

Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi (1052 Vakanın Analizi)

ETIOLOGY OF LIVER CIRRHOSIS: ANALYSIS OF 1052 CASES

Atilla ÖKTEN, Arif ACAR*, Yılmaz ÇAKALOĞLU, Sabahattin KAYMAKOĞLU, Celal ULAŞOĞLU**,
Güngör BOZTAŞ, Zeynel MUGAN, Sadakat ÖZDİL, Fatih BEŞİŞİK, Süleyman YALÇIN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD

* SSK Okmeydanı Hastahanesi

* SSK Göztepe Hastahanesi

ÖZET

Bu çalışma, son 11 yılda (1983-1993 arası) bilim dalımızda yatırılarak klinik, biyopsimik, histopatolojik ve laparoskopik bulgularla kesin tanı konulmuş 1052 karaciğer sirozlu hastada etiyolojik nedenleri belirlemek amacıyla yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 46.9 yıl ve erkek/kadın oranı 1.9 bulundu. Etiyolojik değerlendirme; hepatit C virüsünün saptanmaya başlandığı 1990 yılı öncesi dönemde (1983-1990), hastaların %42.9'unda kronik hepatit yapan hepatotrop virusların, %8.9'unda alkolün ve %7'sinde diğer seyrek siroz etkenlerinin varlığını gösterirken, önemli bir kısmında (%41.2) ise herhangi bir etiyolojik faktörün tesbit edilemediğini (kriptojenik siroz) ortaya koymaktadır. Buna karşılık, hepatit C'nin serolojik tanısının mümkün olduğu 1990-1993 döneminde tanı konulan hastalar etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde göze çarpan en önemli bulgu; viral etiyolojili siroz oranında belirgin artış (%56.7) ve buna paralel olarak kriptojenik siroz ve diğer nedenlere bağlı siroz vakalarının sıklığında önemli bir azalma (%33.4) olmasıdır. Alkolik siroz ve diğer nedenlere bağlı siroz vakalarının sıklığında önemli bir değişiklik gözlenmedi. Bu sonuçlar daha önce kriptojenik siroz denilen hastaların önemli bir kısmından aslında hepatit C'nin sorumlu olduğunu, viral etiyolojiyi belirleme yeteneğinin artışına paralel olarak kriptojenik siroz vakası sayısının giderek daha da azalacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Sirozu, Etiyoloji

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995, 6: 45-48

Ülkemizdeki yataklı tedavi kurumlarında yatan hastalar arasında karaciğer sirozu oranı %0.23 ile %0.33 arasında değişmekle birlikte hastalık hastane

Geliş Tarihi: 26.12.1994

Yazışma Adresi: Atilla Ökten
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji
BD.34390 Çapa, İSTANBUL

TKlin J Gastroenterohepatol 1995, 6

SUMMARY

This study was performed to establish the etiology of liver cirrhosis in 1052 cirrhotic patients in whom diagnosis was confirmed by liver biopsy and/or peritoneoscopy during the last 11 years (1983-1993). Mean age was 46.9 and male/female ratio was 1.9. Etiologic evaluation between 1983-1989 the time period that serological diagnosis of hepatitis C was not available revealed that the causes were viral in 42.9% and alcoholic in 8.9% of patient. In 41.2% of patients no etiological factor could be identified and they were classified as cryptogenic cirrhosis. Other causes of cirrhosis were detected in only 7% of patients. Whereas between 1990-1993 the time period that anti-HCV test was available, chronic hepatitis B (and D) and C were detected in 56.7% of patients, on the other hand the prevalence of cryptogenic cirrhosis decreased to 33.4% in parallel with the increased prevalence of viral etiology. There were no important changes in the frequency of alcoholic cirrhosis and other patients with different etiologic events. These results suggested that a considerable number of patients with cirrhosis which was previously called as cryptogenic was indeed due to hepatitis C. Increased capability to detect viral causes will lead further decrease in the number of cirrhotic patients with unknown etiology.

Key Words: Liver Cirrhosis, Etiology

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6: 45-48

ölümlerinin %8'den fazlasından sorumlu görülmektedir (1).

Karaciğer sirozuna yol açan birçok sebep vardır. Bu nedenler ülkeler arasında farklılık gösterdiği gibi aynı ülke içinde farklı bölgelerde, ya da ırklarda da değişebilmektedir. Gelişmiş batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli etken alkol kullanımıdır. Buna karşılık ülkemizde başta B tipi olmak üzere hepatit virusları ilk sırada yer alır. Son yıllarda tanı yöntemleri-

nin gelişmesi ile birlikte hem yeni etken saptanabilmekte, hem de sirozlu hastalarda etyoloji daha kesin olarak ortaya konabilmektedir.

Bu çalışmada 11 yıllık sürede 1052 sirozlu vaka incelendi. Bu süre zarfında dikkat çekici en önemli değişiklik hepatit C virüsünün (HCV) saptanmasıyla birlikte, siroz nedeni olarak HCV enfeksiyonunun gündeme gelmesidir. Muhtemeldir ki, HCV'nin serolojik tanısının belirlenmesi ile klinikte daha önce kriptojenik siroz grubunda yer alan birçok hasta için etyolojik tanı değişecek ve kriptojenik sirozlu hasta oranı azalacaktır.

Bu çalışmanın amacı, siroz etyolojisinin yeniden gözden geçirilmesidir.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1983 ile Aralık 1993 arasındaki 11 yıllık sürede İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında yatırılarak izlenen 1052 karaciğer sirozu vakasını kapsamaktadır. Hastalarda karaciğer sirozu tanısı anamnez, klinik ve biyokimyasal bulguların yanısıra karaciğer iğne biyopsisi ve/veya laparoskopik yöntemlerle kesinleştirilmiştir. Çalışmaya, belirtilen tarihler arasında yatırılan ve karaciğer sirozu tanısı konulan tüm hastalar dahil edilmiştir. Histopatolojik inceleme için karaciğer dokusu örneği Menghini ya da Vim-Silverman tekniği ile alınmış, Laparoskopi için ise "Karl Storz KG, Tutlingen, West Germany" laparoskoplar kullanılmıştır.

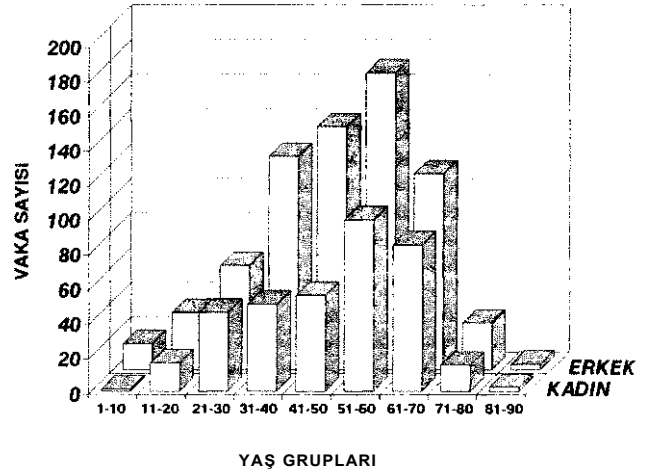
Etyolojik değerlendirmede hepatit B virüsü (HBV) için HBsAg, hepatit Delta virüsü (HDV) için anti-Delta total ve HCV için de anti-HCV pozitifliğinin varlığı arandı. HBsAg ve anti-Delta total ELISA, anti-HCV Ocak 1990-Eylül 1992 arasında ELISA I, sonrasında ise ELISA II testleri kullanılarak araştırıldı. Alkolü etyolojik faktör olarak kabul etmek için on yıl süre ile erkekler için 80g/gün, kadınlar için ise 40g/gün üzerinde alkol kullanımı öyküsü arandı.

Sonuçlar IBM uyumlu bilgisayarda Works ve Cstat programları kullanılarak değerlendirildi. Amaca yönelik olarak "Paired" t-testi, Student's t-testi ve ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 1052 hasta dahil edildi. Vakaların 367'si (%35) kadın ve 685'i (%65) erkek, erkek/kadın oranı 1.9 idi. Yaş ortalaması 47 ± 15.3 olup bu değer kadınlarda 48 ± 15.7 , erkeklerde 46.4 ± 15.1 olarak saptandı. Yaş ortalamaları arasında fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında en büyük grubu altıncı dekatta yer alan hastaların oluşturdukları dikkati çekti (Şekil 1).

Vakalarda etyolojik değerlendirme hem toplam, hem de anti-HCV'nin bakılmaya başlandığı 1990 yılına göre iki grup halinde yapıldı (Tablo 1). Ayrıca, 1993 yılı



Şekil 1. Sirozlu hastaların yaşlarının dekalara göre dağılımı (erkek ve kadın olarak ayrı ayrı gösterilmiştir).

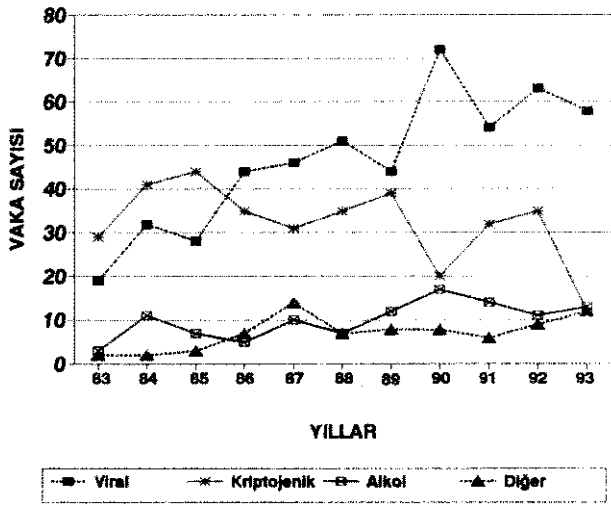
Tablo 1. Sirozlu hastalarda etyolojik faktörlerin sıklığı. Değerlendirme anti-HCV'nin test edilmesine göre iki ana dönemde ele alındı.

ETYOLOJİ	YILLAR				Toplam	
	1983-1989 Sayı	1983-1989 %	1990-1993 Sayı	1990-1993 %	Sayı	%
Viral	264	42.9	247	56.7	511	48.6
Kriptojenik	254	41.2	99	22.7	353	33.4
Alkol	55	8.9	55	12.6	110	10.6
Diğer	43	7.0	35	8.0	78	7.4
Toplam	616	100	436	100	1052	100

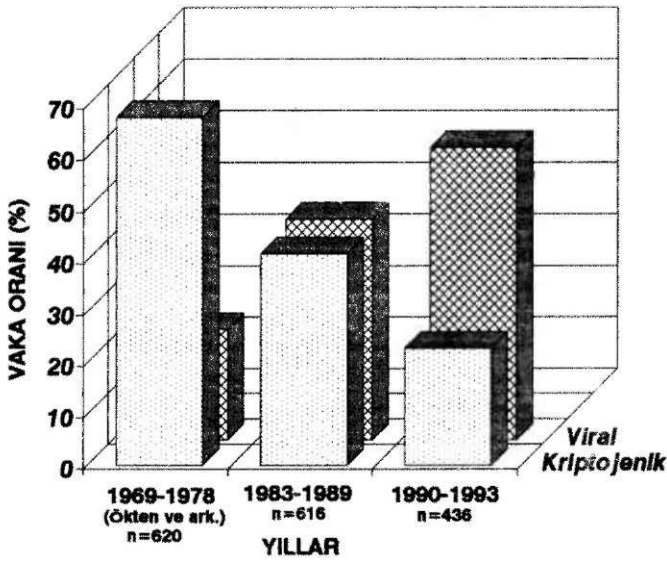
tek olarak incelendi. Bir bütün olarak etyolojik neden 395 (%37.5) vakada HBV, 44(%4.2) vakada HBV+HDV, 63(%5.9) vakada HCV ve 9(%0.9) vakada HBV+HCV olarak saptandı. Alkol 110 (%10.6) vakada etyolojik faktör idi. Vakaların 353'ünün (%33.4) kriptojenik, 78'inin (%7.4) ise diğer nedenlere bağlı siroz olduğu görüldü. Viral etyoloji toplam 511 (%48.6) hastada kaydedildi.

Toplam 616 hastayı kapsayan 1983-1989 yıllarına bakıldığında, 256 (%41.6) vakada HBV, 8(%1.2) vakada HBV+HDV, 55(%8.9) vakada alkol, 254(%41.2) vakada kriptojenik ve 43(%7.0) vakada diğer etyolojiler söz konusu idi. Bu yıllar arasında viral nedenler toplam 264(%42.9) hastada kaydedildi.

1990-1993 yıllarında ise toplam 436 vakada HBV 139(%31.8), HBV+HDV 36(%8.3), HCV 62(%14.2), HBV+HCV 9(%2), alkol 55(%12.6), kriptojenik 99(%22.7) ve diğer nedenler 36(%8.3) hastada saptandı. Bu yıllar arasında viral etyoloji toplam 246(%56.4) vakada gözlemlendi.



Şekil 2. Siroz etiolojilerinde meydana gelen değişikliklerin yıllara göre yansıtılması. Viral etioloji artarken, kriptojenik siroz vakaları azalmaktadır.



Üç ayrı döneme göre gösterilmiştir. Viral etiyojijiyi belirleme imkanlarına paralel olarak viral sirozlar artmış, kriptojenik sirozlar azalmıştır.

Sadece 1993 yılı ele alındığında ise 95 vakanın 31'i (%32) HBV, 7'si (%7.4) HBV+HDV, 18'i(%18.9) HCV, 1'i (%1.1) HBV+HCV, 13'ü (%13.7) alkol, 12'si (%12.6) kriptojenik ve 13'ü (13.7) diğer nedenlere bağlı siroz idi. Bu yılda viral etioloji toplam 57(%60) vakada saptandı.

Viral nedenler tek başına incelendiğinde 1983-1989 döneminde HBV %97.0, HBV+HDV ise %3.0 oranında gözlemlendi. Buna karşılık 1990-1993 döneminde HBV %56.2, HBV+HDV %14.6, HCV %25.5 ve HBV+HCV %3.6 oranında viral etiolojiye katkıda bulunuyordu.

T Klin J Gastroenterohepatol 1995, 6

Bu bulgular göz önüne alındığında siroz etiolojisi viral nedenlerin HCV'nin saptanmasıyla birlikte arttığı, buna karşılık kriptojenik grubun azaldığı dikkati çekti (Şekil 2). İstatistiksel olarak iki dönem arasında hem viral etiolojide meydana gelen artma ($p<0.001$) hem de kriptojenik grupta meydana gelen azalma ($p<0.001$) anlamlıydı. Alkol ve diğer siroz etiolojilerinin benzer oranları muhafaza ettikleri gözlemlendi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

1990 yılından beri HCV'nin serolojik göstergelerinin tanıda kullanılması ve %50'nin üzerinde kronikleşme riski bulunması, HCV'nin önemini arttırmıştır. Dolayısıyla daha önceki yıllarda yüksek olan kriptojenik siroz oranı gittikçe azalmaya başlamıştır. Ülkemizde siroz etiolojisine HCV'nin katkısı çeşitli araştırmalarda ele alınmıştır.

Bilim Dalımızda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, Ökten ve arkadaşları 1981 yılında yayınladıkları 620 vakalık serilerinde karaciğer sirozunun %67.5 hastada kriptojenik etiyojijiyeye bağlı olduğunu saptamışlardır. Bunu sırasıyla viral (%21.5), alkol (%10) ve diğerleri (%1) izlemektedir (2). Bu çalışmada ise viral etioloji %48.6 oranı ile en sık siroz nedeni olarak bulundu. Bunu sırasıyla kriptojenik (%33.4), alkol (%10.6) ve diğerleri (%7.4) izlemiştir. Bilim Dalımızda 1969-1978 ve 1983-1993 yılları arasında yapılan bu iki çalışmada karaciğer sirozu etiolojisinde meydana gelen değişim hem viral ($p<0.001$) hem kriptojenik ($p<0.001$) hem de diğer ($p<0.001$) nedenler için ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Şekil 3). Buna karşılık alkolün etiolojideki yeri değişmemiştir ($p>0.05$). Nak ve ark. 340 karaciğer sirozlu hastada HBSAg pozitifliğini %45 oranında bulmuşlardır. Bu seride alkol %24.1 oranında etiolojik faktör olarak gözlemlenmiş, anti.HCV bakılan 68 hastanın %20.5'inde sonuç pozitif olarak bulunmuştur (3). Sarıtaş ve ark. ise izledikleri 293 sirozlu hastada etiolojik faktör olarak HBV'yi %60, HCV'yi %19.7, HBV+HDV'yi %1.36, alkolü %10.92 oranında bulmuşlar, %5.46 vakayı kriptojenik olarak değerlendirmişlerdir (4).

Kriptojenik siroz oranındaki azalma viral ve diğer etiolojilerin oranındaki artmadan kaynaklanmaktadır. Diğer etiolojileri meydana getiren en önemli hastalıkları primer biliyer siroz ve Wilson hastalığı oluşturmaktadır. Her iki hastalığın tanısında laboratuvar araştırmalarının önemi göz önüne alındığında, bu alanda meydana gelen ilerlemelerin bir sonucu olarak daha önce kriptojenik siroz tanısı konulan bazı hastaların bugün bu grupta yer aldıkları düşünülmektedir. Diğer yandan, daha önemli olarak, HBV'nin yanı sıra, yeni testlerin geliştirilmesiyle birlikte 1990 yılından itibaren HCV'de siroz etiolojisinde yer almaya başlamıştır. Ülkemizde sağlıklı bireylerde HBSAg pozitifliği %8 civarında, anti-HCV pozitifliği ise %1'e yakındır (5,6). HBV'ye göre siroza ilerleme olasılığı çok daha yüksek olan HCV'nin saptan-

ması sonucu, kriptojanlık grupta yer alan önemli sayıda hastanın HCV'ye bağlı sirozlu vakalar olduğu anlaşılmıştır. Nitekim HCV'nin, 1989 yılından sonra incelenen 436 siroz vakasında %14.4, sadece 1993 yılındaki saptanan 95 vakaya baktığımızda ise %20 oranında etyolojik faktör olduğu görülmektedir. Ek olarak 1978 öncesinde %21,5 olarak bulunan HBV enfeksiyonuna 1983 sonrasında %42,5 oranında rastlanmıştır ($p < 0.001$). Bu artışın toplumda HBV enfeksiyonu sıklığının artması ile birlikte hastaların daha duyarlı yöntemlerle incelenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızı HCV'nin teşbihe başlandığı 1990 yılı öncesi ve sonrası iki gruba ayırarak değerlendirdiğimizde, 1983-1989 yılları arasındaki 616 vakada etyolojik nedenlerin siki* sırasıyla vira) (%42.9), kriptojenik (%41.2), alkol (%8.9) ve diğerleri (%7); 1990-1993 yılları arasında 436 vakada da vira) (%56.7), kriptojenik (%22.7), alkol (%12.6) ve diğerleri (%8.4) olduğu görülmektedir. Bu iki dönem arasında hem viral etyolojide meydana gelen artma ($p < 0.01$) hem de kriptojenik siroz oranında meydana gelen azalma ($p < 0.001$) anlamlıdır. Buna karşılık alkol ve diğer sebeplerde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$). Her iki dönem arasında HBV'nin görülme sıklığı da aynı olmuştur ($p > 0.05$). Bu sonuçlara baktığımızda son 11 yıllık dönemde, kriptojenik siroz oranındaki azalmadan HCV'nin etyolojik bir faktör olarak sorumlu olduğu görülmektedir. Nitekim Bilim Dalımızda Çakaloğlu ve ark. tarafından yapılan ve 1990 yılında tamamlanan bir çalışmada kriptojenik sirozlu 50 hastanın 26'sında (%52) anti-HCV pozitif olarak bulunmuştur (7).

Tüm bu bulguları göz önüne aldığımızda, ilerleyen yıllarla birlikte HCV'nin yeni bir etyolojik ajan olarak ortaya çıkması ile hastaların daha iyi ve duyarlı yöntemlerle incelenmeleri sonucu HBV ve diğer nedenlere bağlı sirozların daha iyi tanınmalarının, kriptojenik siroz oranında belirgin bir düşmeye yol açacağı anlaşılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1964 yılında yayınlanan bir çalışmada 1000 vakalık bir seride alkol %75 etyolojik ajan olarak saptanmış, vakaların %24'ü ise kriptojenik siroz olarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan İngiltere'de 1981 yılında 463 vakada alkol %53 oranında sorumlu faktör olarak gözlenmiş %35 vaka kriptojenik siroz olarak tesbit edilmiştir (8). Bu oran daha yeni çalışmalarda İspanya'da %66, Danimarka'da ise %57 olarak belirtilmektedir (9,10). Diğer yandan 447 İtalyan hastayı kapsayan bir çalışmada alkol %5 oranında etyolojik ajan olarak saptanmış, buna karşılık vakaların %61'i viral etkenlere bağlı olarak bulunmuştur. Bu çalışmada HBV %16, HCV ise %45 oranında siroz nedeni olarak bildirilmiştir (11). Yine İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise 332 vakalık bir sende HBV %24, HCV %55 ve alkol %21 oranında siroz nedeni olarak bulunmuştur (12). Diğer yandan Japonya'da 354 sirozlu hastada HBV %28.5, HCV %53.1, HBV+HCV %5.4 vakada görülmüş %13 oranında ise alkol ve diğer nedenler hastalaktan sorumlu bulunmuştur (13).

Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında alkol kullanımının yüksek ve hepatit virus enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu Batı ülkelerinde siroz etyolojisinde ilk sırayı alkolün aldığı görülmektedir. Buna karşılık başta Japonya olmak üzere özellikle HCV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde sirozun en önemli nedenini HCV enfeksiyonu oluşturmaktadır. Çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında ise, ülkemiz, hem etyolojide alkolün geri planda olması, hem de virai etyolojide HBV'nin HCV'ye göre daha sık rastlanması nedeniyle, Batı ülkeleri ve Japonya'dan farklılıklar göstermektedir. Ayrıca kriptojenik siroz oranı gittikçe azalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Köksel N. Ülkemizde önemli bir sağlık sorunu: Siroz ve portal hipertansiyon. *Dirim* 1991; 4C8-9.
2. Oktan A, Yalçın S, Ulagay I, Yıldır C, Yeğinsü O. Karaciğer sirozu: 620 vakanın analizi. *Tıp Fak Mecm* 1981; 44:299-311.
3. Nak SG, Mem* F, Güften M, Öztürk M. 340 karaciğer sirozu vakasının retrospektif incelenmesi. X. Türk Gastroenteroloji Kongresi Kongre Kitabı 1993; 202.
4. Santaş U, Oğuz P, Caner ME, ve ark. Son birbuçuk yılda YİH gastroenteroloji kliniğince karaciğer parankim hastalığı nedeni ile izlenen 390 olgunun klinik ve laboratuvar analizi. X. Türk Gastroenteroloji Kongresi Kongre Kitabı 1993; 257.
5. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virus enfeksiyonu seroepidemiolojisi (taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1990; 1:49-53.
6. Balık I, Onul M, Kandilci S, Tekeli E, Tunçbilek S. Çeşitli gruplarda hepatit C virus antikörlerinin prevalansı. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1990; 1:55-8.
7. Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoğlu S, Badur S, Yalçın S. Prevalance of antibody to hepatitis C virus in cryptogenic, hepatitis B-related and chronic alcoholic liver disease, and blood donors in Türkiye. *Türk J Med Biol Res* 1992; 3:53-7.
8. Sherman DJC, Finlayson NDC. Cirrhosis. In: *Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver*. Churchill Livingstone. Edinburgh: 1989; 795-808.
9. Martín AM, Tejada MRG, Ruiz AD, Extremera BG. Clinical and prognostic aspects of liver cirrhosis: A study of 231 cases. *Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:555-9.
10. Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: Analysis of hospitalization registry data. *The Danish Association for the Study of the Uver*. *Hepatology* 1991; 13:650-5.
11. Colombo M, De Franchis R, Ninno ED, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 1991; 325:657-80.
12. Caporaso N, Romano M, Marmo R, et al. Hepatitis C virus infection is an additive risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12:367-71.
13. Kiyosawa K, Furuta S. Review of hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:383-91.