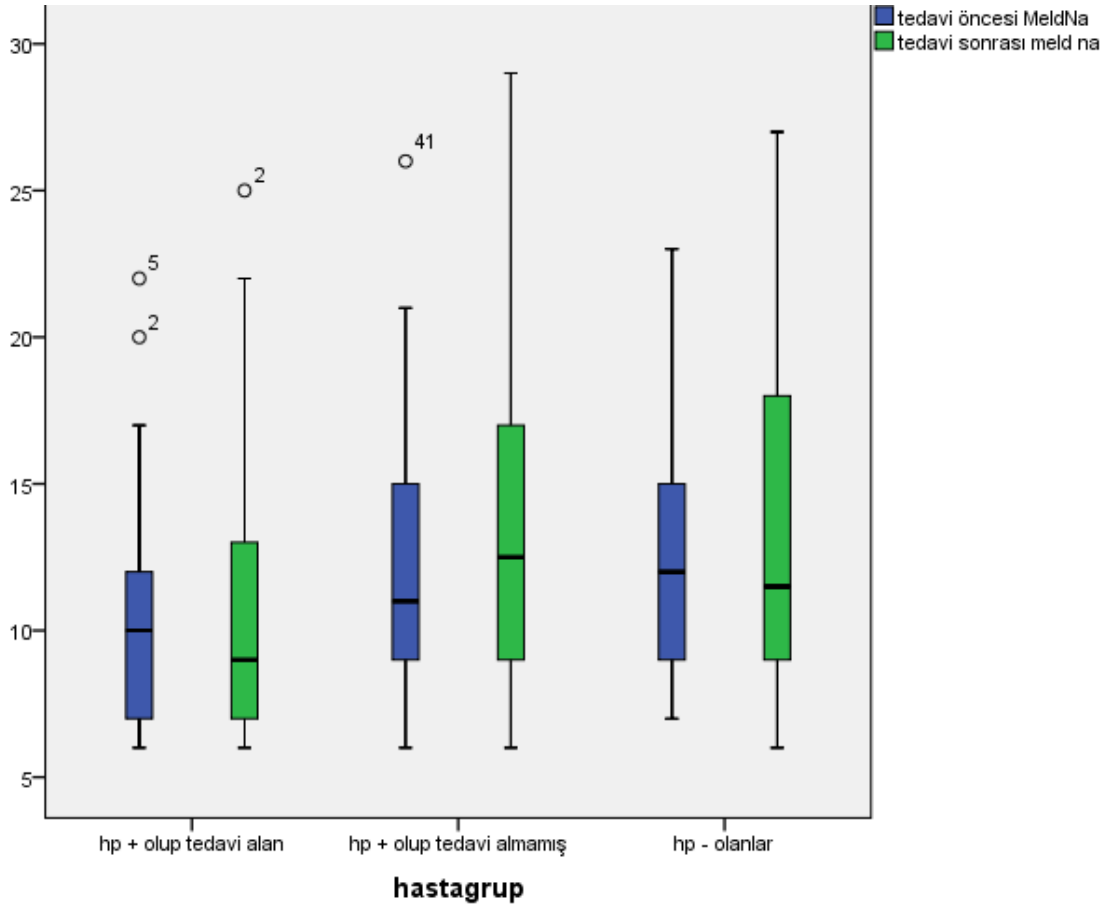
H. pylori (+) olan hastaların, çalışmaya alındığı ve tedaviyi tamamlayıp, H. pylori açısından negatif olduğu andaki laboratuvar değerleri Tablo 10 ile gösterilmiştir. Buna göre, H. pylori tedavisi alan hastalarda 2 ay içerisinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir.

Tablo 10: H. pylori (+) Hastaların Çalışmaya Alındığı Sırada ve Tedaviyi Tamamladığı Dönemdeki Laboratuvar Değişimi

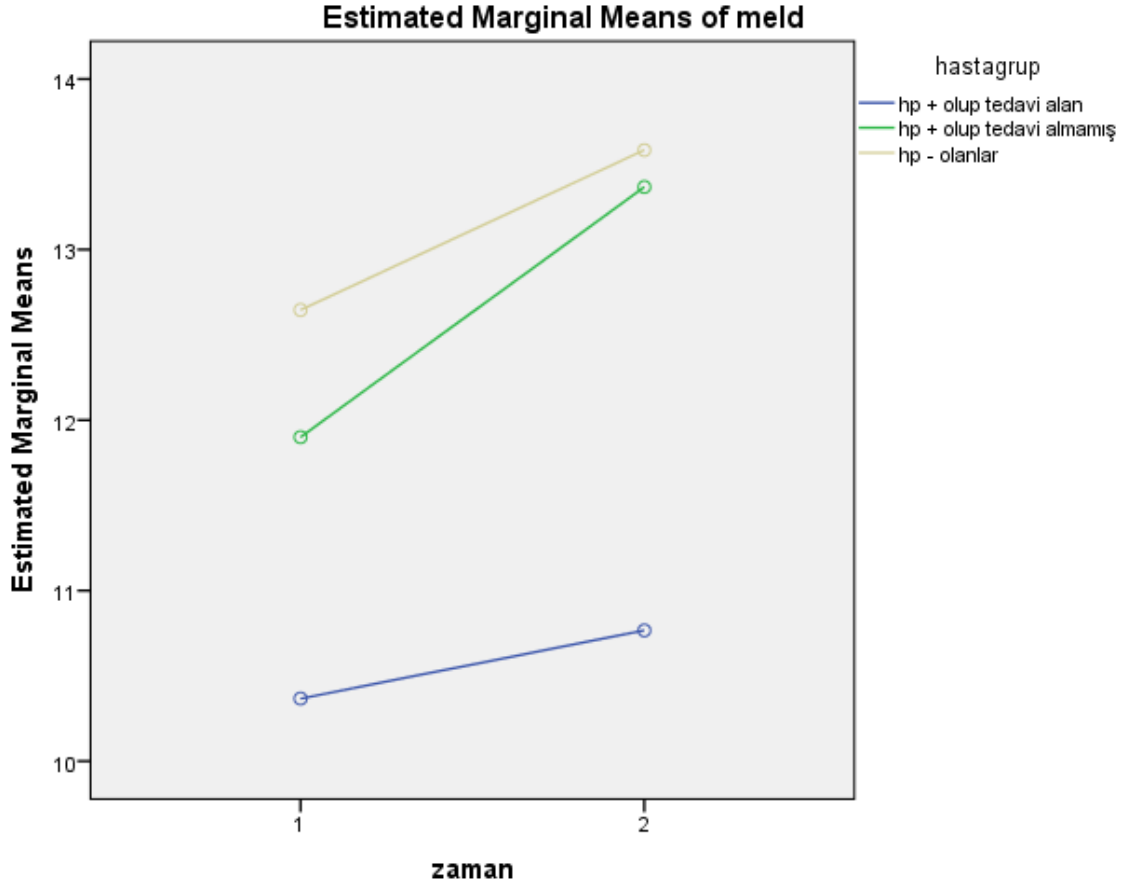
Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kreatinin (mg/dl)	0,66 ± 0,17	0,69 ± 0,20	0,370
AST (IU/L)	43,70 ± 27,79	41,27 ± 20,69	0,527
ALT (IU/L)	29,67 ± 14,35	27,67 ± 11,50	0,440
Albümin (g/L)	5,08 ± 7,57	3,69 ± 0,65	0,318
Total Bilirubin (mg/ dL)	1,41 ± 1,41	1,51 ± 1,38	0,488
MELD-Na	10,37 ± 4,21	10,77 ± 4,83	0,446
Platelet (10 ⁶ /L)	131.700 ± 61.491	131.866 ± 63.381	0,959
Nötrofil (10 ⁶ /L)	3091,00 ± 1269,11	3203,00 ± 1442,83	0,510
Sodyum (mg/dl)	139 (136-141)	138 (136-141)	0,522
INR	1,24 (1,07-1,41)	1,225 (1,068-1,413)	0,381
Hemoglobin (g/dL)	12,6 (11,1-14,1)	12,45 (11,33-13,90)	0,640
Beyaz Küre (10 ⁶ /L)	5320 (3870-6000)	5270 (4183-6510)	0,984
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1500 (900-2200)	1555 (980-2345)	0,705

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz INR: International Normalized Ratio MELD-Na: Model of End stage Liver Disease-Sodyum

H. pylori olup tedavi alanlar, tedavi almayanlar ve H. pylori negatif hastalar olmak üzere üç ayrı grup yapılarak grupların iki ay içerisindeki MELD-Na skorlarındaki değişim kıyaslanmıştır. Buna göre her üç grupta da MELD-Na skorlarında artış gözlenmiş olup, gruplar arasında MELD-Na skorundaki artış farkı anlamlı izlenmemiştir (p=0,440). Grupların MELD-Na skorlarındaki değişim şekil 3 ve şekil 4 de gösterilmiştir.



Şekil 3: Grupların iki ay içindeki MELD-Na skorundaki değişimini gösteren grafik



Şekil 4: Grupların iki ay içindeki MELD-Na skorundaki değişimini gösteren grafik/2

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza gastroenteroloji polikliniğine başvuran, siroz tanısı olan ve üst GİS endoskopisi ile biyopsi örneği alınan hastalar dahil edilmiş, H. pylori enfeksiyonu ve siroz hastalığının prognozu arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve H. pylori tedavisinin siroz üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmamıza göre H. pylori olan hastalarda laboratuvar verilerinde kötüleşme izlenmemiştir. Ayrıca H. pylori tedavisi sonrası hastalarda MELD-Na skorundaki artışın yavaşlatılabileceğine dair verilere ulaşılmıştır.

Çalışmaya 113 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $63,53 \pm 11,41$ olarak saptandı. Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sirozun en sık nedeni sırasıyla alkol, HCV, HBV ve NAYKH'dır (58). Bizim çalışmaya aldığımız hastaların siroz etyolojisi incelendiğinde ise NAYKH'e sekonder siroz 21 (%18,6) hastada saptanmışken Hepatit B nedenli siroz 18 (%15,9) hastada saptanmıştır. Etiyolojisi belirlenemeyen hastalar kriptojenik siroz olarak kabul edilmiş olup, 35 hasta tespit edilmiştir ve %31 oranındadır. Daha nadir nedenler olarak, alkole bağlı siroz gelişen 12 (%10,6), primer biliyer kolanjit 12 (%10,6), kardiyak siroz 6 (%5,2), portal ven trombozu 5 (%4,4), otoimmün hepatit 3 (%2,7), metabolik hastalıklar sebebiyle (Caroli Hastalığı) 1'er kişi (%0,9) tespit edilmiştir. Çalışmamızda NAYKH'e bağlı ve HBV'ye bağlı siroz hastalığı en sık etyoloji olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da HBV'ye bağlı siroz en önemli etyolojik neden olarak görülmektedir (21,171.) NAYKH'e bağlı siroz, çalışmamızda oldukça yüksek oranda olup, NAYKH'e bağlı sirozun, toplumlarda giderek artış gösteren eğilimi ile uyumluluk göstermiştir ve bazı bölgelerde sirozun en sık nedeni haline gelmiştir (171,172). Ülkemizde 2021 yılında DM oranı %15,5 ve prediyabet oranı %30,2 saptanmış olup bu kadar diyabet ve prediyabet olan bir toplumda NAYKH'e bağlı siroz hastalığı beklenen bir sonuçtur (173). Kriptojenik siroz, herhangi bir neden saptanamayan siroz anlamına gelir. Kriptojenik siroz olan hastaların, NAYKH'e bağlı siroz olan hastalar ile benzer özellikler (Obezite, Diabetes Mellitus, metabolik sendrom) göstermesi nedeni ile kriptojenik siroz hastalarının çoğunluğunun NAYKH'e bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (174). Kriptojenik sirozun diğer potansiyel nedenleri, daha önceden HBV enfeksiyonu geçirmek, inaktif hale gelmiş otoimmün hepatit, vasküler hastalıklar olarak sıralanabilir (174,175). Çalışmaya aldığımız hasta grubunda en sık etyolojik kriptojenik siroz saptanmasının nedeninin de ülkemizde sık görülen NAYKH

zamanında tanısının konulamaması ve daha önceden aktif olan HBV hastalığının o sırada saptanamamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

H. pylori ve siroz birlikteliği üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da, siroz tanısı olan hastaların üzerinde H. pylori varlığında prognoz üzerine etkisi açısından yapılmış olan çalışmalar yetersizdir. Çalışmaya aldığımız hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde çalışmaya ilk alındıkları anda H. pylori açısından negatif ve pozitif olan iki grup arasında, yaş, serum Na, kreatinin, AST, ALT, albümin, total biliubin, MELD-Na skoru, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, beyaz küre sayısı, hemogloin değeri, INR değeri, lenfosit sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda siroz hastalarında H. pylori birlikteliğinin prognozu kötüleştirdiğine dair veri bulunamamıştır.

Bu konuda Abdel Razik ve ark. (167) da 2020 yılında yaptığı çalışmada, siroz tanılı hastalarda H. pylori varlığında portal ven trombozu ve HCC riskinde artış saptanmış olup, yazarlar bu sürecin inflamatuvar mediatörler aracılığı ile geliştiğini öne sürmüştür (167). Başka bir çalışmada ise HE ve H. pylori arasındaki ilişki incelenmiş ve H. pylori enfeksiyon taşıyan hastalarda HE riskinin arttığını bulmuşlardır (168). HBV ve H. pylori koenfeksiyonu üzerine 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise H. pylori'nin HBV'li hastalarda karaciğer fibrozisini hızlandırdığı, karaciğer sirozu ve hepatik karsinom gelişme hızını artırdığı tespit edilmiştir (165). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada HCV ve H. pylori birlikteliği incelenmiş ve HCV tanılı hastalarda H. pylori pozitifliği ile karaciğer fibrozisi ve karaciğer sirozunun gelişme hızının arttığı saptanmıştır (166). HCV olan hastalarla ilgili yapılan bir metaanalizde, kronik hepatit C hastaları kontrol grubu ile kıyaslanmış ve hepatit C olan hastalarda H. pylori daha sık saptanmıştır. Ayrıca yapılan alt grup analizinde HCV ilişkili karaciğer sızoru olan veya HCC olan hastalarda H. pylori sıklığı, siroz olmayan sadece kronik hepatit C olan hastalara göre daha sık bulunmuştur (174). Benzer nitelikte bir çalışma 2017 yılında Ju Hang ve ark. (165) tarafından da tasarlanmış, HBV ve H. pylori ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada da HBV'li hastalarda H. pylori varlığının karaciğer fibrozisini hızlandırdığı, karaciğer sirozu ve hepatik karsinom gelişme hızını artırdığını tespit edilmiştir. Bu ilerleyişin altında yatan sebep olarak, inflamuar süreç ve H. pylori enfeksiyonu ile ortaya çıkan çeşitli inflamuar mediatörlerin olabileceği düşünülmektedir (165). MELD-Na skorunun H. pylori'nin varlığı ile değişip değişmedi hakkında yalnız bir çalışma mevcut olup, bu çalışmada H. pylori olan ve olmayan hastalar arasında

MELD-Na skoru farklı saptanmamıştır. Yaptığımız literatür olarak taramasında bu konuda başka çalışma bulunmamıştır (175). Sonuç olarak literatürdeki veriler, H. pylori'nin siroz hastalığının progresyonunu hızlandırdığı veya prognozu kötüleştirdiğine dair yetersizdir. Bizim çalışmamızda da H.pylori birlikteliği olan hastalar ile olmayanlar arasında laboratuvar verileri ve MELD-Na skoru açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu konuda daha fazla hasta içeren çalışmalara olan ihtiyaç devam etmektedir.

Çalışmamızda H. pylori varlığı, hastaların laboratuvar verilerinde bozulma oluşturmamasına rağmen H. pylori eradikasyon tedavisi ile oluşabilecek değişimi değerlendirmek çalışmamızın başka bir hedefiydi. Bu amaçla H. pylori ve siroz birlikteliği olan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri ve MELD-Na skoru kıyaslaması yaparak, tedavinin prognoz parametleri üzerine etkisini gösterecek bir çalışma planladık. Çalışmaya aldığımız hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde, tüm hastaların çalışmaya alınma ve iki ay sonraki laboratuvar değerleri incelendiğinde serum Na, kreatinin, AST, ALT, albümin, total bilirubin, nötrofil sayısı, beyaz küre sayısı, Hb değeri, INR değeri, lenfosit sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat hastaların platelet sayısında anlamlı düzeyde bir azalma ve MELD-Na skorunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış gözlenmiştir. Çalışmaya aldığımız hastalardan H. pylori pozitif olup, H. pylori eradikasyon tedavisini tamamlayan ve H. pylori gaita antijeni negatife dönen hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde; serum Na, kreatinin, AST, ALT, albümin, total bilirubin, MELD-Na skoru, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, beyaz küre sayısı, Hb değeri, INR değeri, lenfosit sayısı açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Farklı bir deyiş ile tüm grupta yaklaşık 2 ay içinde oluşan MELD-Na ve trombosit sayısındaki bozulma, H. pylori tedavisini tamamlayan hastalarda görülmemiştir. Prognoz göstergesi olan MELD-Na skoru ilerleyişinin tedavi sonrası durması ve negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilen platelet sayısındaki düşüşün ortadan kaybolması, inflamatuvar mediatörlerin H. pylori tedavisi ile ortadan kalkmasına bağlı olarak düşünülebilir. Literatürde bu şekilde sonuç verebilen ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Her ne kadar bu şekilde yapılan istatistiksel analizde H. pylori tedavisinin MELD-Na ve trombosit sayısı üzerine olumlu etkisini düşündüren sonuçlar elde edilse de; H. pylori negatif olan, H. pylori pozitif olup tedavi alan ve H. pylori pozitif olup tedavi almayan şeklinde üç ayrı grup oluşturularak

aralarında kıyaslama yapıldığında aradan geçen yaklaşık iki aylık süredeki MELD-Na değişiminin H. pylori pozitif olup tedavi alan grupta daha az olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bir değer elde edilememiştir. Daha fazla sayıda hasta içeren bir analizde, H. pylori eradikasyon tedavisinin daha aşikar bir MELD-Na skoru katkısı saptanabilir. Benzer şekilde eradikasyon tedavisini sonrası daha uzun süre takip yapılan çalışmalar daha anlamlı sonuçlar verebilir.

Her ne kadar H. pylori'nin siroz üzerine olumsuz etkilerini gösteren çok sayıda çalışma olsa da, H. pylori tedavisinin sirotik hastalarda verilmesinin sirozun prognozu üzerine olumsuz etkisini olup olmayacağına dair yapılan çalışmalar oldukça azdır. H. pylori'nin siroz olan hastaların prognozu üzerine etkisini araştırmak için yapılan çalışmalar en çok HE ve H. pylori arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar olacak şekilde dizayn edilmiştir. H. pylori enfeksiyonu varlığının gastrointestinal kanalda üreaz enzimi aracılığı ile amonyak oluşumunu artırdığı düşünülmektedir (176). Bu konuda yapılmış olan çalışmaları toparlayan iki derlemede H. pylori varlığı ile hastalarda amonyak seviyesinin artmış olduğu belirtilmektedir. Yapılmış olan gözlemsel çalışmaların bir kısmında H. pylori eradikasyon tedavisi ile ensefalopati üzerine bir miktar faydalı etkiler gösterilmiş olsa da çalışmaların dizaynı randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için H. pylori eradikasyonunun etkili olduğunu kesin bir şekilde ifade edememektedir. Ayrıca başka çalışmalarda da HE üzerine, H. pylori eradikasyonunun bir faydası saptanamamıştır (17,176). Bu nedenlerden dolayı H. pylori tedavisinin HE üzerine olumlu bir etkisi olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. HE dışında özefagus varis kanaması, SBP, HRS, asit gelişmesi gibi siroz komplikasyonu olan hastalara H. pylori eradikasyonu verilerek, komplikasyonlar üzerine etkisini araştıran çalışma yaptığımız literatür taramasında bulunamamıştır.

Çalışmamıza aldığımız 65 hastada H. pylori enfeksiyonu tespit edilmiş olup, 35 hastaya eradikasyon tedavisi verilmiş, 5 hasta tedaviyi tamamlayamamış ve 30 hasta tedaviyi tamamlamıştır. Tedaviyi tamamlamış olan 30 hastanın tamamının kontrollerde H. pylori gaita antijeninin negatife döndüğü izlenmiştir. H. pylori tedavisi planlanan hastaların %85,7'si tedaviyi tamamlamış, tedaviyi tamamlayanların %100'ünde H. pylori eradike edilmiştir. Yapılan literatür taramasında siroz hastalarında yapılan H. pylori tedavisinin başarısını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Jung ve ark. (177) yaptığı çalışmalarda, H. pylori eradikasyonu %86 olup, kontrol grubu ile benzer

seviyedeydi. Ayrıca Child skorunun değişmesi ile H. pylori eradikasyon oranının başarı oranının değişmediği görölmüştür (177). Başka çalışmalarda da %63-73 civarında H. pylori eradikasyon oranları bulunmuştur (16,178). Bizim alışmamızda, daha önceki çalışmalara göre daha yüksek bir H. pylori eradikasyonu saptanmıştır. Bunun nedenlerinden birisi eradikasyonu değerlendirmek için kullanmış olduğumuz gaita antijen testinin yanlış negatiflik oranının yüksek olması olabilir. Yanlış negatiflik oranını düşürmek için hastalara, testi vermeden önce bir ay boyunca antibiyotik almaması ve 15 gün boyunca proton pompa inhibitörü tedavisi kullanmaması önerilmiştir. Ancak buna rağmen yanlış negatiflikler olabilir. Eradikasyon oranını yüksek olmasının başka bir nedeni ise çalışmada kullanılan H. pylori tedavisinin rejimi olabilir. Biz alışmamızda H. pylori eradikasyonu için oldukça yoğun bir tedavi olan amoksisilin, metranidazol, rabeprazol ve bizmut içeren dörtlü rejimi kullandık. Bu tedavi rejimini siroz hastalarında kullanan bir çalışma literatürde saptanmamış olup bizim çalışmamız bu tedavi rejimini siroz hastalarında değerlendiren ve oldukça yüksek oranda etkinlik sağlayan bir çalışmadır.

H. pylori eradikasyon tedavisi verilen 35 hasta içerisinden yalnız bir tanesi ilaç ilişkili yan etkiler nedeni ile tedavisini bırakmak zorunda kalmıştır. Bu veri siroz hastalarının H. pylori tedavisini yeterli derecede tolere edebileceğini bize göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda da siroz hastalarında yüksek oranda tedavi uyumu olduğu görölmüştür (177). Siroz hastalarında eşlik eden komorbiditeler ve genel durumlarının bozuk olması nedeni ile klinisyenler fazla sayıda ilaç vermemek adına H. pylori eradikasyon tedavisinden kaçınabilmektedir. Ancak çalışmamız göstermiştir ki H. pylori eradikasyon tedavisi endikasyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi ciddi komplikasyonlara neden olmadığından verilebilir. Hatta H. pylori eradikasyon tedavisinin MELD skorundaki kötüleşmeyi olası yavaşlatıcı etkisi göz önüne alındığında endikasyon olan hastalarda tedaviden kaçınılmaması gerektiği çalışmamız sonunda söylenebilir.

Çalışmamız, tek merkezli bir tez çalışması olması ve retrospektif olarak planlanması nedeni ile bazı kısıtlılıklar içermekteydi. Hastanemizde takip edilen hastalar arasından hasta grupları oluşturulduğu için, hasta gruplarının sayısı kısıtlı kaldı. Çok merkezli, daha farklı çalışmalar planlanarak, daha yüksek sayıda hasta içeren ve daha anlamlı verilere ulaşılabilecek çalışmalar mümkündür.

Hastaların daha uzun süre takip edilip, mortalite verileri eklenerek, analiz edildiği çalışmalarda H. pylori eradikasyon tedavisi ve siroz hastalığı arasındaki prognoz ilişkisi açısından daha güzel sonuçlar elde edilebilir. Bu şekilde H. pylori eradikasyon tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkisini daha belirgin olarak ortaya koyabilir.

Eradikasyonun değerlendirilmesi için gaita antijen testi kullanılmış olup, üre nefes testi kullanılsa idi daha kesin sonuçlar elde edilebilirdi. Fakat merkezimizde üre nefes testi olmayıp, gaita antijen testi mevcuttur. Ancak gaita antijen testi de kılavuzlarda tedavi yanıtı değerlendirilmesi için kullanılabileceği belirtilmiştir (163). Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız kendine özgü sonuçlar içermekte olup literatüre önemli katkı sağlamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda H. pylori olan hastaların laboratuvar değerlerinin H. pylori negatif olanlardan farklı olmadığı saptanmıştır. Literatürde bu konuda çelişkili veriler oluphalen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yaptığımız çalışma sonucunda, H. pylori tedavisi alan siroz tanılı hastaların MELD-Na skorundaki artış yavaşlamış olarak bulunmuştur.

Gruplar arası değerlendirmede her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmasa da tüm gruplardaki MELD-Na skoru bozulmasının H. pylori eradikasyonu olan hastalarda görülmemesi, H. pylori tedavisinin olası olumlu prognostik göstergeleri açısından umut vermektedir.

Bazı klinisyenlerin düşüncesine ters olarak, H. pylori eradikasyon tedavisi alan hastalar, tedaviye yeterli uyum göstermiş ve çoğunluğu tedaviyi başarılı şekilde tamamlamıştır. Tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda H. pylori eradike olmuştur. Çalışmamızın genişletilmesi ve anlamlı hale gelebilmesi için tedavinin uzun süre izlendiği daha fazla hasta içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki verilere dayanarak MELD-Na skorunun ilerleyişinin yavaşlaması ve siroz tanılı hastaların tedaviye yüksek uyum göstermesi nedeni ile H. pylori eradikasyon tedavisinin endikasyonu olan hastalarda başlanmasını öneriyoruz.

7. KAYNAKÇA

1. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MDCF, Zaterka S et al. IVTH BRAZILIAN CONSENSUS CONFERENCE ON HELICOBACTER PYLORI INFECTION. *Arq Gastroenterol*. 2018; 55(2):97-121.
2. Jiang J, Chen Y, Shi J, Song C, Zhang J, Wang K. Population attributable burden of *Helicobacter pylori*-related gastric cancer, coronary heart disease, and ischemic stroke in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(2):199-212.
3. Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018; 64(3):251-254.
4. Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, Cutufia MA, Fagoonee S, Silengo L et al. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004 15;10(4):598-601.
5. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of *Helicobacter* species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1273-7.
6. Xuan SY, Li N, Qiang X, Zhou RR, Shi YX, Jiang WJ. *Helicobacter* infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol*. 2006 21;12(15):2335-2340.
7. Cindoruk M, Cirak MY, Unal S, Karakan T, Erkan G, Engin D et al. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20(1):33-6.
8. Pirouz T, Zounubi L, Keivani H, Rakhshani N, Hormazdi M. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(7):1456-9.
9. Esmat G, El-Bendary M, Zakarya S, Ela MA, Zalata K. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. *J Viral Hepat*. 2012; 19(7):473-9.
10. Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2015 19;15:25.

11. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Noh YS, Lee IS, Choi MG. Helicobacter pylori infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016 28;22(8):2592-600.
12. Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Wang Y, Peng Y. Helicobacter pylori Infection Is Not Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in China. *Front Microbiol.* 2018 31;9:73.
13. Cai O, Huang Z, Li M, Zhang C, Xi F, Tan S. Association between Helicobacter pylori Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Single-Center Clinical Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 21;2018:8040262.
14. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. Helicobacter pylori seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med.* 2000;56:206–210.
15. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Cutufia MA, Turrini F, Grigioni WF et al. Helicobacter infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? *Med Hypotheses.* 2000; 54(2):275-7.
16. Mitrică D, Pleșa A, Constantinescu R, Drug V, Stanciu C. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy in cirrhotic patients with peptic ulcer disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011;115: 367-374
17. Chang SS, Hu HY. H. pylori eradication lower ulcers in cirrhosis. [Corrected]. *J Dig Dis.* 2014 Aug;15(8):451-8. doi: 10.1111/1751-2980.12159. Erratum in: *J Dig Dis.* 2014;15: 583.
18. Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver Transpl Surg.* 1999;5: 366-368.
19. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27: 1147-1151.
20. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat.* 2014; 27: 764-769.
21. Karataş D. Karaciğer Sirozunda Helicoacter Pylori Enfeksiyonu Sıklığı. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, 2019.
22. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 2012;32: 1039-1052.
23. Melato M, Mucli E. Something new in liver cirrhosis epidemiology. *Lancet.* 1989; 12;2: 395-396.

24. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013;145: 375-382.e1-2.
25. Qua CS, Goh KL. Liver cirrhosis in Malaysia: peculiar epidemiology in a multiracial Asian country. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 :1333-1337.
26. Baik SJ, Kim TH, Yoo K, Moon IH, Choi JY, Chung KW et al. Decreased S100B expression in chronic liver diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32: 269-276
27. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis*. 2005;10: 927-939.
28. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. *Rev Prat*. 2005;55: 1527-1532.
29. Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, Cadzow E, Dillon JF, Fraser A et al. Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: implications for treatment cost-effectiveness. *Hepatology*. 2013;57: 451-460.
30. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000;31: 1014-1018.
31. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350: 1118-29
32. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2: 263-83.
33. Lv GC, Yao JM, Yang YD, Zheng L, Sheng JF, Chen Y et al. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19: 3481-6.
34. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH Jr et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology*. 2008;48: 1167-1674.
35. Wungjiranirun M, Sharzehi K. Wilson's Disease. *Semin Neurol*. 2023;43: 626-633.
36. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology*. 2008;48: 991-1001.

37. Britton RS, Brown KE. Genetic hemochromatosis and Wilson's disease: role for oxidant stress? *Hepatology*. 1995;21: 1195-1197
38. Camaschella C. Treating iron overload. *N Engl J Med*. 2013;368: 2325-2327.
39. van Os E, van den Broek WW, Mulder PG, ter Borg PC, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2007;46: 1099-1103.
40. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011;377: 1600-1609.
41. Popov Y. Mouse model of primary biliary cirrhosis with progressive fibrosis: are we there yet? *Hepatology*. 2013;57: 429-431
42. Wu SJ, Yang YH, Tsuneyama K, Leung PS, Illarionov P, Gershwin ME, et al. Innate immunity and primary biliary cirrhosis: activated invariant natural killer T cells exacerbate murine autoimmune cholangitis and fibrosis. *Hepatology*. 2011;53: 915-925.
43. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44: 85-90.
44. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398: 1359-1376.
45. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*. 2006;367 :52-56.
46. Tan DJH, Setiawan VW, Ng CH, Lim WH, Muthiah MD, Tan EX, Dan YY, Roberts LR, Loomba R, Huang DQ. Global burden of liver cancer in males and females: Changing etiological basis and the growing contribution of NASH. *Hepatology*. 2023;77: 1150-1163.
47. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23: 521-530
48. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, et al. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology*. 2022;163: 1079-1089.

49. Huang DQ, Tan DJH, Ng CH, Amangurbanova M, Sutter N, Lin Tay PW et al. Hepatocellular Carcinoma Incidence in Alcohol-Associated Cirrhosis : Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21: 1169-1177.
50. Tapper EB, Ufere NN, Huang DQ, Loomba R. Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55: 1099-1115.
51. Wilson R, Williams DM. Cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2022;106: 437-446.
52. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12: 145.
53. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ.* 2018;362: 2817
54. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29: 664-669.
55. Noureddin M, Harrison SA. NASH cirrhosis trials and major adverse liver outcomes: Big data needed. *J Hepatol.* 2023;78: 5-7.
56. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148: 547-55.
57. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20: 388-398.
58. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;74: 756-762.
59. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology.* 1983;3: 928-931.
60. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, Coppel R, Danner D, Ansari A, Dickson R, Gershwin ME. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 1989;320: 1377-1380.

61. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978;31: 395-414.
62. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53: 762-768.
63. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144: 1426-1437.
64. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med.* 2020;382: 2137-2145.
65. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med.* 2017;15: 200
66. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol.* 2020;73: 842-854.
67. Bernardi M, Caraceni P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15: 753-764.
68. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6: 425-56.
69. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019;65: 37-55
70. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20: 7312-7324.
71. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M, Shulman C, Cartier M, Zunino M et al. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine.* 2016;77: 14-25
72. Ismail MG, Stieger B, Cattori V, Hagenbuch B, Fried M, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. *Gastroenterology.* 2001;121: 1185-1190.

73. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med.* 2001;344: 452-454.
74. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2008;149: 399-403.
75. Schuppan, D.N.H. Afdhal, Liver cirrhosis. *The Lancet*, 2008;371: 838-851.
76. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988;9: 734-739.
77. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habior A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology.* 1999;30: 865-869.
78. Jaiswal G, Deo V, Bhongade M, Jaiswal S. Serum alkaline phosphatase: a potential marker in the progression of periodontal disease in cirrhosis patients. *Quintessence Int.* 2011;42: 345-348.
79. Tamber SS, Bansal P, Sharma S, Singh RB, Sharma R. Biomarkers of liver diseases. *Mol Biol Rep.* 2023;50: 7815-7823.
80. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* 2020;69: 1127-1138.
81. Fagenson AM, Gleeson EM, Pitt HA, Lau KN. Albumin-Bilirubin Score vs Model for End-Stage Liver Disease in Predicting Post-Hepatectomy Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2020;230: 637-645.
82. Desborough MJ, Hockley B, Sekhar M, Burroughs AK, Stanworth SJ, Jairath V. Patterns of blood component use in cirrhosis: a nationwide study. *Liver Int.* 2016;36: 522-529.
83. Lisman T, Arefaine B, Adelmeijer J, Zamalloa A, Corcoran E, Smith JG, et al. Global hemostatic status in patients with acute-on-chronic liver failure and septic without underlying liver disease. *J Thromb Haemost.* 2021;19: 85-95.
84. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, Lisman T, Valla DC. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73: 366-413.

85. Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;76: 1291-1305.
86. Heller MT, Tublin ME. The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am*. 2014;52: 1163-1175.
87. Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G, et al. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology*. 2010;256: 135-142.
88. Hussain SM, Reinhold C, Mitchell DG. Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29: 1637-1652.
89. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shiehorteza M, Viamonte B, Mazhar S et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics*. 2009;29: 1615-1635.
90. Corness JA, McHugh K, Roebuck DJ, Taylor AM. The portal vein in children: radiological review of congenital anomalies and acquired abnormalities. *Pediatr Radiol*. 2006;36: 87-96.
91. Idalsoaga F, Kulkarni AV, Mousa OY, Arrese M, Arab JP. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Alcohol-Related Liver Disease: Two Intertwined Entities. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 20;7: 448.
92. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63: 743-752.
93. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44: 217-231.
94. Boyer JL, Chatterjee C, Iber FL, Basu AK. Effect of plasma-volume expansion on portal hypertension. *N Engl J Med*. 1966;275: 750-755.
95. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368: 11-21.
96. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157: 34-43
97. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;47: 1604-1614.

98. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27: 1207-1212.
99. Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13: 1189-1196
100. Moloney M, Wilkinson M. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Gastrointest Endosc*. 2000;51: 372-374.
101. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35: 1267-1278.
102. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76: 959-974.
103. Robertson M, Hayes P. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatol Int*. 2018;12: 1-5.
104. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393: 1597-1608.
105. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, de Diego A, Bosch J. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti- α_1 -adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999;30: 79-83
106. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*. 1998;339: 1759-1765.
107. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology*. 2000;32:689-692.
108. Kevin P Moore, Florence Wong, Pere Gines, Mauro Bernardi, Andreas Ochs, Francesco Salerno et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*, 2003;38: 258-266.

109. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70: 9-29.
110. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;350: 1646- 54.
111. P. Angeli, M. Bernardi, C. Villanueva, C. Francoz, R.P. Mookerjee, J. Trebicka et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69: 406-460
112. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol*. 2018;10: 254-266.
113. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, de Mattos AZ, John JA, de Mello Brandão AB. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol*. 2012;11: 915-20.
114. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55: 1551-1561.
115. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71: 811-822.
116. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5: 127-137.
117. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int*. 2018;38: 1891-1901.
118. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996;23: 164-176.
119. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2008;84: 662-670.
120. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*. 2016;150: 1579-1589

121. Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V₁ and V₂. *J Exp Pharmacol*. 2017;10 :1-7.
122. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Hansen EF, Møller S, Bendtsen F. Effect of terlipressin on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;39: 486-492.
123. Mukhtar A, Salah M, Aboulfetouh F, Obayah G, Samy M, Hassanien A, et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit Care Med*. 2011;39: 1329-1334.
124. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4: 23.
125. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019;84: 195-203.
126. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35: 716-721.
127. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol*. 2003;39: 278-285.
128. Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis*. 2004;19: 331-343.
129. Pantham G, Mullen KD. Practical Issues in the Management of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13: 659-665.
130. Bai Z, Guo X, Tacke F, Li Y, Li H, Qi X. Association of serum albumin level with incidence and mortality of overt hepatic encephalopathy in cirrhosis during hospitalization. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12.
131. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, et al. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2019;51: 190-205.
132. Nardelli S, Ridola L, Gioia S, Riggio O. Management of Hepatic Encephalopathy Not Responsive to First-Line Treatments. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16: 253-259

133. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362: 1071-1081.
134. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease. *Compr Physiol*. 2018;8: 711-729.
135. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71: 209-249.
136. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16: 589-604.
137. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci*. 1991;36: 962-972.
138. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2019;39: 2214-2229.
139. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346: 1682-1683.
140. Manka P, Bechmann LP, Tacke F, Sowa JP, Schlattjan M, Kälsch J et al. Serum sodium based modification of the MELD does not improve prediction of outcome in acute liver failure. *BMC Gastroenterol*. 2013;13 :58.
141. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med*. 2012;125: 512.
142. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1: 1311-1315.
143. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20: 1-7.
144. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10: 57-64.
145. Ansari S, Yamaoka Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*. 2017;22: 10.
146. Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL et al. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science*. 2016;351: 162-165.

147. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153: 420-429.
148. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47: 868-876.
149. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Hosseinpour Sadeghi R, Najafi M et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br J Biomed Sci*. 2016;73: 38-43
150. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9: 59-69.
151. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol*. 1987;82: 192-199.
152. Lai LH, Sung JJ. *Helicobacter pylori* and benign upper digestive disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;2: 261-279.
153. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102: 1808-1825
154. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118: 3030-3044.
155. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med*. 2018;115: 219-224.
156. Höcker M, Rosenberg I, Xavier R, Henihan RJ, Wiedenmann B, Rosewicz S et al. Oxidative stress activates the human histidine decarboxylase promoter in AGS gastric cancer cells. *J Biol Chem*. 1998;273: 23046-23054.
157. Witherell HL, Hiatt RA, Replogle M, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and urinary excretion of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, an oxidative DNA adduct. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7: 91-96.
158. Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H, Matsumura I. Gastric microbiota: An emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies. *Cancer Lett*. 2018;414: 147-152.
159. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390: 613-624.

160. Agréus L, Talley NJ, Jones M. Value of the "Test & Treat" Strategy for Uninvestigated Dyspepsia at Low Prevalence Rates of *Helicobacter pylori* in the Population. *Helicobacter*. 2016;21: 186-191.
161. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129: 1756-1780.
162. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med*. 2018;115: 219-224.
163. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;66: 6-36.
164. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O et al. S3-Leitlinie "Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankheit" der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2009;47: 68-102.
165. Huang J, Cui J. Evaluation of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130: 149-154
166. Attallah AM, Albannan MS, Ghaly MF, Sallam SE, Amer MM, Attia AA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic hepatitis C. *J Genet Eng Biotechnol*. 2022;20: 13.
167. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Elzehery R, Hasan AS, Abdelsalam M et al. *Helicobacter pylori* as an Initiating Factor of Complications in Patients With Cirrhosis: A Single-Center Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7: 96.
168. Hu BL, Wang HY, Yang GY. Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37: 619-625.
169. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. *Dig Dis*. 2021;39: 358-365.
170. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016;64: 1969-1977.
- 171: Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, Erturk N, Yemenici M, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Türkiye. *Eur J Epidemiol*. 2023;38: 313-323.

172. Thuluvath PJ, Kantsevov S, Thuluvath AJ, Savva Y. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *J Hepatol.* 2018;68: 519-525.
173. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29: 664-669.
174. Wang J, Li WT, Zheng YX, Zhao SS, Li N, Huang Y et al. The Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016.
175. Girish Pati, Ayaskanta Singh, Jimmy Narayan, Manas Behera, Manoj Sahu, Debakanta Mishra et al. Liver cirrhosis and concomitant gastric Helicobacter Pylori infection. *Microbes and Infectious Diseases* 2021;4: 672-681
176. Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. Does H. pylori eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48: 491-499.
177. Jung SW, Lee SW, Hyun JJ, Kim DI, Koo JS, Yim HJ et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy in chronic liver disease. *Dig Liver Dis.* 2009;41: 134-140.
178. Serin E, Pourbagher MA, Gümürdülü Y, Tamer L, Ozer B, Yilmaz U. The effect of decrease in serum nitric oxide concentration on portal hemodynamics after Helicobacter pylori treatment: an open-label pilot study. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19: 158-162.

8. TEZ ETİK KURUL ONAY FORMU

9.BİLİMSEL ÇALIŞMA İZİN FORMU

