Siroz

Dr. Ömer Şentürk

Siroz nedir?

Siroz

- Herhangi bir kronik karaciğer hastalığının son dönemi
- Histolojik olarak etrafı fibröz doku ile çevrili rejeneratif nodüllerle karakterizedir
- Klinik olarak iki tip siroz vardır;
  - **Kompanse**
  - **Dekompanse**

Siroz Sınıflaması

A- Morfolojik

- Makronodüler (posthepatik siroz ve Wilson hastalığında görülen siroz)
- Mikronodüler (portal siroz, septal siroz , alkolik siroz)
- Mikst nodüler (viral ve alkolik sirozun ileri dönemlerinde)

B- Fonksiyonel

- Aktif
- İnaktif

C- Klinik evreye göre

- Kompanse
- Dekompanse

D- Etiyolojik

Siroz: Etiyoloji

A- Nedeni kanıtlanmış olanlar

1-Kronik hepatitler
- a- Viral hepatitler (B, C, D)
- b- Otoimmün hepatitler

2-Alkole bağlı siroz

3-Biliyer hastalıklar
- a-Primer ve sekonder biliyer siroz
- b-Primer sklerozan kolanjit

4-İlaç ve toksik maddelere bağlı siroz

5-Kalıtsal metabolik bozukluklara bağlı siroz

a-Hemokromatozis b-Wilson hst. c-Galaktozemi
d-Alfa-1antitripsin eks. e-Tip IV Glikogenosis, f- Galaktozemi
g-Tirozinemi h-Kistik fibrozis

Siroz: Etiyoloji

A- Nedeni kanıtlanmış olanlar

6- Venöz çıkış obstrüksiyonu
- a- Veno-oklusiv hst.
- b- Budd-Chiari sendromu

7- Kalp Yetmezliği
- a- Sağ kalp yetmezliği
- b- Konst.perikardit
- c- Triküspit yetm.

8- Ender nedenlere bağlı siroz
- a- Konjenital silifiz
- b- Fibrokistik hastalık
- c- Sarkoidoz

9- İntestinal bypass cerrahisi

Siroz: Etiyoloji

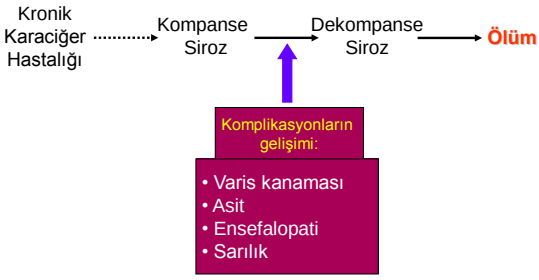
B- Nedeni kanıtlanmamış olanlar

1. Viral hepatit G
2. Şistozomiazis
3. Mikotoksinler
4. Malnütrisyon
5. Obezite
6. Diyabet

c- Nedeni bilinmeyenler

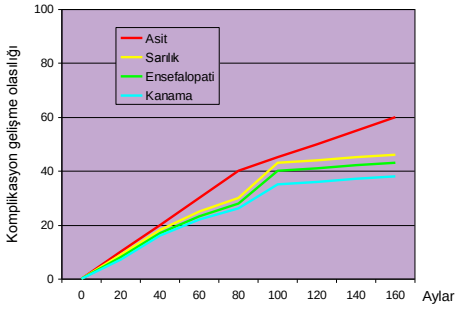
- ✓ **Kriptojenik (İdiopatik) siroz**

Kronik Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri



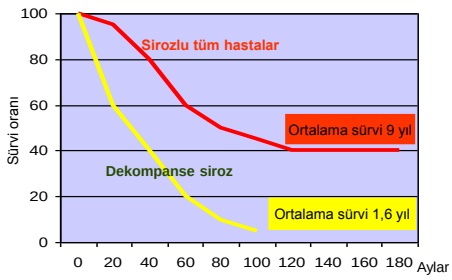
Siroz

- Kompanse sirozda komplikasyon gelişimi…

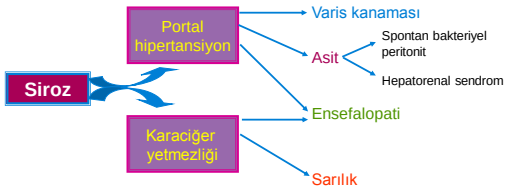


Siroz

- Sirozda dekompansasyon sürviyi oldukça kısaltır…



Sirozon Komplikasyonları Portal Hipertansiyon ve Kc Yetmezliği Sonucudur



Siroz

- Siroz histolojik bir tanıdır
- Bununla beraber kronik karaciğer hastalığına sahip olan hastalarda çeşitli klinik özellikler sirozu telkin eder
- Bu klinik özelliklerin varlığını invaziv olmayan testler takip etmelidir (biyopsiden önce)

Siroz: Patoloji ve Patogenez

- Erken dönemde yağlanma, iltihabı eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilir ve ağırlığı artabilir
- Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut olarak küçülür
- Ara safhalarda daha çok sağ lop küçülürken, sol ve kaudat lop büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile düzensiz şekil alır

Siroz: Patoloji ve Patogenez

- Etken ne olursa olsun kc'in zedelenmeye karşı verdiği cevap hücre nekrozudur
- Olay bu evrede kalırsa siroz gelişmez, parankim rejenere olur ve hastalık iyilikle sonlanır
- Ancak hepatosellüler nekroz devam ederse, karaciğer lobülleri kollabe olur ve fibrozis gelişebilir
- Fibröz dokunun esasını **kollajen** oluşturur ve hepatosit nekrozu kollajen yapımını uyarır
- Ayrıca lenfosit, monosit ve Kupffer hücrelerinden de, kollajen yapımını artırarak fibrozise yol açan mediatör maddelere salgılanır

Siroz: Patoloji ve Patogenez

- Sonuçta, kollajen yapımı artar, fibröz septumlar oluşur ve kc'in normal yapısı bozulur
- Bu yapı içinde parankim hücreleri rejenere olarak değişik büyüklükte nodüller oluşturur
- Ancak sinüzoidler bu nodüllerden uzakta kalır ve kan, portal venden hepatik vene doğru kısa devre yapar
- Bu şekilde portal kan nodüllere uğramadan geçip gittiği için özellikle nodüllerin merkezinde kanlanma yetersiz kalır
- Buradaki hepatositler fonksiyon göremez ve yeniden nekroza uğrar
- Sonuçta olaylar **(NEKROZ- FİBROZİS-NODÜL)** şeklinde yinelenir ve sürer gider.

Siroz: Anamnez

- Kompanse dönemde anamnez yol göstermez, bu olguların ancak %25'ne tanı konabilir
- Kompanse dönemde siroz **asemptomatik** veya **semptomatik** olabilir

Asemptomatik dönemde;

- Rutin muayene, sağlık kontrolü, FM'de HM ve SM'nin bulunması, biyokimyasal analizler ve ameliyatlarda sirozdan şüphe edilerek tanı konabilir

Siroz: Anamnez

- Asemptomatik olgularda siroza ait bulgu ve belirtiler yoktur ve çoğunda hastalık ölüme kadar gizli kalır
- Bazen hastalık ilerler ve klinik belirtiler ortaya çıkar
- **Bazen ilk semptom özofagus varis kanaması olabilir**
- Alkol alışkanlığı ve sarılık hikayesi siroz şüphesini artırır
- Kullanılan ilaçlar ve aile bireyleri arasında karaciğer hastalığı olup olmadığı öğrenilmelidir

Siroz: Anamnez

Semptomatik vakalarda;

- Esas itibarıyla semptomlar kc hücre fonksiyon yetmezliğine ya da portal hipertansiyona bağlıdır
- Sirozda semptomların başlangıcı sinsidir
- Çoğu olguda ilk semptomlar halsizlik, güçsüzlük, çabuk yorulma, gaz, şişkinlik, hazımsızlık gibi dispeptik yakınmalar olabilir
- Nadiren bulantı, kusma, ishal ya da kabızlık şeklinde semptomlar ortaya çıkabilir
- Karın ağrısı olguların 1/3'ünde görülür

Öykü & Klinik Bulgular

- Olası bir kronik karaciğer hastasında;
  1. Karaciğer yetmezliğinin periferik bulguları ve/veya

Öykü & Klinik Bulgular

- Olası bir kronik karaciğer hastasında;
  1. Karaciğer yetmezliğinin periferik bulguları ve/veya
  2. Portal hipertansiyona ait bulgular

Kimler İçin Sirozdan Şüphelenilmeli ?

- Kronik karaciğer hastalığına sahip herhangi bir hasta
  - Kronik anormal aminotransferaz ve/veya alkalen fosfataz
- **FM bulguları**
  - Kr.kc.hastalığının belirtileri (palmar eritem, arterioler örümcek v.b gibi)
  - Kc sol lobunun palpe edilmesi
  - Atrofik karaciğer
  - Splenomegali
  - Dekompansasyon belirtileri (sarılık, asit, ensefalopati gibi)

Siroz: Laboratuvar

- Tam İdrar
  Ürobilinojenüride artış ve sarılıklı olgularda bilirubinüri
- Kan Sayımı
  Anemi
  Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folate eksikliği nedeniyle, **makrositik**; hemoliz yada GİS kanamasına bağlı olarak, **mikrositik,** kanama yoksa **normositik normokromik anemi** bulunur.
- PH'na bağlı SM ve hipersplenizm nedeni ile **anemi, lökopeni** ve **trombositopeni** oluşabilir
- Bazı pıhtılaşma faktörleri KC'de sentez edilir, hepatosellüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler nedeniyle **PT'da uzama**
- K vitamini verildikten sonra, PT'nın normale dönmemesi, kc'deki hasarın ağır olduğunu gösterir

Siroz: Laboratuvar

- Bilirubinemi
  Sarılıklı olgularda, başlıca konjuge fraksiyonda olmak üzere artar
- AST, ALT → N veya artmış
- Serum alkalen fostafazı → N veya artmış
- GGT → N veya artmış (özellikle alkolik sirozlular)
- Serum proteinleri ve protein elektroforezi
  Serum albümin düzeyi düşüktür
  Normalde yaklaşık 1 olan albümin / globulin oranı tersine döner
  Protein elektroforezinde albümin düşük ve gama globülin yüksektir
  Gama globulin artışı, kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir bulgudur

Siroz: Tanısal Değerlendirme

- Serum elektrolitleri
- Hepatit belirteçleri
- Alfa-fetoprotein
- Asit sıvısının incelenmesi
- Endoskopi
- Sintigrafi
- Ultrasonografi
- Batın BT
- Karaciğer biyopsisi
- Laparoskopi

Kimler İçin Sirozdan Şüphelenilmeli ?

- **Laboratuvar**
  - Karaciğer yetmezliği
    - Düşük albümin (<3.5g/dl)
    - PT uzama (INR>1.3)
    - Bilirubinde artma (>1.5mg/dl)
  - Portal hipertansiyon
    - Düşük trombosit sayısı
  - **AST / ALT > 1**

Kimler İçin Sirozdan Şüphelenilmeli ?

- **Görüntüleme yöntemleri**
  - Karaciğer – dalak sintigrafi
    - Küçük karaciğer, irregüler uptake
    - Splenomegali
    - Kemik iliğinde kolloid madde birikimi
  - CT / Ultrasonografi
    - Nodüler karaciğer
    - Splenomegali
    - Venöz kollateraller

Sirozda Kc Biyopsisi

- Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığında kc biyopsisi **gerekli değildir !..**
  - Dekompanse siroz (varis kanaması, asit, ensefalopati)
  - Kc-dalak sintigrafisi ve/veya CT bulgularında sirozun varlığı
- Kc biyopsisi Tx öncesi değerlendirmede şart değildir

Siroz: Birlikte Görülen Hastalıklar

- Kronik tekrarlayan pankreatit (alkolik kc ile birlikte)
- Peptik ülser (portal sistemik gastropati nedeniyle)
- Steatore (hepatik safra tuzu azlığı)
- Abdominal herniasyon (asit varlığında)
- Primer kc Ca (biliyer, kardiak tip ve Wilson hariç)
- Safra taşları (kadında %18, erkekte %31)
- Hipertrofik osteoartropati
- Böbrek fonksiyon bozuklukları
- İnfeksiyonlar

Siroz: Komplikasyonlar

- PH
- Asit
- Hepatik ansefalopati
- HCC
- Karaciğer yetmezliği
- Hepatorenal sendrom
- Hepatopulmoner sendrom
- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- Enfeksiyonlar
- Gastrointestinal komplikasyonlar
- Endokrin bozukluklar

Child-Pugh Sınıflaması

	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin(mg/dl)	1-2	2-3	>3
Albümin	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin z.	1-4sn	4-6sn	> 6sn

A: 5-6, B: 7-9, C: 10-15

Olgu Sunumu (1)

- 55 yaşında asemptomatik erkek hasta aminotransferaz düzeylerinde kronik yükseklik araştırılması amacıyla hepatoloji bölümüne yönlendiriliyor
- Ciddi tıbbi sorunu yok…
- Herhangi bir ilaç almıyor
- Kc hastalığına ait aile öyküsü yok…

Olgu Sunumu (1)

FM:

- Sağlıklı görünümde
- Kr kc hastalığına ait belirti taşımıyor
  - Sarılık, vasküler spider, palmar eritem YOK
- Karaciğer dalak nonpalpable

Olgu Sunumu (1)

Laboratuvar sonuçları:

Bilirubin	1.2 mg/dl	WBC	4 000 /ul
AST	80 IU/L	Hgb	17 g/dl
ALT	94 IU/L	Plt	175 000 /ul
Albumin	4.0 g/dl	Anti-HCV	Pozitif
PT	12 sn	HBsAg	Negatif

Olgu Sunumu (1)

Tanısal testler:

- Batın USG
  - Hepatik ekojenitede hafif artma
  - Splenomegali (hafif)
- Karaciğer-dalak sintigrafisi
  - Dalakta uptake artışı
  - Ki'ne kolloid shift yok…

Olgu Sunumu (1)

- Bu hasta siroz olabilir mi?
  - ….
- Hasta karaciğer biyopsisine ihtiyaç gösteriyor mu?
  - ….

Olgu Sunumu (1)

- Bu hasta siroz olabilir mi?
  - Olabilir….
- Hasta karaciğer biyopsisine ihtiyaç gösteriyor mu?
  - Sirozu teyid veya ekarte etmek için → evet….

Olgu Sunumu (2)

- Daha önce sağlıklı olan 55 yaşında erkek hasta birkaç aydır olan halsizlik ve yorgunluk yakınmaları ile baş vurdu
- Alkol kullanmadığını, fakat gençliğinde İV ilaç aldığını itiraf etti…

Olgu Sunumu (2)

FM:

- Sırtında vasküler spider var
- Karın muayenesinde kc sol lobu 2cm, orta sertlikte palpable
- Traube kapalı, dalak palpable
- Asit yok…

Olgu Sunumu (2)

Laboratuvar sonuçları:

Bilirubin	1.1 mg/dl	WBC	4 000 /ul
AST	110 IU/L	Hgb	12 g/dl
ALT	92 IU/L	Plt	95 000 /ul
Albumin	3.5 g/dl	Anti-HCV	Pozitif
PT	12 sn	HBsAg	Negatif

Olgu Sunumu (2)

Tanısal testler:

- Batın USG
  - Karaciğer parankimi heterojen, ekojenik
  - Kaudat lob büyük
  - Splenomegali (15.5cm)
- Karaciğer-dalak sintigrafisi
  - Dalakta uptake artışı
  - Ki'ne kolloid shift var…

Olgu Sunumu (2)

- Bu hasta siroz olabilir mi?
  - ….
- Hasta karaciğer biyopsisine ihtiyaç gösteriyor mu?
  - ….

Olgu Sunumu (2)

- Bu hasta siroz olabilir mi?
  - Evet….
- Hasta karaciğer biyopsisine ihtiyaç gösteriyor mu?
  - Siroz tanısını teyit etmek için biyopsiye gerek yok….

Siroz: Tedavi

- Nedeni ne olursa olsun, karaciğer sirozunun tedavisinde kabul edilen bir ilaç yoktur (alkolün yasaklanması ve nedene yönelik bir tedavi dışında)
- Siroz oluştuktan sonra olay ilerleyici olduğu için amaç hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir
- Yapılacak en akıllıca tedavi siroz oluşmadan önceki evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır

Siroz: Tedavi

- Siroz tanısı almış olanlarda tedavide amaç;
  - Sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmaktır
- Dekompanse ise;
  - **KC yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak,**
  - **HCC gelişimini önlemek,**
  - **Fibrozisi azaltmak,**
  - **Kc nakli öncesinde dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reenfeksiyonu önlemektir**
- Kc sirozunda tedavinin esası büyük ölçüde semptomatik ve komplikasyonlara yöneliktir
- Son dönem kc hastalığının tedavisi kc Tx

Siroz: Tedavi

1- Diyet :

- Vitaminlerden zengin, günde en az 3000 kalori sağlayan bir diyet düzenlenmelidir
- Günde ortalama 1 g/kg protein genelde yeterlidir
- Tüm hastalarda alkol kesin olarak yasaklanmalıdır
- Asit bulunduğunda ise tuz kısıtlanır, bunun dışında, hiçbir yiyeceğin kısıtlanması gerekmez
- Ursodeoksikolik asitin günde 3 kez 250 mg verilmesi biyokimyasal testleri düzeltmede yararlı olabilir

Siroz: Tedavi

2- İstirahat:

- İstirahat kc'in metabolik yükünü ve gereksimini azaltır
- Özellikle aktif ve dekompanse sirozda, hasta yatak istirahatine alınmalıdır
- Kompanse sirozlularda ise günlük olağan aktiviteye izin verilebilir
- Yorgunluk doğuran fizik aktivite yasaklanmalıdır

Siroz: Tedavi

3- Anemi tedavisi

- B12 vitamini ve folik asid eksikliğine bağlı megaloblastik, hemoliz ve kanamalara bağlı mikrositik anemi gelişebilir.
  - Megaloblastik anemide:
    Folik asid: 1-5 mg/gün, PO
    B12 vitamini: 1000 mcg/ayda bir, İM
  - Mikrositik anemide:
    Demir: 100-250 mg elemantal demir/gün, PO

4- Vitaminler

- Tüm sirozlu olgularda vitamin desteği gereklidir
  Başlangıçta yüksek doz nicotinik asid dahil B kompleks vitaminleri ve askorbik asid verilmelidir
- Protrombin zamanı uzamış olgularda da K vitamini yapılmalıdır (10 mg/gün, 3 gün, İM)

Siroz: Tedavi

5- İlaç tedavisi

a- Kolşisin :

- Hem kollajen sekresyonunu inhibe eder, antifibrotik özelliklere sahiptir
- Haftada 5 gün 1mg / gün (tedaviye ortalama 5 yıl devam edilir)
- Yan etkileri: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, uzun süre kullanımda agranülositoz, aplastik anemi, myopati, nöropati, alopesi, azospermi

b- Kortikosteroidler: Siroz tedavisinde yeri yok

c- D-Penicillamine & Trientin: Wilson'da kullanılır

d- Ursodeoksikolik asid: PBS'de kullanılır

e- Diğer; Kollajen sentezinin durdurulması için;

- Pentoxyfillin, silymarin, simvastatin, transforming GF-beta , endotelin antagonistleri, kollajen sentez inhibitörleri gibi

Siroz: Tedavi

e- Sirozda interferon tedavisi

1- HBV sekonder gelişen sirozda İNF tedavisi :

- Child A sınıfındakilere etkilidir ve doz titre edilerek kullanılmalıdır
- Child B ve C olgularında **oral antiviraller** kc fonksiyonlarında düzelme sağlayabilir

2- HCV'ye bağlı gelişen sirozda İNF tedavisi

- HCV'ye bağlı kompanse siroz genel olarak dekompanse evreye ilerler
- Bu nedenle de sirotik evreden önce İNF tedavisi planlanmalıdır

Siroz: Tedavi

6- Sirozun Komplikasyonlarının Tedavisi

- PBS ve Wilson dışındaki hastalarda güvenilir tedavi yöntemleri yoktur
- Sirozlu hastalarda tedavinin temeli, hastalığın komplikasyonlarının tedavisi oluşturur

7- Cerrahi İşlemler

- Sirotik hastalarda bütün cerrahi işlemler yüksek morbidite ve mortalite riski taşır, bu nedenle mecbur kalmadıkça yapılmamalıdır
- **Günümüzde sirozun kesin tedavisi yoktur**

8- Karaciğer Transplantasyonu

- Son dönem hastalar için tek çaredir