

Sadettin DEMİREL

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
SOLUNUM İŞLEVLERİNİN SPIROMETRİK YÖNTEMLE
İNCELENMESİ**

Sadettin DEMİREL

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SOLUNUM
İŞLEVLERİNİN SPIROMETRİK YÖNTEMLE İNCELENMESİ**

Sadettin DEMİREL

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER

BURSA-2016

**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



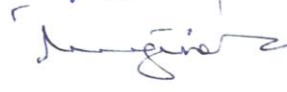
ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda Solunum İşlevlerinin Spirometrik Yöntemle İncelenmesi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Sadettin DEMİREL
23.06.2016

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Sadettin DEMİREL tarafından hazırlanan "Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda Solunum İşlevlerinin Spirometrik Yöntemle İncelenmesi" konulu Yüksek Lisans tezi 22/07/2016 günü, 11:00-12:30 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği/~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER	
Üye	Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK	
Üye	Prof. Dr. İbrahim GÜNER	
Üye		
Üye		

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ülgen GÜNAY
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TÜRKÇE ÖZET.....	VI
İNGİLİZCE ÖZET.....	VII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Karaciğer Anatomisi.....	3
2.2.Karaciğer Histolojisi.....	5
2.3.Karaciğer Fizyolojisi.....	7
2.3.1.Karaciğerin Kan Depo İşlevi.....	9
2.3.2.Karaciğerin Kan Temizleme İşlevi.....	9
2.3.3.Karaciğerin Metabolik İşlevleri.....	10
2.3.4.Karaciğerin Diğer İşlevleri.....	11
2.4.Karaciğer Yetmezliği.....	12
2.4.1.Akut Karaciğer Yetmezliği (Fulminant Hepatik Yetmezlik).....	12
2.4.1.1.Akut karaciğer yetmezliği etiyojisi.....	13
2.4.1.2.Akut karaciğer yetmezliğinde semptomlar.....	13
2.4.1.3.Akut karaciğer yetmezliğinde tedavi.....	14
2.4.2.Kronik Karaciğer Hastalığı.....	15
2.4.2.1.Kronik karaciğer hastalığı etiyojisi.....	15
2.4.2.2.Kronik karaciğer hastalıklarının belirti ve bulguları.....	16
2.4.2.3.Kronik karaciğer hastalıklarında tedavi.....	16
2.5.Karaciğer Transplantasyonu.....	17
2.6.Assit.....	18
2.7.Solunum Fizyolojisi.....	18
2.7.1.Solunum Sisteminin İşlev ve Yapısı.....	19
2.8.Spirometrik İncelemeler.....	20
2.8.1.Akciğer Hacim ve Kapasiteleri.....	20
2.8.1.1.Statik akciğer ölçümleri.....	21
2.8.1.2.Dinamik akciğer ölçümleri.....	23
2.8.2.Solunum Fonksiyon Testi Kabul Edilebilirlik Kriterleri.....	26
2.8.3.Solunum Fonksiyon Testi Tekrarlanabilirlik Kriterleri.....	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1.Araştırmanın Şekli.....	27

3.2.Araştırmanın Yapıldığı Yer.....	27
3.3.Araştırmanın Örneklemi.....	27
3.4.Katılımcıların Özellikleri.....	28
3.4.1.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	28
3.4.2.Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri.....	28
3.5.Araştırmanın Etik Boyutu.....	28
3.6. Veri Toplama Araçları.....	29
3.6.1.Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Veri Toplama Formu	29
3.6.2.Solunum Fonksiyon Testi.....	29
3.7.İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	39
6.KAYNAKLAR.....	45
7.SİMGELER ve KISALTMALAR.....	52
8.EKLER.....	54
9.TEŞEKKÜR.....	57
10.ÖZGEÇMİŞ.....	58

ÖZET

Bu çalışmada, karaciğer yetmezliği olan hastalarda spirometriyle ölçülen solunum işlevleri ile farklı faktörlerden kaynaklanan hepatik yetmezlik tabloları arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine gelen hastalardan karaciğer yetmezliği tanısı konulan 39-63 yaş aralığındaki 19'u erkek 9'u kadın toplam 28 hasta ile benzer sosyal özelliklere sahip 15'i erkek 17'si kadın toplam 32 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Araştırma, çalışmaya katılanlar 4 gruba ayrılarak yapılmıştır. Katılımcıların tümünün solunum parametreleri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF, VC, MVV) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Spirometri ünitesinde solunum fonksiyon testi yapılarak ölçülmüştür. Gruplara ait veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Hepatik yetmezlikli olguların SFT'lerinde obstrüksiyonu gösteren parametrelerde belirgin bir değişiklik gözlenmemiş; 8 olguda zayıf restriktif, 9 olguda orta şiddetli restriktif ve 4 olguda şiddetli restriktif fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Ayrıca, orta ve refrakter düzeyde asitli hastaların SFT parametrelerinin asit bulunmayanlara göre belirgin şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Hastaların AST, ALT, ALP ve GGT değerleri ile SFT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bundan dolayı, hastalarda görülen restriktif solunumsal bozukluğun büyük olasılıkla asite sekonder olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, özellikle kronik karaciğer hastalığına sahip olgularda farklı faktörlere bağlı olarak gelişen solunum işlev bozuklukları görülebilmektedir. Bu olgularda gelişen asit mekanik bası oluşturarak SFT'de anormal sonuçlara neden olabilmektedir. Özellikle, opere edilecek hastalarda preoperatif değerlendirmede spirometrik yöntemle saptanacak işlevsel sorunların kontrol altına alınmasıyla hem preoperatif hem postoperatif süreçte yaşanabilecek solunumsal risklerin en aza indirilebilme olasılığı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: karaciğer yetmezliği, solunum işlevleri, spirometri, asit.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF PULMONARY FUNCTIONS WITH SPIROMETRY METHOD IN HEPATIC IMPAIRMENT PATIENTS

In this study, it has been aimed to investigate whether there is a relationship between pulmonary functions which are measured by spirometry with hepatic impairment tables which are caused by different factors in liver failure patients.

39-63 years of age, 19 male and 9 female, a total of 28 patients who were diagnosed with liver failure in the Gastroenterology clinic, Uludag University Medical Faculty Hospital with 15 male and 17 female, a total of 32 healthy volunteers with similar social characteristics were studied. The study was carried out by participants were divided into 4 groups. All of the participants' respiratory parameters (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF, VC, MVV) was performed in Spirometry unit, Department of Chest Diseases, Uludag University Medical Faculty by PFT. Groups' data has been analyzed statistically. The level of significance was considered as $p < 0,05$.

In hepatic insufficiency patients, also it was not observed a marked change on the PFT parameters which show the obstruction; weak restriction in 8 cases, moderate restriction in 9 cases and severe restrictive dysfunction in 4 cases were identified. In addition, PFT parameters of patients with mid-level and refractory ascites were found to be significantly lower compared with those without ascites. There was no significant relationship between AST, ALT, ALP and GGT levels with PFT parameters of patients. Therefore, it was thought that restrictive respiratory disorders to be secondary to ascites most likely in patients.

As a result, particularly in patients with chronic liver disease, respiratory dysfunction can be seen due to various factors. Ascites which develops in these cases, may cause abnormal results on PFT by creating a mechanical compression. Especially for preoperative evaluation of patients scheduled for surgery, it was evaluated that respiratory risks which may occur both in the preoperative and postoperative periods, may be minimized by taking control of functional issues which shall be determined by spirometric methods.

Keywords: liver failure, pulmonary function, spirometry, ascites.

1.GİRİŞ

Sarılık başlangıcından itibaren ilk 8 hafta içinde ensefalopati ve genel durum bozukluğunun gelişmesi fulminant karaciğer yetmezliği (KY) olarak kabul edilmektedir. Fulminant yetmezlik iki alt gruba ayrılmaktadır. İlk 7 gün içinde ensefalopati tablosu gelişmesi hali hiperakut KY, ensefalopati tablosunun 8 ile 28 gün arasında ortaya çıkması hali akut KY olarak adlandırılır. Sürecin 28 günden sonra başlaması ise subakut (subfulminant) KY olarak tanımlanmaktadır (O'Grady, 2007). Akut KY'nin tüm alt grupları için genel olarak kabul gören ortak özellik, bu gruplara dahil edilen hastaların önceden bilinen karaciğer hastalığına sahip olmamalarıdır. Ancak kronik karaciğer hastalığı teşhisi ile takip edilen hastalarda da klinik seyir sırasında akut yetmezlik tablosu gelişebilmekte ve bu tablo kronik hastalık zemininde akut KY olarak tanımlanmaktadır.

KY tablosuna yol açan nedenler başlıca dört başlık altında toplanmaktadır; viral hepatitler, ilaçlara bağlı hepatotoksisite, toksinlere bağlı hepatotoksisite ve diğer nedenlere bağlı hepatotoksisite. Viral nedenler ve ilaca bağlı hepatotoksisite akut KY ile başvuran hastaların büyük kısmından sorumludur. Sıklıkla gözlenen seyir akut karaciğer hastalığına bağlı gelişen ve sarılığın ön planda olduğu klinik tabloya eklenen ensefalopati ile özetlenebilir. Hastaların büyük çoğunluğu (% 60-80) her türlü ileri destek tedavisine rağmen hızla çoklu organ yetmezliği tablosuna girmekte ve karaciğer transplantasyonu yapılmadığı takdirde kaybedilmektedir (Detry ve ark., 1998; Rahman ve Hodgson, 2001). Karaciğer transplantasyonu ile sağ kalım % 60-90 düzeylerine çıkarılmaktadır (Bernal ve ark., 2002; Brems ve ark., 1987).

Karaciğer nakli için kesin veya göreceli kontrendikasyon teşkil eden koşullar olan metastatik karsinom varlığı, ağır enfeksiyon, aktif alkolizm, ilaç bağımlılığı ve eşlik eden medikal sorunların dışında solunum yollarındaki ağır restriksiyon ve obstrüksiyon nedeni ile de organ nakli yapılamamaktadır. Bu durumda solunum destek tedavileri ön plana çıkmaktadır. Örnek olarak; mekanik ventilatör tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda kafaiçi basıncın azaltılması amacı ile hiperventilasyon (PCO₂; 25-30 mmHg) protokolü uygulanmalıdır (Murphy ve ark., 2004; O'Grady, 2007). Özellikle kronik karaciğer hastalığında pulmoner komplikasyonlar görülebilmektedir (Machicao ve ark., 2014).

Bu bağlamda çalışmada, hepatik yetmezliğe yol açan faktörler ile solunum işlevleri arasındaki ilişki gözlenecektir. Bu gözlemlerle tam olarak anlaşılmayan karaciğer fizyopatolojisi mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunulması olasıdır değerlendirilebilir.

Tezin konusu, karaciğer yetmezliği olan hastalarda solunum işlevlerinin spirometrik yöntemle incelenmesidir. Bu şekilde, karaciğer yetmezliği olan hastalarda spirometriyle ölçülen solunum işlevleri ile farklı faktörlerden kaynaklanan hepatik yetmezlik tabloları arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Anatomisi

Karaciğer karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer alır. Karaciğer erişkinde ortalama 1200-1500 gr arasında bir ağırlığa sahip olup vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır. Kosta kavsi altında olan karaciğerin üzeri Glisson kapsülü adı verilen periton ile örtülüdür. Bu periton, sadece karaciğerin arka alt bölümünde vena kava inferiora ve hepatic venlere yakın bölümü örtmez. Bu alana 'çıplak alan' adı verilir. Karaciğerin diyafragmatik ve visseral olmak üzere iki yüzü vardır. Diyafragmatik yüzü, üstte diyafragma aracılığı ile sağdan sola; sağ plevra ve sağ akciğer, perikard ve kalp, sol plevra ve sol akciğer ile komşudur. Karaciğerin arka bölümünde diyafragma, alt kostalar ile komşu olup vena kava inferior sulkusu ve çıplak alan bu bölgededir. Önde diyafragma, sternumun ksifoidi ve ön karın duvarına komşuluk gösterir. Visseral yüz sağdan sola; kolonun hepatic fleksurası, transvers kolonun sağ yarısı, safra kesesi, duodenum, solda mide ve özofagusla komşuluk gösterir. Sağda periton aracılığı ile sağ böbrek ve sağ sürrenal glandına komşudur. Sürrenal gland ile karaciğer, peritonsuz kısımda doğrudan temas halindedir.

Karaciğeri falsiform, yuvarlak ve koroner ligamanlar ön karın duvarına ve diyafragmaya bağlı tutar. Organı örten Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diyafragmaya yapışır. Bu alan karaciğerin peritonsuz bölümüdür. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligamanlar adını alır. Bu ligamanlar sağda ve solda triangüler ligamanları oluşturur; önde ise birleşerek falsiform ligamanı meydana getirir. Falsiform ligaman karaciğeri ön duvara asar ve içinde göbekten sol portal ven dalına giden sol umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu ligamentum teres hepatis vardır. Falsiform ve yuvarlak ligamanlar karaciğeri yüzeyel olarak sağ lob ve sol lob olmak üzere iki loba ayırır. Yuvarlak ligamanın oluşturduğu oluk ile safra kesesi yatağı arasındaki kısım kuadrat lob olarak adlandırılır. Porta hepatis kuadrat lobu kaudat lobdan ayırır.

Gastrohepatik ligaman ve karaciğer pedikülü ya da diğer adıyla hepatoduodenal ligaman karaciğeri yerinde tutan diğer anatomik oluşumlardır.

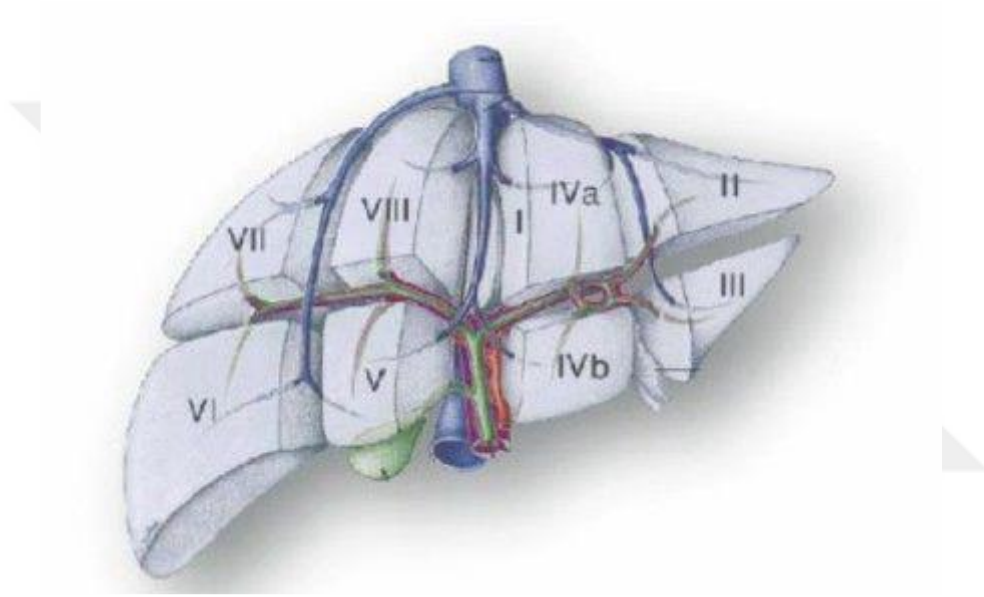
Karaciğer ikili bir damar sistemine sahiptir. Portal ven bağırsak ve dalaktan venöz kanı; hepatic arter ise çölyak trunkustan arteriyel kanı getirmektedir. Bu damarlar hepatoduodenal ligaman içinde seyrederek porta hepatis adını alan bir fissürden karaciğere girerler. Porta hepatis ayrıca karaciğerin sağ ve sol lobundan gelerek birleşen safra kanallarının oluşturduğu ana hepatic safra kanalı bulunmaktadır.

Dıştan bakışla karaciğer falsiform ligaman tarafından sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır. Bu yüzeysel ayırma göre sağ lob, sol lobun yaklaşık altı katı kadar büyüklüktedir ve kaudat ile kuadrat lobları da içine alır. Bu ayırım, karaciğer içindeki vasküler ve biliyer dağılımla uygunluk göstermez. Centlie 1898'de fonksiyonel açıdan sağ-sol lob ayırımının safra kesesi yatağından vena kava inferiora çekilen çizgi ile olduğunu ileri sürmüştür. Bu çizgiye Centlie çizgisi adı verilir. Modern segmenter anatomik ayırım 1954'te Couinaud'un, 1957'de de Goldsmith & Woodburne'nin çalışmaları ile ortaya koyulmuştur. Karaciğerin segmenter anatomisi bir bakıma karaciğerin fonksiyonel anatomisidir. Couinaud ve Goldsmith & Woodburne'nin sistemleri arasında adlandırma bakımından bazı farklar mevcuttur. Fonksiyonel anatomi portal damarların ve major hepatic venlerin dağılımını esas alır. Üç hepatic venin hizasında bulunduğu hayali çizgiler portal sissür adını alır. Orta hepatic venin bulunduğu varsayılan çizgi Centlie çizgisine yani ana portal sissüre uyar.

Ana portal sissür karaciğeri iki yarı karaciğere böler. Bu iki karaciğer bölümü portal ve arteriyel damarlanma ve biliyer drenaj açısından birbirinden bağımsızdır. Sağ karaciğer yarımı ise, içinde sağ hepatic venin bulunduğu sağ portal sissürle iki sektöre ayrılır; anterior ve posterior.

Sağ portal sissür karaciğerin sağ köşesinden safra kesesi yatağının sağına çekilen çizginin ortasından vena kava inferiora çekilen çizgiye uyar. Bu sektörlerin her birine bir portal ven dalı girer; bu nedenle portal ven dallarının bulunduğu varsayılan çizgiler hepatic sissürler adını alır. Hepatic sissürler sağ karaciğerdeki sektörleri inferior ve superior segmentlere ayırır. Buna göre anterior superior segment (VIII.), anterior inferior segment (V.), posterior superior segment (VII.), posterior inferior segment (VI.) sağ karaciğerin segmentlerini oluşturur.

Sol karaciğer yarımı ise, sol hepatik venin hizasında seyrettiği sol portal sissür tarafından iki sektöre bölünür; anterior ve posterior sektörler. Anterior sektör umblikal fissür tarafından medial (IV.) ve lateral (III.) olarak iki segmente ayrılır. Posterior sektör tek segmenttir ve II. segment adını alır. Kaudat lob veya Spiegel lobu segment I adını alır ve işlev açısından bağımsız bir segmenttir. Segment I'in damarlanması portal ven dallanmasından ve üç ana hepatik venden bağımsızdır; portal venden dallar alır ve venöz drenajı doğrudan vena kava inferioradır (Sherlock, 1989).



Şekil-1: Couinaud'a göre karaciğerin segmentasyonu.

2.2.Karaciğer Histolojisi

Karaciğer, hilumda kalınlaşan ince bir bağ dokusu kapsülü (Glisson kapsülü) ile örtülüdür. Hilumda, organa portal ven ve hepatik arter girer; organdan sağ ve sol hepatik safra kanalları ve lenfatikler çıkar. Bu damarlar ve kanallar, klasik karaciğer lobülleri arasındaki portal alanlarda bağ dokusu ile çevrilmiştir. Bu alandan başlayarak ince bir retiküler lif ağı hepatositlere ve karaciğer lobüllerinin sinüsoidal endotelial hücrelerine destek sağlar (Junqueira ve ark., 2006; Kayalı, 1992).

Karaciğer lobuluslardan meydana gelmiştir. Karaciğer lobülü 1x2 mm boyutlarında poligonal bir doku kitlesidir. Lobuluslar piramit şekilli olup, kesitlerde

genellikle heksagonal görünürler. Karaciğerin tüm işlevlerini üstlenmiş bir lobulus, karaciğer için bir fonksiyon birimi niteliğindedir (Bloom ve Fawcet, 1986; Kayalı, 1992).

Bazı bölgelerde lobüller safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarlarını içeren bağ dokusuyla sınırlanmıştır. Portal alanlar ismi verilen bu bölgeler, lobüllerin köşelerinde bulunur ve portal triadlarla çevrilmiştir. İnsan karaciğeri her lobülde 3-6 portal triad (Glisson üçgeni, Kierman aralığı) içerir. Her birinde bir venül (portal venin dalı), bir arteriyol (hepatik arterin bir dalı), bir safra kanalı ve lenfatik damarlar bulunur. Venül çoğunlukla bu yapıların en büyüğüdür ve superior ile inferior mezenterik ve splenik venlerden gelen kanı içerir (Bloom ve Fawcet, 1986; Junqueira ve ark., 2006).

Karaciğerin esas parankimal yapısını hepatositler oluşturur. Hepatositler karaciğer lobülü içinde ışımsal olarak dizilmişlerdir. Lobcuğun periferden merkezine doğru ışımsal bir biçimde hücre kordonları (Remark kordonları) uzanır. Remark kordonları 2 sıralı karaciğer epitel hücrelerinden yapılmıştır. Kordonlar arasında kalan boşluklar sinüsoidlerdir. Sinüsoidler sadece kesintili pencereleri endotelial hücre tabakasından teşekkül eden düzensiz olarak genişlemiş damarlardır (Bloom ve Fawcet, 1986; Kayalı, 1992).

Endotelial hücreler, hepatositlerden Disse aralığı ismi verilen subendotelial bir boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta retiküler lifler ve hepatositlerin mikrovillusları bulunur. Sinüsoidler endotelial hücrelere ek olarak mononükleer fagositik hücreleri de kapsarlar. Kupffer hücreleri ismi verilen bu hücreler endotelial hücrelerin lümene bakan yüzeyinde bulunur ve tipik makrofajlardır. Esas işlevleri yaşlı eritrositleri parçalamak, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla proteinleri salgılamaktır (Junqueira ve ark., 2006; Kayalı, 1992). Yağ depolayan hücreler (Ito hücreleri) Disse aralığında bulunan yıldız hücrelerdir ve altın klorid ile boyanabilirler (Bloom ve Fawcet, 1986; Junqueira ve ark., 2006).

Karaciğer hücreleri 6 veya daha fazla yüzeyli ve 20-30 mikron çapında, kesitlerde poligonal olarak gözükten oldukça büyük hücrelerdir. Çekirdek, hücre gövdesine oranla küçüktür. Kromatin, yuvarlak olan bu çekirdekte ince bir dağılışı

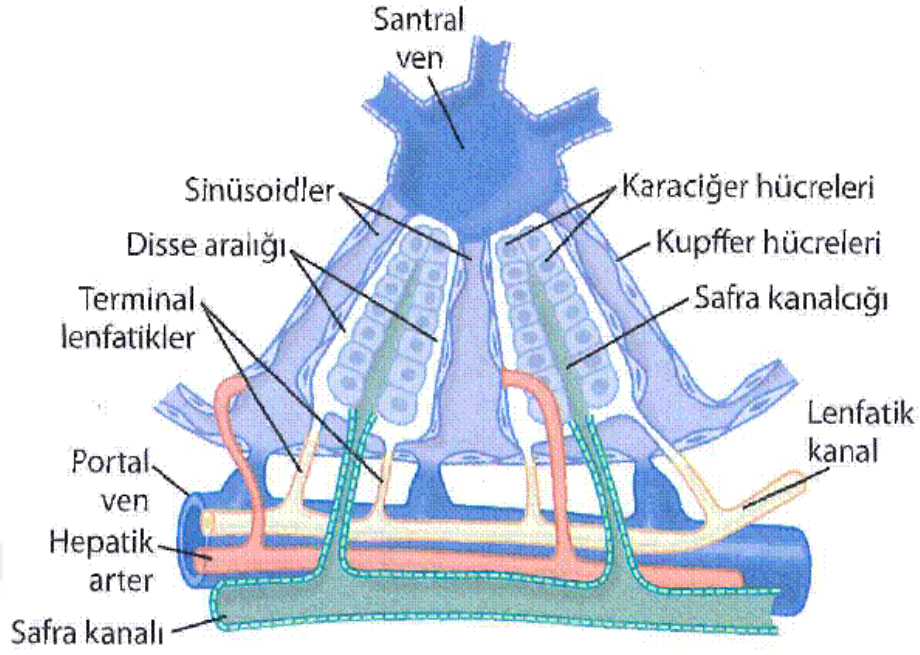
gösterir. Karaciğer hücrelerindeki organeller oldukça iyi gelişmiştir. Mitokondriler hepatosit metabolizmasıyla ilgili sayı ve içyapı değişiklikleri sergilerler. Bir hepatositte yaklaşık 2000 mitokondri vardır. Granüler ve agranüler endoplazmik retikulumlar aynı hücrede bir arada iyi gelişmiş olarak görünürler ve hücrenin fizyolojik işlevine uygun farklı durumlar gösterirler. Golgi kompleksi birden fazla olabilir; lameller ve veziküllerden yapılmış yapıları ile çekirdek yakınında ve çoğunlukla safra kanaliküllerine doğru kutuplaşma halindedirler (Junqueira ve ark., 2006; Kayalı, 1992).

Karaciğer hücrelerinin her birinin yüzeyi Disse aralığı yoluyla sinüsoid duvarı ve diğer hepatositlerin yüzeyi ile temas halindedir. İki hepatositin bitişik olduğu yerde hücreler arasında tübüler bir aralık vardır. Bu aralık safra kanalikülü olarak isimlendirilir. Kanaliküller 1-2 mikrometre çapında tübüler boşluklardır. Bu alanların sadece 2 hepatositi plazma membranıyla sınırlıdır ve az sayıda mikrovillusla sahiptir. Safra kanalikülleri karaciğer lobülünün plakları boyunca anastomoz yapan karmaşık bir ağ teşkil ederler ve portal aralık bölgesinde sonlanırlar (Bloom ve Fawcett, 1986; Kayalı, 1992).

2.3.Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer, birçok farklı işlevin gerçekleştirildiği aynı zamanda bu işlevlerin birbiriyle bağlantısının da sağlandığı büyük bir organdır. Erişkindeki ağırlığı yaklaşık olarak 1,5 kg kadardır. Karaciğerin işlevsel birimi olan lobüllerden insan karaciğerinde 50 000-100 000 adet bulunur.

Karaciğer lobülü birkaç milimetre uzunluğunda, 0,8-2 mm çapında, silindirik yapıda ve santral bir ven etrafındadır. Santral venler hepatik venlere, onlar da vena kavaya boşalmaktadır. Hepatik hücresel plaklardan yapılan karaciğer lobülleri, içte olan santral venden dışa doğru uzanan çubuklar şeklindedir. Her bir hücresel plak genellikle iki hücreden oluşur ve bu komşu hücreler arasında safra kanallarına dökülen küçük safra kanalcıkları bulunur (Şekil-2).



Şekil-2: Bir karaciğer lobülünün temel yapısı. Hepatik hücresel plaklar, kan damarları, safra-toplayıcı sistemi, Disse aralıkları ve interlobüler lenfatiklerden oluşan lenf sistemi görülmektedir.

Guyton AC, Hall JE (2013) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: ÇAĞLAYAN YB, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 837'den alınmıştır.

Karaciğere dakikada gelen kan hacminin 1050 ml'si portal ven, 300 ml'si hepatic arter yoluyla olup toplamda 1350 ml/dk kan gelmektedir. Kan portal venlere gastrointestinal kanaldan gelip bölmeler arasındaki küçük portal venüllere; daha sonra hepatic plaklar arasında uzanan hepatic sinüsoidlere ve son olarak da santral vene dökülür. Hepatic arter ile gelen kan ise, bölmeler arasındaki hepatic arteriyollere; oradan hepatic sinüsoidlere ve son olarak santral vene dökülür. Karaciğerden çıkan kan ise, hepatic ven ile vena kavaya dökülmektedir.

Hepatic sinüsoidler hepatic hücreler haricinde endotel hücreleri ve büyük Kupffer hücreleri ile de döşelidir. Kupffer hücreleri makrofaj tipi hücreler olup retikuloendotelial hücreler olarak da adlandırılır ve hepatic sinüs kanındaki bakteri ve diğer yabancı maddeleri fagosite eder.

Endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasındaki çok dar doku aralığı olan Disse aralığı (perisinüsoidal aralık) lenfatik damarlara bağlanmaktadır. Hepatic

sinüsoidlerdeki porların çok geçirgen olması hem sıvı hem de proteinlerin Disse aralıklarına kolayca geçebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede, karaciğerdeki sıvının fazlası lenfatik kanallar ile uzaklaştırılabilmektedir. Hepatik sinüsoid epitelinin permeabilitesinin çok fazla olması, karaciğerde çok fazla miktarda lenf oluşumuna yol açmaktadır (dinlenme koşullarında vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır).

Karaciğer viral enfeksiyon, fibrozis ya da inflamasyona bağlı olmayan; kısmi hepatektomi veya akut karaciğer hasarına bağlı oluşan hepatik doku kayıplarında kendini yenileme yeteneğine sahiptir. Bu süreçte hepatositlerin bir veya iki kez bölüdüğü tahmin edilmektedir. Karaciğer özgün boyutuna ulaştığında ise hepatositler eski sakin durumlarına dönerler. Karaciğerin yeniden oluşumunun kontrolü henüz tam anlaşılammakla birlikte, hepatosit büyüme faktörü karaciğer hücresinin bölünmesi ve büyümesinde önemli bir etken olarak görülmektedir. Ayrıca epidermal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör ve interlökin-6 gibi sitokinlerin karaciğer hücrelerinin yenilenmesini uyarmada yer alabileceği değerlendirilmektedir.

Karaciğerin işlevleri:

- 1- Kan depo işlevi
- 2- Kan temizleme işlevi
- 3- Metabolik işlevleri
- 4- Diğer işlevleri

2.3.1.Karaciğerin Kan Depo İşlevi

Karaciğerin normal kan hacmi 450 ml'dir. Bununla birlikte, karaciğer genişleyebilen bir organ olduğundan sağ atriyumda basınç yükseldiğinde hepatik venler ve sinüslerde büyük miktarlarda kan depolanabilir. Bundan da anlaşılacağı gibi karaciğer, kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan; kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olabilen büyük venöz bir organdır.

2.3.2.Karaciğerin Kan Temizleme İşlevi

Bağırsak kapillerlerinden portal venlere akan kan bağırsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde karaciğere taşır. Karaciğere gelen bu kan venöz sinüsler içinden

geçerken sinüsoidleri döşeyen Kupffer hücreleri tarafından son derece etkili bir şekilde temizlenmektedir. Bağırsaklardan portal kana girerek karaciğer içinden geçip sistemik dolaşıma ulaşmayı başaran bakterilerin sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir.

2.3.3.Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğerde vücudun diğer bölgelerinde kullanılacak birçok madde yapılır, işlenir ve pek çok metabolik işlev yürütülür. Bu metabolik işlevler karbonhidrat, yağ, protein metabolizmaları ve diğerleri şeklinde sıralanmaktadır.

Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Kan glikozunun fazlasını kandan alıp glikojen olarak depolamak ve kan glikoz seviyesi düşerse tekrar glikoz olarak kana vermek (glikojenoliz).
- 2- Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirmek.
- 3- Kan glikozu normalin altına düşmeye başladığı zaman glikoneojenez yoluyla amino asitleri glikoza çevirmek.
- 4- Karbonhidrat metabolizması ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal bileşiği oluşturmak.

Karaciğerin yağ metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Yağ asitlerinin oksidasyonu ile enerji sağlamak: Karaciğerde nötral yağlar gliserol ve yağ asitlerine ayrıldıktan sonra beta oksidasyonla yağ asitlerinden asetil koenzim A (asetil-CoA) oluşur. Oluşan asetil-CoA sitrik asit döngüsüne girerek okside edilip büyük miktarda enerji sağlanır. Ayrıca, iki molekül asetil-CoA'nın birleşmesiyle oluşan ve çok kolay eriyen asetoasetik asit bütün vücuda taşınarak dokular tarafından tekrar asetil-CoA'ya çevrilerek okside edilip enerji sağlanır.
- 2- Kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi: Karaciğerde sentezlenen kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilip safraya salgılanırken geri kalanı lipoproteinler içinde kanla tüm vücuda taşınır. Fosfolipitler de karaciğerde yapıldıktan sonra başlıca lipoproteinler içinde taşınır.
- 3- Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir ve sentezlenen yağ lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınır.

Karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Amino asitlerin deaminasyonu: Amino asitlerin enerji için kullanılabilmesi ve karbonhidrat veya yağlara çevrilebilmesi için öncelikle karaciğerde deaminasyonu olmaktadır.
- 2- Amonyanın vücut sıvılarından uzaklaştırılması: Karaciğerde üreye çevrilerek sağlanmaktadır.
- 3- Plazma proteinlerinin oluşumu: Gama globülinlerin bir bölümü dışındaki plazma proteinlerinin yaklaşık yüzde 90'ı karaciğerde yapılır.
- 4- Vücuttaki metabolik olaylar için önemli bazı amino asitlerin yapımı ve amino asitlerden birçok önemli kimyasal bileşiğin oluşturulması.

2.3.4. Karaciğerin Diğer İşlevleri

Karaciğerde en fazla A vitamini depo edilirken büyük miktarlarda D vitamini ve B₁₂ vitamini de depo edilir.

Demir vücutta hemoglobin dışında en büyük oranda karaciğerde ferritin şeklinde depo edilir. Vücut sıvılarında miktarı arttığı zaman demir, karaciğerde apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde bir daha kullanılmak üzere depo edilir.

Birçok koagülasyon faktörü karaciğerde yapılır. Bu faktörlerden protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X'un oluşumundaki metabolik olaylarda K vitamini gerekmektedir. K vitamini yokluğunda bu faktörlerin konsantrasyonu çok düşer ve pıhtılaşma bozulur.

Hemoglobin yıkımındaki son ürünlerden biri olan bilirubin plazmada albumine bağlı olarak karaciğere taşınır. Karaciğerde plazma albumininden ayrılan bilirubin yaklaşık yüzde 80'i glukuronik asitle, yüzde 10'u sülfatla birleşerek bilirubin glukuronat ve bilirubin sülfatı oluşturur; geri kalan yüzde 10'u ise çeşitli maddelerle birleşir. Bilirubin bu şekilde hepatositlerden aktif transportla safra kanalcıklarına, daha sonra da bağırsaklara salgılanır. Bağırsaklara geçen 'konjuge' bilirubinın yarısı bakteriler tarafından suda kolay eriyen ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı bağırsak mukozasından kana emilir. Kana emilen ürobilinojenin büyük kısmı karaciğerden tekrar bağırsağa atılırken yaklaşık yüzde 5'i de böbreklerden geçip

idrar ile atılır. Bununla birlikte, bazı ilaçlar (sülfanamid, penisilin gibi), hormonlar (tüm steroid hormonlar ve tiroksin) ve diğer bazı maddeler de (kalsiyum gibi) karaciğer tarafından vücuttan uzaklaştırılır (Çapan ve Yalçın, 2010; Guyton ve Hall, 2013).

2.4.Karaciğer Yetmezliği

2.4.1.Akut Karaciğer Yetmezliği (Fulminant Hepatik Yetmezlik)

Fulminant hepatic yetmezlik ilk defa Trey ve Davidson tarafından daha önceden karaciğer hastalığı olmayan bir kişide semptomların başlamasından sonraki 2 hafta içinde mental durumda değişiklikler olması olarak tanımlanmıştır (Trey ve ark., 1968). Daha sonraki yıllarda bu tanımda çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Bu hastalar için genel bir terim olan akut karaciğer yetmezliği (AKY) ilk kez O'Grady ve arkadaşlarınca önerilmiştir. Bu araştırmacılar 539 hastanın retrospektif analizine dayanarak karaciğer yetmezliği hastalarını semptomların ortaya çıkışından ensefalopatinin oluşmasına kadar geçen süreye göre 3 gruba ayırmışlardır. Ensefalopatinin semptomların başlangıcından itibaren ilk haftada ortaya çıktığı vakalar hiperakut, 8-28 günde ortaya çıktığı vakalar akut, 29 gün-12 hafta arasında ortaya çıktığı vakalar subakut karaciğer yetmezliği olarak tanımlanmıştır (O'Grady ve ark., 1993). AKY sınıflaması Tablo-1'de gösterilmiştir (Murphy, 2006).

Tablo-1: Akut karaciğer yetmezliği sınıflaması.

	Ensefalopati semptomlarının ortaya çıkış zamanları	Etiyoloji
Hiperakut karaciğer yetmezliği	< 7 gün	Parasetamol toksisitesi, viral hepatit A, hepatit B infeksiyonu
Akut karaciğer yetmezliği	7-28 gün	Viral hepatit A, B, E infeksiyonları, idiyosenkratik ilaç reaksiyonu, NANB hepatit
Subakut karaciğer yetmezliği	28 gün-5 hafta	NANB hepatit

NANB: non-A non-B hepatit

Murphy N (2006) An update in acute liver failure: When to transplant and the role of liver support devices. Clin Med 6(1): 40-46'dan alınmıştır.

2.4.1.1. Akut karaciğer yetmezliği etiyojisi

AKY'nin en sık nedenleri viral hepatitler, asetaminofen toksisitesi ve idiyosenkratik ilaç reaksiyonlarıdır (Ostapowicz ve ark., 2002). AKY yapan nedenler Tablo-2'de gösterilmiştir (Sass ve Shakil, 2005).

Tablo-2: Akut karaciğer yetmezliği etiyojisi.

<p>A: Viral nedenler HAV, HBV ± HDV, HEV, HSV, CMV, EBV, HV2, adenovirüs, hemorajik ateş yapan virüsler</p> <p>B: İlaçlar ve toksinler</p> <p>1. Doza bağımlı karaciğer hasarı yapanlar Asetaminofen, CCl₄, sarı fosfor, <i>Amanita phalloides</i>, <i>Bacillus cereus</i> toksini, sülfanamidler, tetrasiklin, ekstazi, bitkisel ilaçlar</p> <p>2. İdiyosenkratik yolla karaciğer hasarı yapanlar Halotan, INH, rifampisin, valproik asit, NSAİİ, disülfan</p> <p>C: Vasküler nedenler Budd-Chiari sendromu, veno-okluzif hastalık, şok karaciğeri, sağ kalp yetmezliği</p> <p>D: Metabolik nedenler Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Wilson hastalığı, Reye sendromu, herediter fruktoz intoleransı</p> <p>E: Diğer nedenler Malign infiltrasyon (karaciğer metastazı, lenfoma), otoimmün hepatit, sepsis</p> <p>F: Nedeni belirlenemeyen</p>
<p>HAV: Hepatit A Virüsü, HBV: Hepatit B Virüsü, HDV: Hepatit D Virüsü, HEV: Hepatit E Virüsü, HSV: Herpes Simplex Virüs, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein Barr Virüs, HZV: Herpes Varicella Zoster Virüsü, CCl₄: Karbon tetraklorür, INH: İzoniazid, NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar</p>

Sass DA, Shakil AO (2005) Fulminant hepatic failure. Liver Transplantation 11(6): 594-605'ten alınmıştır.

2.4.1.2. Akut karaciğer yetmezliğinde semptomlar

AKY'nin başlangıç semptomları halsizlik, bulantı, anoreksi, kusma, karın ağrısı ve ateştir (Shakil ve ark., 2000). Bu semptomlara ensefalopati, koma ve çoğunlukla koagulopati eşlik eder. Hepatik ensefalopati duygulanım değişiklikleri, uykusuzluk,

konsantrasyon güçlüğünden (evre 1) komaya (evre 4) kadar farklı şekillerde görülebilir. Serebral ödem, evre 4 ensefalopatisi olan hastaların çoğunluğunda görülür (Ede ve Williams, 1986) ve otopsi serilerinde fulminant hepatik yetmezliğe bağlı ölümlerin en sık nedeni olarak bulunmuştur (Gazzard ve ark., 1975). Hepatik ensefalopati evreleri Tablo-3'te gösterilmiştir (Murphy, 2006).

Tablo-3: Hepatik ensefalopati evreleri.

Evre	Mental durum	Tremor	EEG
I	Öfori veya depresyon, dalgalanma gösteren hafif konfüzyon, algı ve ifade yavaşlama, anlamsız konuşma, uyku düzensizlikleri	ince	genellikle normal
II	Evre I deki semptomlar belirginleşir, uykuya meyillidir, sfinkter kontrolü sağlanamaz	mevcut	anormal, jeneralize yavaşlama
III	Çoğu zaman uyur ama uyandırılabilir, konuşma anlamsızdır, konfüzyon belirgindir	hasta koopere ise belirgindir	anormal
IV	Uyandırılmaz, ağırlı uyaran yanıtı olabilir ya da olmayabilir	yok	anormal

Murphy N (2006) An update in acute liver failure: When to transplant and the role of liver support devices. Clin Med 6(1): 40-46'dan alınmıştır.

2.4.1.3. Akut karaciğer yetmezliğinde tedavi

AKY'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Mortalitesi yüksektir ve kanıtlanmış bilinen tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Genel destek tedavisi ile

takip edilmektedir. AKY'de genel destek tedavisi Tablo-4'te gösterilmiştir (Kelly, 2002).

Tablo-4: Akut karaciğer yetmezliğinde destek tedavisi.

1. Gereksiz sedasyon önerilmez
2. Monitorizasyon: 4-6 saate bir nörolojik değerlendirilme, kan glukozu, asit-baz elektrolitler ve PT takibi
3. Sıvı dengesinin sağlanması
4. Koagülasyon için destek (TDP, kriopresipitat)
5. Destek tedavide kullanılacak ilaçlar: Vitamin K, H ₂ blokerleri, PPI, sukralfat, laktuloz, N-asetilsistein ± geniş spektrumlu antibiyotikler
6. Nutrisyonun sağlanması: Enteral beslenme, eğer hasta ventilatöre bağlı ise parenteral beslenme
PT: protrombin zamanı, TDP: taze donmuş plazma, PPI: proton pompa inhibitörü

Kelly DA (2002) Managing liver failure. Postgrad Med J 78(925): 660-667'den alınmıştır.

2.4.2.Kronik Karaciğer Hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı (KKH), kronik hepatiti, karaciğer sirozunu ya da hepatosellüler kanserleri içeren, karaciğer fonksiyonlarının akut veya kronik, yavaş ve ilerleyici bir şekilde bozulmasıyla ortaya çıkan klinik bir tablodur (Şentürk, 2008; Yılmaz ve ark., 2012). Literatürde, KKH'nin ABD'de 45-64 yaş grubundaki ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer aldığı ve Avrupa'nın en çok öldüren 5. hastalığı olduğu belirtilmektedir (EASL, 2011; Hoyert ve Xu, 2012). Ülkemizde ise, Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2008 yılı verilerine göre, 50 ölüm nedeni arasında karaciğer sirozu ve karaciğer kanserinin 15. sırada yer aldığı belirlenmiştir (TÜİK, 2008).

2.4.2.1.Kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi

KKH'nin gelişmesinde viral hepatitler (Hepatit A, B, C, D, E virüsleri), kolestatik hastalıklar (biliyer atrezi, neonatal hepatit), hepatotoksisite (ilaçlara ve toksinlere bağlı), metabolik hastalıklar (Wilson hastalığı, Hemokromatozis) gibi pek çok faktör etkili olmaktadır (Dalgıç, 2002; Topaloğlu ve ark., 2010). KKH'nin en önemli sebebi gelişmiş ülkelerde alkol ve Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonu iken,

gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde Hepatit B Virüsü (HBV) ve Hepatit D Virüsü (HDV) enfeksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (Yazmacı, 2001). Viral hepatitlerin ilerleyerek kronikleşmesi, hastalarda son evre olarak kabul edilen karaciğer sirozuna, son dönem karaciğer yetmezliğine ve karaciğer kanserine (hepatosellüler karsinom-HCC) neden olmaktadır (Oğuz, 2008; Sonsuz, 2007).

2.4.2.2.Kronik karaciğer hastalıklarının belirti ve bulguları

KKH, karaciğer fonksiyon bozukluğuna ait belirti ve bulgularla ortaya çıkmaktadır. Yorgunluk, iştahsızlık, bulantı-kusma, sağ üst kadranda ağrı, kaşıntı, deride, sklerada ve dokularda sarılık, idrar renginde koyulaşma, dışkı renginde açılma (camcı macunu görünümü), steatore, Courvoiser-Terrier bulgusu (abdomende safra kesesinin hissedilmesi), hepatomegali, splenomegali, ciltte spider nevüs bulgusu, ayak bileğinde ödem, endokrin bozukluklar (jinekomasti, amenore, testis atrofisi vs.), zayıflık, kas kaybı, malnütrisyon, asit birikimi, göbekte fitiklaşma ve flapping tremor KKH olan hastalarda en sık görülen belirti ve bulgulardır (Biol ve ark., 1995; CDC, 2013; Greenslade, 2009; HHS, 2011 ve Yalçın, 2009). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hastalarda yukarıdaki belirti ve bulgulara ek olarak özofago-gastrik varisler, portal hipertansiyon, hepatik ensefalopati (HE), spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom (fonksiyonel böbrek yetersizliği), hepatosellüler karsinom (HCC), hepatopulmoner sendrom (HPS), portopulmoner hipertansiyon ve asit gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (Akkoca ve ark., 1996; Başsüllü ve ark., 2011; Biol ve ark., 1995; EASL, 2010; Ginès ve ark., 2003; Hoeper ve ark., 2004; Korkmaz ve Ünal, 2009; Meral ve ark., 2004; Ökten, 2007; Özdemir, 2012; Prakash ve Mullen, 2010; Rimola ve ark., 2000; Şahan ve Aksakal, 2003; Taş, 2010; Wadeim ve ark., 2006 ve Yamanel, 2009).

2.4.2.3.Kronik karaciğer hastalıklarında tedavi

KKH'nin tedavisinde asıl amaç; hastalık etkeninin meydana getirdiği patolojileri ve ağır komplikasyonları azaltmak, hastanın yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmaktır (Mızrak ve İdilman, 2009; Yalçın, 2009).

KKH'nin tedavisi genellikle semptomatik olup, hastada gelişen komplikasyonlara yöneliktir (Bırol ve ark., 1995; Ökten, 2007). Tedavi süreci, tıbbi tedavi ile başlamakta ve hastalığın seyrine göre tedavi şekli değişmektedir (Topaloğlu ve ark., 2010). KKH'nin tedavisinde sıklıkla kemoterapi, radyoterapi, ablatif tedavi (perkutan etanol enjeksiyonu-PEE, transkateter arteriyel kemoembolizasyonu-TAKE, perkutan radyofrekans ablasyon-RFA), tıbbi tedavi ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır (Balcı ve Taner, 2009; Geyik ve ark., 2006; Kasapoğlu ve ark., 2010 ve Yıldırım ve ark., 2008). Hastaların % 60-80'inde ileri destek tedavilerine rağmen çoklu organ yetmezliği tablosu gelişmektedir (Topaloğlu ve ark., 2010). Bu durumda tedavi yöntemi olarak karaciğer nakline karar verilmektedir.

2.5.Karaciğer Transplantasyonu

Dünyada ilk karaciğer nakli 1963 yılında Dr. Thomas Starlz tarafından yapılmıştır. Karaciğer transplantasyonu; biliyer atrezi, fulminant karaciğer yetmezliği ve siroz gibi ilerleyici son dönem karaciğer hastalıklarının tedavisinde uygulanmaktadır. Karaciğer transplantasyonu, hasta ile kan grubu uyumu olan canlı ya da beyin ölümü gerçekleşmiş vericiden cerrahi müdahale ile alınan karaciğerin alıcıya transplante edilmesidir (Forsberg ve ark., 2000; Penko ve Tirbaso, 1999).

Karaciğer yetmezliği hastalığının 1970 ve 1980'li yıllarda prognozu çok kötü iken; 1980'li yılların başında teknolojik, biyomedikal, immünosupresif tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ve karaciğer transplantasyonunun canlı vericiden yapılabilmesi hastaların surveyini olumlu anlamda etkilemiştir (Aksoy, 1993; Karademir, 2006).

Karaciğer transplantasyonu günümüzde son dönem karaciğer yetmezliğindeki hastalara önerilen tek tedavi yöntemidir (Karademir, 2006; Penko ve Tirbaso, 1999).

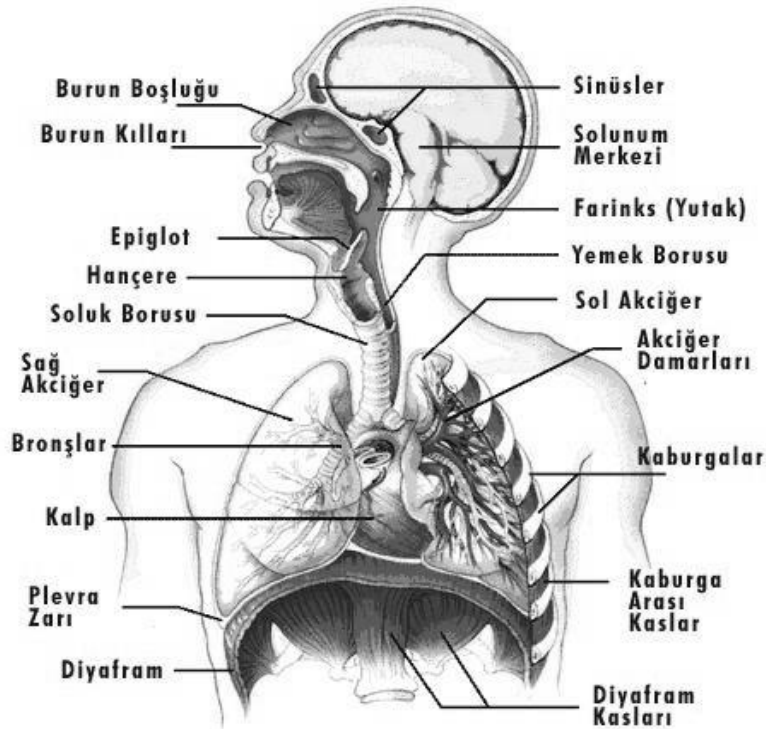
Karaciğer nakli en basit, en ekonomik ve en başarılı sonuç veren hayat kurtarıcı özelliği olan bir yöntemdir (Doğruer ve ark., 2007; Murray ve ark., 2005).

2.6.Assit

Hepatik venlerdeki basınç vena kavaya boşaldığı yerde sadece normalin 3-7 mmHg üzerine çıktığı zaman, lenfaya aşırı miktarda sıvı sızmaya başlar ve karaciğer kapsülünün dış yüzünden karın boşluğuna da sızma olur. Bu sıvı, yüzde 80-90 oranında plazma proteini içeren hemen hemen saf plazma sıvısıdır. Vena kavanın basıncı arttığında, örneğin 10-15 mmHg olduğunda, hepatic lenf akımı normalin 20 katı kadar artar. Karaciğer yüzeyinden sızan sıvı çok fazla artar ve karın boşluğunda büyük miktarda serbest sıvı oluşmasına yol açar. Bu durum assit olarak adlandırılır.

Portal akımın karaciğerde engellenmesi gastrointestinal kanalın portal vasküler sistemindeki kapiller basıncı yükselterek bağırsak çeperinde ödem oluşturur ve bağırsağın seroza tabakasından abdominal boşluğa sıvı transüstasyonu olur. Bu da assit'e neden olur (Guyton ve Hall, 2013).

2.7.Solunum Fizyolojisi



Şekil-3: Solunum sistemi.

2.7.1.Solunum Sisteminin İşlev ve Yapısı

Solunum sisteminin işlevleri gaz alım-verimini, asit-baz dengesini, pulmoner koruyucu mekanizma ve metabolizmayı ve kan dolaşımındaki biyoaktif toksik maddelerin filtrasyonunu içerir.

Hava respiratuvar sisteme burun ve ağız yoluyla girer. Üst solunum yollarında filtre edilen, ısıtılan ve nemlendirilen hava trakeobronşiyal ağaca geçer. İlk 16-17'si hava yolları olmak üzere toplam 20-28 düzensiz dikotomoz bronşiyal dallanma söz konusudur. Trakeada kıkırdak halkaları, bronşlarda kıkırdak plakları mevcuttur. Bronşiyollerde ise kıkırdak yoktur. Trakeadan solunum sahasına geçildikçe toplam kesit alanı artacaktır. Solunum sahasına yakın olan akciğer periferinde gaz hızı sıfıra düşer ve gazın konvektif hareketi kalmaz. Solunum sahasında gazın hareketi sadece difüzyon ile olur. Terminal bronşiyollerde silialar ve goblet hücreleri vardır. Respiratuvar bronşiyoller solunum sahasının başlangıcıdır ve duvarlarında alveoller görülür (Çağlar ve Ilgaz, 2004).

İletici hava yolları ile solunum sahasına dağıtılan hava; alveol aracılığı ile pulmoner kapillerdeki karışık venöz kanla temasa geçer. Gaz değişimi alveole kapiller ünitede olur. Yaklaşık 300 milyon alveol ve alveol başına yaklaşık 1000 pulmoner kapiller vardır. Alveoller ortalama 250-300 µm çapındadır. Difüzyon için ortalama 50-100 m² yüzey alanı mevcuttur.

Solunum ünitesi (asinüs); respiratuvar bronşiyoller, alveoler kanallar, atriumlar ve alveollerden oluşur. Asinüs, radyolojik açıdan patolojik durumlarda görülebilen en küçük ünitedir (Çağlar ve Ilgaz, 2004).

Gaz alım-veriminin yapıldığı solunum membranı şu tabakalardan oluşur:

1. Alveolü kaplayan ve sürfaktan içeren sıvı tabakası
2. Alveol epiteli
3. Epitel bazal membranı
4. Alveol epiteli ile kapiller membran arasındaki ince intersitisyel boşluk
5. Kapiller bazal membranı
6. Kapiller endotel membranı (Çağlar ve Ilgaz, 2004).

2.8.Spirometrik İncelemeler

Solunum fonksiyon testleri (SFT), solunum sistemi ile ilgili yakınmaları olan kişilerin değerlendirilmesinde önem taşır. Hastalığın varlığını saptamak, derecesini belirlemek ve tedavi yanıtı izlemek amacıyla uygulanır.

Solunum fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan cihazlara ‘spirometre’ adı verilir. Hacim ve akım duyarlı olmak üzere iki tip spirometre vardır:

Hacim spirometreleri: Sulu-körüklü ve kuru-silindirli olmak üzere iki tipi vardır. En yaygın kullanılanı sulu spirometrelerdir.

Akım spirometreleri: Bilgisayarlı, taşınabilir cihazlardır (Çağlar ve Ilgaz, 2004).

Solunum fonksiyonunun ventilasyon, perfüzyon, difüzyon ve solunumun kontrolü olmak üzere başlıca 4 komponenti vardır. Dolayısıyla solunum fonksiyon testlerini 4 ana başlık altında incelemek mümkündür:

1. Ventilasyon testleri (statik ve dinamik akciğer hacimleri, direnç, kompliyans ölçümü)
2. Gaz değişimi ile ilgili testler (kapanma hacmi, nitrojen “washout” testi)
3. Difüzyon testleri (DL_{CO})
4. Solunum kontrolü ile ilgili testler (CO_2 'e solunum yanıtı, solunum paterni analizi)

Birçok klinikte yaygın olarak kullanılan ve en çok yararlanan testler ventilasyon fonksiyonunu değerlendiren testlerdir (Kıyan, 2012).

2.8.1.Akciğer Hacim ve Kapasiteleri

İnsanda akciğerler normal bir inspirasyon-ekspirasyon döngüsü sırasında kapasitelerinin tümünü kullanmazlar. Hem normal soluk alıp verme sırasında, hem de zorlu koşullarda akciğerlere alınabilecek hava miktarının bilinmesi bireyin sağlıklı bir akciğere sahip olup olmadığını anlayabilmek açısından büyük önem taşır. Bu amaçla, yapılan ölçümlerle akciğer hacim ve kapasitelerinde meydana gelen değişiklikler yorumlanır ve bazı hastalıkların tanısı konulabilir (Adaş, 2005). Akciğer ventilasyonunun incelenmesinde basit bir yöntem olan spirometri, akciğerlere giren ve çıkan hava hacimlerinin kaydedilmesidir (Guyton ve Hall, 2006). Spirometre ile

akciğer fonksiyonlarının ölçümü, kalp ve akciğer hastalıklarının tanı ve değerlendirilmesinde kullanılır (Schnabel ve ark., 2010).

Solunum fonksiyon testlerini zamana bağlı ve zamandan bağımsız olarak gerçekleştirilmesi nedeniyle iki ana başlıkta gruplandırmak mümkündür:

- Statik akciğer ölçümleri
- Dinamik akciğer ölçümleri

2.8.1.1. Statik akciğer ölçümleri

Bu amaçla yapılan testlerde bireyden herhangi bir zaman kısıtlaması olmaksızın inspirasyon ve ekspirasyon manevrasını yapabildiği kadar derin yapması istenir (Adaş, 2005).

Soluk Hacmi (Tidal Hacim, TV): Her normal solunum hareketi ile akciğerlere alınan veya akciğerlerden çıkarılan hava hacmidir. Miktarı erişkin erkeklerde ortalama 500 ml kadardır.

İnspirasyon Yedek Hacmi (IRV): Kişi tüm gücüyle bir inspirasyon yaptığında, normal soluk hacminin üzerine alınabilen fazladan soluk hacmidir. Genel olarak yaklaşık 3000 ml'ye eşittir.

Ekspirasyon Yedek Hacmi (ERV): Normal bir ekspirasyon hareketinden sonra, zorlu bir ekspirasyonla çıkarılabilen en fazla hava hacmidir. Normal olarak 1100 ml civarındadır.

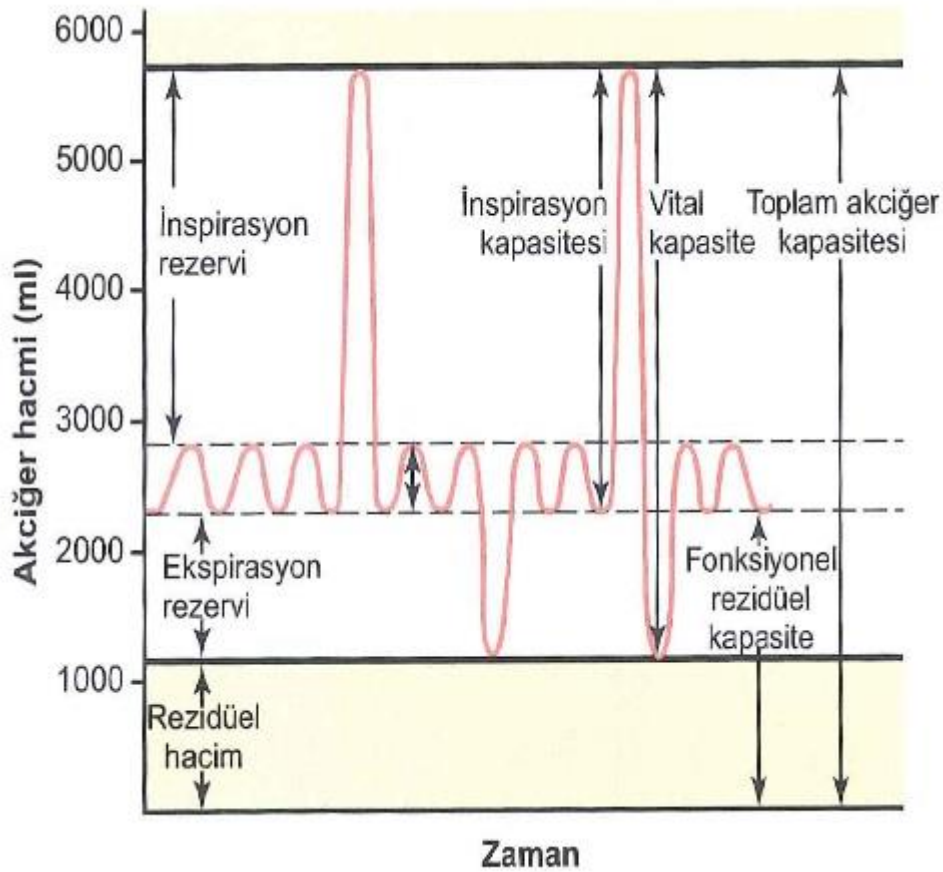
Rezidüel Hacim (RV): En zorlu bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir. Bu hacim ortalama olarak 1200 ml kadardır.

İnspirasyon Kapasitesi (IC): Soluk hacmi ile inspirasyon yedek hacminin toplamına eşittir. Bu, normal ekspirasyon düzeyinden başlayarak, akciğerlerin en üst düzeyde gerilmesine kadar inspirasyonla alınabilen (yaklaşık 3500 ml) hava hacmidir.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC): Ekspirasyon yedek hacmi ve rezidüel hacmin toplamına eşittir. Bu, normal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava miktarıdır ve ortalama 2300 ml kadardır.

Vital Kapasite (VC): İnspirasyon rezervi, soluk hacmi ve ekspirasyon yedek hacminin toplamına eşittir. Bu, kişinin akciğerlerini en üst düzeyine kadar doldurduktan sonra, zorlu bir ekspirasyonla akciğerlerden çıkarabildiği (yaklaşık 4600 ml) en fazla hava miktarıdır.

Toplam Akciğer Kapasitesi (TLC): Akciğerlerin mümkün olan en geniş inspirasyon hareketi ile gerilmesinden sonra ulaşılabilecek en yüksek hacmidir. Ortalama 5800 ml civarında olan bu hacim, vital kapasite ile rezidüel hacmin toplamına eşittir (Guyton ve Hall, 2006).



Şekil-4: Akciğer hacim ve kapasiteleri.

Guyton AC, Hall JE (2013) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: ÇAĞLAYAN YB, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 469'dan alınmıştır.

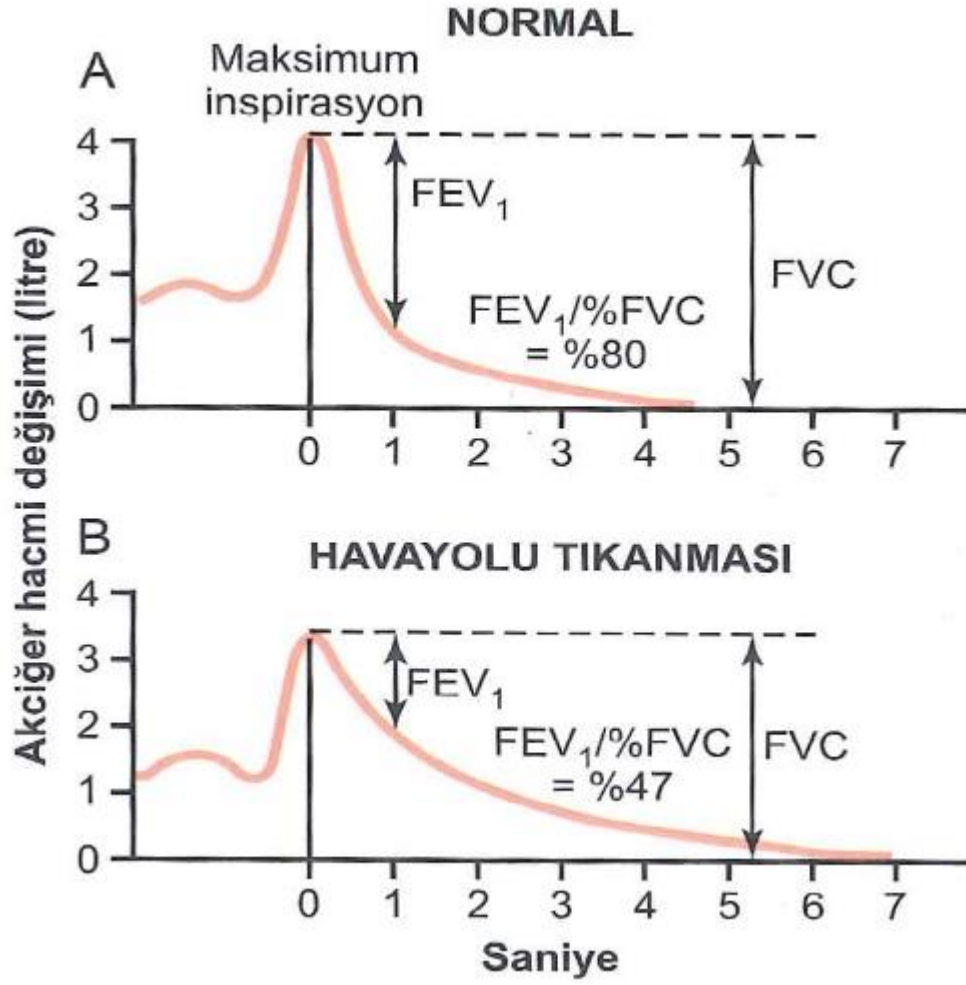
2.8.1.2.Dinamik akciğer ölçümleri

Özellikle birim zamanda hava akım hızında meydana gelen değişikliklerin yorumlandığı bu testlerde, akciğer hacim ve kapasite değişikliklerine ek olarak hava yollarında meydana gelebilecek değişikliklerin incelenmesi de mümkün olur. Bu amaçla yapılan testlerin statik akciğer hacim ölçümlerinden en önemli farkı; ölçüm sırasında zamanın değerlendirmeye alınması ve akım hızındaki değişikliklerin incelenmesinin mümkün olmasıdır (Adaş, 2005).

Zorlu Vital Kapasite (FVC): Zorlu vital kapasite ölçümü akciğer fonksiyonlarını göstermek için en çok kullanılan testtir (Almeida ve ark., 2010). Maksimum bir inspirasyondan itibaren zorlu maksimum ekspirasyon ile akciğerlerden çıkarılan gerçek hava miktarıdır (Singh ve ark., 2007). Bu testin geçerli kabul edilebilmesi için Avrupa Solunum Derneği (ERS) / Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin standartlarına göre ekspirasyon manevrasının 6 sn'den az olmaması gerekir (Miller ve ark., 2005).

Zorlu Ekspirasyon Hacmi 1. Saniye (FEV₁): FVC manevrasının birinci saniyesi içerisinde ekspire edilen hava hacmidir. Normal bireyler ilk 1. sn içerisinde FVC'nin yaklaşık olarak % 80'ini ekspire edebilir (Widmaier ve ark., 2014).

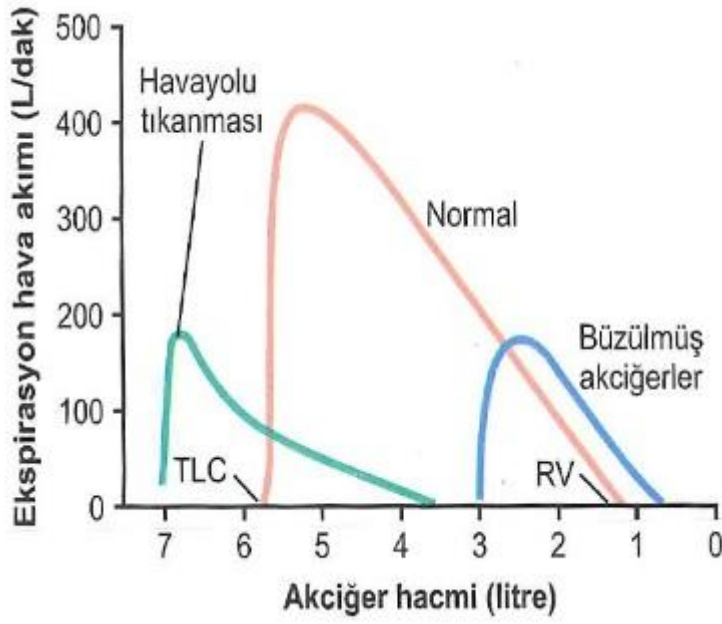
Zorlu Ekspirasyon Hacmi 1. Saniyesinin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı (Tiffeneau İndeksi, FEV₁/FVC): Normal kişilerde bu oran % 75-85 arasındadır. Havayolu obstrüksiyonunu ortaya çıkarmak için çok önemli bir testtir (Arseven, 2015). Oranın % 80'in altına düşmesi havayollarında obstrüksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Adaş, 2005).



Şekil-5: Normal ve obstrüktif volüm-zaman eğrileri: A, sağlıklı bir kişide ve B, kısmi havayolu tıkanması olan kişide (hacim skalasındaki 'sıfır' rezidüel hacimdir).

Guyton AC, Hall JE (2013) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: ÇAĞLAYAN YB, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 517'den alınmıştır.

Ekspirasyonun Zirve Noktasındaki Akım Hızı (PEF): Ekspirasyonda hava akım hızının en yüksek olduğu noktadır. Efora, akciğer hacmine ve kooperasyona bağlıdır. Maksimum inspirasyonu takiben maksimum patlayıcı tarzdaki ekspirasyonla ilk 1 saniyelik efor sonrası elde edilen değerdir (Şekil-6). Büyük hava yollarındaki (trakea, ana bronşlar gibi santral hava yolları) obstrüksiyonu gösteren parametredir (Kıyan, 2012).



Şekil-6: İki solunum anormalliğinin (büzülmüş akciğerler ve solunum yolları tıkanıklığı) maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisine etkisi. TLC, toplam akciğer kapasitesi; RV, rezidüel hacim.

Guyton AC, Hall JE (2013) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: ÇAĞLAYAN YB, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 516'dan alınmıştır.

Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (FEF_{25-75%}): Zorlu ekspirasyonun % 25 ile 75'i arasında kalan süredeki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük hava yolları hakkında bilgi verir (Ateş, 2006).

Maksimum Ekspirasyon Akımının % 25, 50 ve 75'i (FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}): Zorlu vital kapasite manevrası sırasında toplam ekspirasyon havasının sırasıyla % 25, 50 ve 75'ine karşılık gelen hacimlerdeki akım hızlarını ifade etmektedir (Adaş, 2005).

Maksimal istemli ventilasyon (MVV): İstemli bir eforla bir dakikada solunabilen maksimum hacimdir (Günay ve ark., 2013). Bir dakikalık hiperventilasyonun kan gazlarında ve asit-baz dengesinde meydana getireceği değişiklikler nedeniyle gerçekleştirilmesi uygun olmadığından, test 12 sn süre ile yapılır ve bulunan değer 5 ile çarpılarak dakika ventilasyon hacmi hesaplanır. FVC testi sırasında ölçülen FEV₁ değerinin 40 ile çarpılması da hesaplamada kullanılan bir başka yöntemdir. Obstrüktif ve intersitisyel akciğer hastalıkları hakkında bilgi vermesi yanında,

kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında bireyin akciğer kapasitesinin hangi oranda zorlandığını göstermesi açısından önemlidir (Adaş, 2005).

2.8.2.Solunum Fonksiyon Testi Kabul Edilebilirlik Kriterleri:

1. İyi bir başlangıç yapılması ve beklenen hacmin FVC'nin % 5'inden ya da 150 ml'den az olması gerekir.
2. Manevra sırasında birey öksürmemelidir. Birinci saniye içindeki öksürükler FEV₁'in de yanlış çıkmasına yol açar.
3. Ekspirasyonun en az 6 saniye sürmesi ve sonunda (en az 1 saniyelik) plato çizmesi gerekir (erken bitirilmemeli). Obstrüksiyonu olan hastalarda platoya ulaşmak için genelde daha uzun süreye gereksinim vardır. Ancak, bu olgularda da genelde 6 sn'lik ekspirasyon süresi yeterli görülür.
4. Test sırasında valsalva manevrası yapılmamalıdır. Glottisin kapanması akımda kesintilere yol açar. Ayrıca, eforla da değişkenlik olmamalıdır.
5. Sistemde kaçak olmamalıdır. En sık görülen hatalardan biri bireyin ağızlığı iyice kavramamasıdır.
6. Ağızlık bireyin dili ya da dişleri ile kapatılmamalıdır. Ayrıca teknisyen tarafından, bireyin maksimal inspirasyon yaptığı, ekspirasyon manevrasına iyi bir şekilde başladığı ve maksimal eforla ekspirasyonu kesintisiz sürdürdüğü gözlenmelidir (Kıyan, 2012).

2.8.3.Solunum Fonksiyon Testi Tekrarlanabilirlik Kriterleri:

1. Üç kabul edilebilir spirogramda; en yüksek iki FVC arasındaki fark < 0,2 lt, en yüksek iki FEV₁ arasındaki fark < 0,2 lt olmalı ve testler sonlandırılmalıdır.
2. Bu kriterlerin yokluğunda; yeni spirogramlarda uygunluk saptanana veya toplam 8 test yapılana veya kişi testleri sürdüremeyinceye kadar testler tekrarlanır.
3. En iyi üç test kayda alınır (Kıyan, 2012).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Şekli

Bu araştırma, karaciğer yetmezliği olan hastalarda spirometriyle ölçülen solunum işlevleri ile farklı faktörlerden kaynaklanan hepatik yetmezlik tabloları arasında korelatif bir ilişki bulunup bulunmadığını değerlendirmek amacıyla planlanmış, prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır.

3.2.Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma, Aralık 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine gelen hastalardan karaciğer yetmezliği tanısı konulan toplam 28 hasta ile benzer sosyal özelliklere sahip 32 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Katılımcıların tümünün solunum parametreleri (FVC, FEV₁, FEV₁%, PEF, FEF₂₅₋₇₅%, PIF, VC, FEV₁/VC%, IVC, IC, ERV, TV, VE ve MVV) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Spirometri ünitesinde solunum fonksiyon testi yapılarak ölçülmüştür.

3.3.Araştırmanın Örnekleme

Araştırmanın örneklem grubu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniği hastalarından karaciğer yetmezliği tanısı konulan 19'u erkek 9'u kadın (39-63 yaş) 28 hasta ve benzer sosyal özelliklere sahip 15'i erkek 17'si kadın (34-65 yaş) 32 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 60 kişi olarak belirlenmiştir. Araştırma, çalışmaya katılanlar 4 gruba ayrılarak yapılmıştır:

1. grup: Kadın hasta grubu (9 kadın hasta)
2. grup: Erkek hasta grubu (19 erkek hasta)
3. grup: Kadın kontrol grubu (17 kadın sağlıklı)
4. grup: Erkek kontrol grubu (15 erkek sağlıklı)

3.4.Katılımcıların Özellikleri

Katılımcılar, araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri göz önünde bulundurularak örnekleme alınmıştır.

3.4.1.Araştırmaya Dahil Olma Kıstasları:

- 18-65 yaş arasında olan,
- Türkçe okuma yazma bilen,
- Bilinç durumu yerinde olan ve iletişim kurabilen,
- Araştırmaya katılmayı kabul eden,
- Solunum fonksiyon testleri uygulanabilen,
- Sigara kullanmayan,
- Sağlıklı gönüllülerden karaciğer hastalığı hikayesi olmayan kişiler araştırma kapsamına alınmıştır.

3.4.2.Araştırmaya Dahil Olmama Kıstasları:

- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen,
- 18 yaş altında olan,
- 65 yaş üstünde olan,
- Son bir yıl içerisinde abdominal cerrahi geçiren,
- Solunum fonksiyon testleri uygulanamayan,
- Sigara kullanan,
- Sağlıklı gönüllülerden çalışma tamamlanmadan karaciğer hastalığı tespit edilen,
- Çalışmaya katılmaktan vazgeçmek isteyen kişiler araştırma kapsamına alınmamıştır.

3.5.Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışmanın amacı anlatılmış ve gönüllü onam formları okutulan her katılımcıdan çalışmaya kendi istekleriyle girdiklerini belirten yazılı onay alınmıştır. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2015-22/11 sayılı kararı (EK1) ile onaylanmıştır.

3.6. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen hastalar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde ileri dönem karaciğer hastalığı tanısı ile izlenenlerdir. Bu hastalara ait spirogramlar doğrudan kendilerinden temin edilirken; hastalıkları ile ilgili poliklinik tetkikleri ve laboratuvar sonuçları hasta dosyalarına erişim sağlanarak elde edilmiştir. Ayrıca, veri toplamak amacıyla aşağıdaki formlar kullanılmıştır. Araştırmaya katılanların hiç birinde solunum fonksiyonlarını etkileyebilecek bir hastalık tanısı ve alkol/uyuşturucu madde bağımlılığı saptanmamıştır.

3.6.1. Hasta ve Sağlıklı Gönüllülerin Tanıtıcı Özelliklerine İlişkin Veri Toplama Formu (EK2)

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin tanıtıcı özelliklerine ilişkin olarak hazırlanan veri toplama formu başlıca aşağıdaki bilgilerden oluşmaktadır:

- Doğum tarihi, Cinsiyet
- Kilo, Boy, VKİ (vücut kitle indeksi)
- Medeni durum, Eğitim durumu, Mesleği
- Çalışma durumu, Sosyal güvence durumu
- Kronik hastalığın varlığı
- Sürekli ilaç kullanımı
- Sigara - Alkol kullanımı
- Egzersiz yapma durumu
- Geçirilmiş abdominal cerrahi varlığı
- Hastanın tanısı

3.6.2. Solunum Fonksiyon Testi

Araştırmaya katılanların solunum parametrelerinin ölçümü Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Hastalıkları AD Spirometri laboratuvarında yapılmıştır. Solunum fonksiyon testleri taşınabilir spirometre cihazıyla (Spirolab, SDI Diagnostics, USA) ERS / ATS'nin kabul edilebilirlik kriterleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır (Miller ve ark., 2005). Katılımcılar testten önce solunum fonksiyon testleri hakkında bilgilendirilmiştir. Spirometre ile

solunum fonksiyon testleri cihazın ağızlığından solunum manevraları yaptırılarak uygulanmıştır (Özbulut ve ark., 2007). SFT ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF, VC ve MVV değerleri ölçülmüştür.

Spirometre cihazına kişinin boy, kilo, doğum tarihi, cinsiyet ve ırk bilgileri girilmiştir. Kişinin burnu mandalla kapatıldıktan sonra spirometrenin ağızlığını (test esnasında dışarıya hava kaçmaması için) ağız kenarlarında hiç boşluk kalmayacak şekilde kullanması istenmiştir. Testten önce kişilere spirometreye adaptasyon ve testin anlaşılıp doğru bir şekilde yapılabilmesi için birkaç uygulama yaptırılmıştır.

İlk test olarak zorlu vital kapasite ölçümü yapılmıştır. Önce kişiden kuvvetli bir şekilde derin bir nefes alması istenmiştir. Artık nefes alamayacak noktaya gelince kuvvetli ve hızlı bir şekilde akciğerlerindeki bütün havayı boşaltıncaya kadar ve olabildiğince uzun süre nefes vermesi, arkasından tekrar derin bir nefes alması istenmiştir. Test sonucunda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, FEF_{25-75%}, PIF ve VC'nin ölçülen, beklenen ve % beklenen değerleri elde edilmiştir.

İkinci test olarak maksimal istemli ventilasyon ölçümü yapılmıştır. Katılımcıdan 12 sn boyunca hızlı hızlı, derin ve kuvvetli bir şekilde nefes alıp vermesi istenmiştir. Testin bitiminde, yaptırılan manevra solunumsal alkalozu neden olabileceği için katılımcıya birkaç saniye nefesini tutması gerektiği söylenmiştir. Bulunan değer 5 ile çarpılarak 1 dakikadaki miktarı cihaz tarafından hesaplanmış ve MVV değeri elde edilmiştir.

Tüm SFT parametreleri için beklenen yüzde değerler dikkate alınmıştır. % 80 - % 120 arası normal değer aralığı olarak kabul edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için bilgisayar ortamında SPSS 20.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle belirlenmiştir. Parametrik veriler için sonuçlar 'Ortalama ± Standart Sapma' şeklinde verilmiştir. Ortalamalar arasındaki farkların hesaplanması T-testi ile yapılmıştır. Parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak sonuçlar 'Median (Minimum-Maksimum)' şeklinde verilmiştir.

Tukey testiyle değerler arasındaki ilişkiler hesaplanmıştır. Anlamlılık d¼zeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcıların % 43,3'ü (n=26) kadın, % 56,7'si (n=34) erkektir. Kontrol grubunu oluşturan katılımcıların % 53,1'i (n=17) kadın sağlıklı, % 46,9'u (n=15) erkek sağlıklı kişilerdir. Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji kliniğinde takip edilen ileri dönem karaciğer hastalığı tanılı 28 olgu hasta grubunu oluşturmuştur. Hastaların % 32,1'i (n=9) kadın hastalardan, % 67,9'u (n=19) erkek hastalardan oluşmaktadır.

Kontrol grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 44,68; hasta grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 51,67 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, kadın hasta grubu (9 kadın hasta), erkek hasta grubu (19 erkek hasta), kadın kontrol grubu (17 kadın sağlıklı) ve erkek kontrol grubu (15 erkek sağlıklı) için yaş ortalamaları sırasıyla 48,44, 53,21, 43,29 ve 46,26 olarak hesaplanmıştır.

Karaciğer yetmezliği nedeni olarak hastaların % 35,7'sinde Hepatit B, % 14,3'ünde Hepatit C, % 21,4'ünde HCC, % 14,3'ünde alkol, % 3,6'sında otoimmün hepatit, % 7,1'inde diğer nedenler (non sirotik portal hipertansiyon, NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*)) görülürken; % 3,6'sının nedeni belirlenememiştir.

Hasta dosyaları üzerinden tespit edilen hastaların etiyolojik dağılımı Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Hastaların etiyolojik dağılımı.

Tanımlar	n (%)
Hepatit B	10 (% 35,7)
Hepatit C	4 (% 14,3)
Hepatosellüler karsinom (HCC)	6 (% 21,4)
Alkol	4 (% 14,3)
Otoimmün hepatit	1 (% 3,6)
Kriptojenik	1 (% 3,6)
Diğer	2 (% 7,1)
Toplam	28 (% 100,0)

n: Hasta sayısı

Hasta dosyaları incelenerek tüm hastaların % 57,1'inin assit (+) olduğu, % 42,9'unun ise assit (-) olduğu belirlenmiştir. Assit bulunan, assit bulunmayan ve tüm hastalar karaciğer enzimlerinin laboratuvar değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında aspartat aminotransferaz (AST, p: 0,945), alanin aminotransferaz (ALT, p: 1,000), alkalen fosfataz (ALP, p: 0,100) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT, p: 0,507) enzimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

AST, ALT, ALP ve GGT değerlerine göre assit bulunan, assit bulunmayan ve tüm hastaların karşılaştırılması Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Assit bulunan, assit bulunmayan ve tüm hastaların karaciğer enzim değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar değeri (normal değerler)	Assit (+) (n=16)	Assit (-) (n=12)	Tüm hastalar (n=28)	p
AST (11-25 U/L)	45,50 (20-110)	48 (16-198)	46 (16-198)	0,945
ALT (7-28 U/L)	27,50 (14-79)	31 (6-139)	28 (6-139)	1,000
ALP (40-150 U/L)	157,50 (67-224)	99,50 (42-215)	108,50 (42-224)	0,100
GGT (9-36 U/L)	74 (13-104)	50 (8-129)	63 (8-129)	0,507

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transpeptidaz

İleri dönem karaciğer hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların solunum fonksiyon testi sonucu elde edilen spirogramlar incelenerek hastaların % 28,6'sında zayıf restriktif solunum işlev bozukluğu, % 32,1'inde orta şiddetli restriktif solunum işlev bozukluğu, % 14,3'ünde ise şiddetli restriktif solunum işlev bozukluğu olduğu belirlenmiştir. Hastaların % 25,0'ünün SFT tanısı ise normaldir. Normal, zayıf restriktif, orta şiddetli restriktif ve şiddetli restriktif solunum işlev bozukluğu olan hastalar karaciğer enzimlerinin laboratuvar değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında aspartat aminotransferaz (p: 0,880), alanin aminotransferaz (p: 0,981) ve gama glutamil transpeptidaz (p: 0,370) enzimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bununla birlikte, alkalen fosfataz değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır

(p: 0,039; p<0,05). Zayıf restriktif solunum işlev bozukluğu olan hastaların ALP değerleri, şiddetli restriktif solunum işlev bozukluğu olan hastalardan belirgin şekilde düşüktür (p: 0,066).

Normal, zayıf restriksiyonlu, orta restriksiyonlu ve şiddetli restriksiyonlu hastaların AST, ALT, ALP ve GGT değerlerinin karşılaştırılması Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: SFT tanılarına göre hastaların karaciğer enzim değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar değeri (normal değerler)	Normal (n=7)	Zayıf restriksiyon (n=8)	Orta restriksiyon (n=9)	Şiddetli restriksiyon (n=4)	p
AST (11-25 U/L)	45 (24-120)	46 (21-198)	51 (25-110)	61 (16-107)	0,880
ALT (7-28 U/L)	28 (21-92)	30,50 (6-139)	27 (8-76)	46 (12-79)	0,981
ALP (40-150 U/L)	125 (96-166)	73,50 (42-155)	110 (83-221)	217,50 (67-224)	0,039*
GGT (9-36 U/L)	71 (13-129)	63,50 (13-97)	43 (8-103)	92,50 (43-104)	0,370

*: Tukey testine ait çoklu karşılaştırma testi sonucu ALP değerleri için en belirgin farkın zayıf restriksiyonlu grup ile şiddetli restriksiyonlu grup arasında olduğu saptanmıştır (p: 0,066).

Hasta ve kontrol grubunun SFT parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve MVV değerlerinin normal dağılım gösterdiği; PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF ve VC değerlerinin ise normal dağılım göstermediği Shapiro Wilk testiyle belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren parametreler için T-testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler için ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunun FEV₁ (p: 0,000), FVC (p: 0,000) ve MVV (p: 0,000) değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında FEV₁/FVC (p: 0,943) açısından ise anlamlı bir fark yoktur (Tablo-8).

Tablo-8: Hasta ve kontrol gruplarının parametrik SFT beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

SFT parametresi	Hasta grubu (n=28)	Kontrol grubu (n=32)	p
FEV ₁ ± SH	75,53 ± 17,37	103,62 ± 14,83	0,000*
FVC ± SH	71,07 ± 16,31	96,65 ± 13,56	0,000*
FEV ₁ /FVC ± SH	111,89 ± 10,22	111,75 ± 4,39	0,943
MVV ± SH	54,07 ± 15,12	76,53 ± 14,68	0,000*

*: T-testi sonucu hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır [FEV₁ (p: 0,000; p<0,05), FVC (p: 0,000; p<0,05) ve MVV (p: 0,000; p<0,05)].

Bununla birlikte, normal dağılım göstermeyen SFT beklenen yüzde değerlerinin tümü hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür (Tablo-9).

Tablo-9: Hasta ve kontrol gruplarının parametrik olmayan SFT beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

SFT parametresi	Hasta grubu (n=28)	Kontrol grubu (n=32)	p
PEF	49,50 (18-114)	89 (67-129)	0,000*
FEF _{25-75%}	65 (37-138)	103,50 (75-156)	0,000*
FEF _{25%}	52 (16-126)	94 (73-140)	0,000*
FEF _{50%}	52,50 (34-125)	95,50 (70-137)	0,000*
FEF _{75%}	87,50 (47-182)	102 (68-195)	0,000*
PIF	35 (20-82)	57 (32-103)	0,006*
VC	75 (43-99)	92 (52-120)	0,000*

*: Mann-Whitney U testi sonucu hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır [PEF (p: 0,000; p<0,05), FEF_{25-75%} (p: 0,000; p<0,05), FEF_{25%} (p: 0,000; p<0,05), FEF_{50%} (p: 0,000; p<0,05), FEF_{75%} (p: 0,000; p<0,05), PIF (p: 0,006; p<0,05) ve VC (p: 0,000; p<0,05)].

Hastalar cinsiyetlerine göre kadın hasta grubu ve erkek hasta grubu olmak üzere 2 gruba ayrılarak SFT parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Kadın ve erkek hastaların MVV dışındaki tüm SFT parametrelerine ait beklenen yüzde değerleri

benzerdir. Cinsiyete göre oluşturulan hasta grupları arasında yalnızca MVV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p: 0,007; p<0,05), (Tablo-10).

Tablo-10: Kadın hasta ve erkek hasta gruplarının SFT beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

SFT parametresi	Kadın hasta grubu (n=9)	Erkek hasta grubu (n=19)	p
FEV ₁	69 (48-95)	76 (46-104)	0,362
FVC	67 (40-86)	78 (37-94)	0,445
FEV ₁ /FVC	113 (99-127)	113 (88-129)	0,787
PEF	48 (39-68)	69 (18-114)	0,431
FEF _{25-75%}	67 (50-106)	63 (37-138)	0,825
FEF _{25%}	51 (44-73)	53 (16-126)	0,640
FEF _{50%}	52 (43-93)	53 (34-125)	0,491
FEF _{75%}	88 (47-104)	79 (54-182)	0,446
PIF	31 (27-61)	40 (20-82)	0,730
VC	72 (48-90)	80 (43-99)	0,313
MVV	44 (34-61)	59 (30-84)	0,007*

*: Mann-Whitney U testi sonucu kadın hasta grubu ile erkek hasta grubu arasındaki farkın anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır (p: 0,007; p<0,05).

Hasta dosyaları incelenerek hastaların % 50,0'ında viral hepatitler, % 21,4'ünde HCC, % 14,3'ünde alkol, % 14,3'ünde diğer nedenler (non sirotik portal hipertansiyon, NASH, nedeni bilinmeyen) karaciğer yetmezliği nedeni olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar etiyolojik dağılımlarına göre 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, SFT parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF, VC ve MVV'nin ölçülen % değerlerine göre istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında FEV₁ (p: 0,801), FVC (p: 0,785), FEV₁/FVC (p: 0,526), PEF (p: 0,958), FEF_{25-75%} (p: 0,977), FEF_{25%} (p: 0,944), FEF_{50%} (p: 0,621), FEF_{75%} (p: 0,845), PIF (p: 0,830), VC (p: 0,975) ve MVV (p: 0,892) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Etiyolojik dağılıma göre oluşturulan hasta gruplarının SFT'lerinden elde edilen beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Hastaların etiyolojik dağılımına göre SFT beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

SFT	Viral hepatit (n=14)	HCC (n=6)	Alkol (n=4)	Diğer* (n=4)	p
FEV ₁	75 (46-96)	79,50 (64-102)	79,50 (60-104)	78 (48-95)	0,801
FVC	72 (37-86)	76,50 (57-94)	72 (56-88)	72,50 (43-85)	0,785
FEV ₁ /FVC	113,50 (88-129)	108 (101-115)	114,50 (107-122)	119 (102-121)	0,526
PEF	49 (27-100)	60,50 (34-82)	59 (45-77)	56,50 (18-114)	0,958
FEF _{25-75%}	66 (55-134)	63,50 (60-105)	74,50 (58-138)	78 (37-126)	0,977
FEF _{25%}	52 (16-111)	51,50 (37-92)	56,50 (50-80)	61,50 (19-126)	0,944
FEF _{50%}	55,50 (43-125)	48,50 (45-94)	65 (50-122)	68 (34-110)	0,621
FEF _{75%}	87,50 (49-136)	74 (57-96)	89,50 (54-182)	95 (47-104)	0,845
PIF	33 (20-74)	46 (28-59)	36,50 (20-82)	45,50 (21-76)	0,830
VC	76 (46-99)	74,50 (54-90)	76 (63-96)	75 (43-90)	0,975
MVV	47,50 (30-82)	51,50 (44-73)	47,50 (41-69)	60 (34-84)	0,892

*: Otoimmün hepatit, non sirotik potral hipertansiyon, NASH, kriptojenik.

Hasta dosyaları incelendiğinde tüm hastaların % 57,1'inde (n=16) assit bulunduğu; assit (+) olan hastaların % 50,0'ında orta düzeyde assit bulunurken, % 50,0'ında ise refrakter düzeyde assit olduğu belirlenmiştir. Hastaların % 42,9'unda (n=12) abdomende serbest sıvı gözlenmemiştir. Assit bulunmayan, orta düzeyde assit bulunan ve refrakter düzeyde assit bulunan hastaların SFT parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF, VC ve MVV'nin ölçülen % değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında FEV₁/FVC (p: 0,315), PEF (p: 0,184), FEF_{25-75%} (p: 0,246), FEF_{25%} (p: 0,145), FEF_{50%} (p: 0,630), FEF_{75%} (p: 0,758) ve PIF (p: 0,124) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların FEV₁ (p: 0,009; p<0,05), FVC (p: 0,010; p<0,05), VC (p: 0,008; p<0,05) ve MVV (p: 0,015; p<0,05) değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır. Bununla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu belirlenen SFT parametreleri için gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapılarak çapraz tablolar incelendiğinde; FEV₁ (p: 0,007; p<0,05), FVC (p: 0,009; p<0,05), VC (p: 0,006; p<0,05) ve MVV (p: 0,017; p<0,05) değerleri açısından tespit

edilen anlamlı farkın assit bulunmayan hasta grubu ile refrakter düzeyde assit bulunan hasta grubu arasında olduğu saptanmıştır.

Assit varlığı ve düzeyine göre oluşturulan hasta gruplarının SFT'lerinden elde edilen beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Hastaların assit durumuna göre SFT beklenen yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

SFT parametresi	Assit yok (n=12)	Orta (n=8)	Refrakter (n=8)	p
FEV₁	87,50 (48-104)	75 (61-98)	61,50 (46-76)	0,009*
FVC	82 (43-94)	81 (57-86)	61,50 (37-68)	0,010*
FEV₁/FVC	112 (102-123)	110 (88-120)	116 (99-129)	0,315
PEF	71,50 (18-100)	45,50 (33-114)	47 (27-63)	0,184
FEF_{25-75%}	74,50 (37-138)	60,50 (59-126)	62,50 (55-86)	0,246
FEF_{25%}	72 (19-111)	47,50 (37-126)	50,50 (16-70)	0,145
FEF_{50%}	68 (34-125)	51 (45-110)	55,50 (43-78)	0,630
FEF_{75%}	91,50 (47-182)	74,50 (55-124)	87,50 (49-132)	0,758
PIF	53,50 (21-82)	33,50 (25-76)	31 (20-48)	0,124
VC	83 (43-99)	77 (54-96)	68 (46-74)	0,008*
MVV	59,50 (34-82)	54 (43-84)	39 (30-67)	0,015*

*: Tukey testine ait çoklu karşılaştırma testi sonucu tespit edilen anlamlı farkın assit bulunmayan hasta grubu ile refrakter düzeyde assit bulunan hasta grubu arasında olduğu saptanmıştır [FEV₁ (p: 0,007; p<0,05), FVC (p: 0,009; p<0,05), VC (p: 0,006; p<0,05) ve MVV (p: 0,017; p<0,05)].

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Karaciğer büyük bir organdır ve major metabolik fonksiyonların kontrol ve yönetim merkezidir. Hepatobiliyer hastalıklar ana patolojik süreçlerine göre sınıflandırıldığında hepatosellüler, kolestatik, immünolojik ve infiltratif bozuklukları içerir. Bu hastalıklarda ortak sonuç, çeşitli süreçlerin arka arkaya gelişmesi ile ilerleyici hepatik disfonksiyon ve beraberindeki yan etkilerdir.

Akciğer-karaciğer hastalığının klinik ilişkisini ilk kez 1884'de Flückiger siyanoz, çomak parmak ve sirozun birlikte bulunduğu bir hastada ifade etmiştir. 1935'de Snell üç olguda karaciğer hastalığı ile hemogloblin desatürasyonu arasındaki klinik ilişkiyi göstermiştir. 1956'da Rydell ve Hoffbauer ilk kez 17 yaşında juvenil sirozlu bir olguda postmortem olarak intrapulmoner arteriovenöz anastomozları göstermişlerdir (Krovvka ve Cortese, 1990; Krovvka ve Cortese, 1994 ve Rodriguez-Roisin ve ark., 1992). 1977'de Kennedy ve Knudson tarafından alkolik sirozlu, şiddetli hipoksemik ve egzersiz dispnesi olan bir olguda "Hepatopulmoner Sendrom" terimi ortaya atılmıştır (Kennedy ve Knudson, 1977).

HPS üç bileşenden oluşmaktadır;

- 1- Karaciğer hastalığı,
- 2- Arteriyel oksijenizasyonda bozulma ve alveoloarteriyel gradyentte artış,
- 3- İntrapulmoner vasküler dilatasyonların olması (Akkoca, 1995; Krowka ve ark., 1993; Krovvka ve Cortese, 1990; Krovvka ve Cortese, 1994; Rodriguez-Roisin ve ark., 1992 ve Uğurman ve Önde, 1995).

Hem akut hem kronik karaciğer hastalarında HPS gelişebilmektedir. Ancak, sıklıkla siroz ile sonuçlanan KKH olan olgularda pulmoner vasküler dilatasyonlar gösterilmiştir.

Akut veya kronik karaciğer hastalığı olan olgularda pulmoner sirkülasyonda gelişen değişiklikler yapılan postmortem çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, pulmoner vasküler yatakta özellikle gaz transfer alanının yakınında prekapiller seviyede yaygın dilatasyonların geliştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu vasküler yatakta arteriovenöz anastomozlar da gösterilmiştir (Castaing ve Manier, 1989;

Krovvka ve Cortese, 1990; Krovvka ve Cortese, 1994; Rodriguez-Roisin ve ark., 1992; Stanley ve ark., 1977 ve Williams ve ark., 1979). Bu patolojilerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Teorik olarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mezenterik sirkülasyonda oluşan pulmoner vazodilatatörlerin (vazoaktif intestinal peptit (VIP), prostasiklin, platelet aktive edici faktör (PAF), endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF), glukagon, substans P, vd.) metabolizmasındaki yetersizlik veya bu maddelere karşı pulmoner vasküler endotelin aşırı sensitizasyonu nedeni ile oluşabileceği düşünülmüştür (Krovvka ve Cortese, 1990; Krovvka ve Cortese, 1994 ve Stanley ve ark., 1970). Pulmoner vasküler yapıda oluşan anatomik değişikliğe bağlı olarak gelişen ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, alveolokapiller membrandaki O₂ difüzyonunda bozulma ve arteriovenöz şantlaşma mekanizmaları ile hipoksemi gelişmektedir (Akkooca, 1995; Andrivet ve ark., 1993; Castaing ve Manier, 1989; Hedenstierna ve ark., 1991; Hourani ve ark., 1991; Krovvka ve Cortese, 1990; Krovvka ve Cortese, 1994; Nakos ve ark., 1993; Stanley ve ark., 1977 ve Uğurman ve Önde, 1995).

Kronik karaciğer hastalıkları siroz, portal hipertansiyon ve assit gibi klinik durumlara neden olmakla birlikte; akciğer, hematolojik ve nörolojik sistem ile ilgili yan etkilere de yol açabilir (Krowka ve Cortese, 1985). Bu bağlamda, hipoksemi sirozun klasik bir komplikasyonudur. Sirozlu olguların 1/3'ünde hipoksi, % 7'inde ise PaO₂'nin 60 mmHg'den daha az olduğu bildirilmiştir (Hobeika ve ark., 1994). Arteriyel hipoksemi mekanizması birden fazla faktöre bağlı olarak gelişir. Bu faktörler; ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, arteriovenöz şant gelişimi, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kayması ve hipoksemik pulmoner vazokonstriksiyonun yetersizliğidir (Andrivet ve ark., 1993). Bununla birlikte, assitin karın içi basıncını çoğaltarak diyafragma yüksekliğine ve fiksasyonuna neden olması; böylece göğüs duvarı elastikiyetinde azalmaya ve intraplevral basınçta artmaya yol açması; ayrıca intersitisyel ödemin akciğer dokusu ve bronşiyollerde mekanik olarak bası meydana getirmesi akciğerlerde restriktif ve/veya obstrüktif solunumsal bozukluklara neden olur (Krowka ve Cortese, 1985). Bu bağlamda, çalışmamızda hepatik yetmezlikli olgularda spirometrik solunum fonksiyonları değerlendirilerek özellikle ileri dönem karaciğer hastalığının solunum işlevlerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Solunum fonksiyon testleri, alveolokapiller gaz değişimindeki bozukluğun obstrüktif ve/veya restriktif tipte akciğer hastalığına bağlı olup olmadığını saptamamızı sağlamıştır. Spirometrik incelemeler sonucunda olgularımızda obstrüktif tipte solunum işlev bozukluğu saptanmamıştır.

Değişik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak gelişen solunum fonksiyon bozuklukları literatürde bildirilmiştir. Bu kapsamda, ilerlemiş karaciğer hastalığına sahip olguların çoğu bir veya daha fazla solunum fonksiyon anormalliği gösterebilmektedir. Yao ve arkadaşları 21 assitli siroz olgusunun solunum fonksiyonlarını ölçmüş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır (Yao ve ark., 1987). Sirozlu olgularda solunum fonksiyon değerlerinden VC, FEV₁, MVV ve TLC'nin kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğunu bulmuş ve obstrüktif bozukluklarla birlikte restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğunun olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise, hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında FEV₁/FVC yönünden farklılık olmamakla birlikte (Tablo-8); FEV₁, FVC, PEF, FEF_{25-75%}, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, PIF, VC ve MVV değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo-9). Tüm olguların % 25,0'ında (n=7) solunum fonksiyon parametreleri normal değerlere sahiptir. Bununla birlikte, hastaların solunum fonksiyonlarından en sık bozulanların sırasıyla PIF (n=27), MVV (n=26) ve FEF_{50%} (n=24) olduğu tespit edilmiştir. Hava yollarındaki ilk fonksiyonel bozukluğun göstergesi olan ve efordan etkilenmeyen orta-son segmentlerdeki akım hızları (FEF_{25-75%} ve FEF_{75%}) özellikle HCC'li olgularda belirgin olarak düşük bulunmuştur (Tablo-11). Ayrıca, büyük hava yolu obstrüksiyonunu gösteren FEV₁/FVC değerinin hepatik yetmezlikli kadın ve erkek hasta gruplarında aynı olduğu gözlenirken (Tablo-10); bu değer olguların % 78,5'inde (n=22) normal sınırlarda bulunmuştur.

Jameel ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığına sahip 116 olguda yaptıkları çalışmada, olguların çoğunda birden fazla tipte solunum fonksiyon bozukluğu olduğunu ve bunların içinde azalmış difüzyon kapasitesinin (DL_{CO}) en sık; obstrüktif tip solunum fonksiyon bozukluğunun ise % 3 ile en az olduğunu tespit etmişlerdir (Hourani ve ark., 1991). Bizim çalışmamızda ise, hastaların % 28,6'sında (n=8) zayıf restriktif solunum işlev bozukluğu, % 32,1'inde (n=9) orta şiddetli restriktif solunum

işlev bozukluğu, % 14,3'ünde (n=4) ise şiddetli restriktif solunum işlev bozukluğu olduğu belirlenmiştir (Tablo-7). Behara ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığı olan veya olmayan portal hipertansiyonlu hastalarda en çok bozulan solunum fonksiyon parametrelerinin hava yolu obstrüksiyonunun göstergelerinden FEV₁, PEF ve FEF olduğunu göstermişlerdir (Behara ve ark., 1998). Buna ek olarak, portal hipertansiyonlu olguların % 26,7'sinde hipoksemi gözlemlenmiştir. Mayarol ve Sabate'nin çalışmasında hepatik yetmezlikli olguların % 56,6'sında; Krowka ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 59'unda hipoksi olduğu bildirilmiştir (Krowka ve ark., 1993; Mayarol ve Sabate, 1995). Ayrıca, Krowka ve arkadaşlarının çalışmasında difüzyon kapasitesi olguların % 83'ünde anormaldir. Melot ve arkadaşları çalışmalarında inceledikleri sirozlu olguların % 80'inde solunum fonksiyonlarının normal olduğunu ve tüm olguların % 70'inde hipoksemi olduğunu tespit etmişlerdir (Melot ve ark., 1989).

Bizim çalışmamızda, restriktif tipte solunum işlev bozukluğu göstergesi olan FEV₁/FVC ve VC parametreleri incelendiğinde; hasta gruplarının FEV₁/FVC değerleri kontrol gruplarından anlamlı olarak farklı olmamakla birlikte; tüm hepatik yetmezlikli olguların % 78,5'inde (n=22) normal sınırlarda, % 21,5'inde (n=6) ise daha yüksek değerlerde bulunmuştur. VC değerleri ise tüm olguların % 60,7'sinde (n=17) normal değerlerden daha düşük bulunmuştur. Bundan dolayı, solunum yollarındaki restriksiyonu göstermesi açısından VC düşüklüğü ve FEV₁/FVC'nin normal veya daha yüksek değerlere sahip olması çalışmamızda anlamlı bulunmuştur.

Genel olarak, assit (-) olguların SFT'lerinde obstrüksiyonu veya restriksiyonu gösteren parametrelerde belirgin bir değişiklik gözlenmese de (Tablo-12); refrakter düzeyde assitli hastaların % 100'ünde (n=8), orta düzeyde assitli hastaların ise % 62,5'inde (n=5) restriktif tip solunum işlev bozukluğu saptanmıştır. Bu bağlamda, assit (+) olguların % 81,3'ünde (n=13) restriktif tipte akciğer hastalığı bulgusu saptanmıştır. Bundan dolayı, bu bozukluğun büyük olasılıkla assite sekonder olduğu düşünülmüştür. Restriksiyonun diyafragma fonksiyonlarının kısıtlanmasına, plevra sıvısına ve intersitisyel akciğer patolojilerine bağlı olabileceği değerlendirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalardan özellikle karaciğer sirozu gelişmiş olanlar yüksek mortalite riskine sahiptir. Bu hastalarda, karaciğer hastalığından çok, bu

hastalığın neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle kritik bir süreç söz konusudur. Bu kritik süreç multidisipliner bir izlem ve tedaviyi gerekli kılar. Gastroenteroloji, hepatoloji, nefroloji, anestezi, transplantasyon, enfeksiyon ve göğüs hastalıkları ekibi bu multidisipliner yaklaşımı birlikte şekillendirir. Bu bağlamda, öncelikli hedeflerden birisi de hava yolunun korunmasıdır. Bu hedef doğrultusunda klinik tabloya eşlik edebilecek ağır asitin tedavi edilmesi gerekir (Doğruer ve ark., 2007).

Karaciğer transplantasyonu için endikasyon belirlemede ağır basan nokta cerrahi risklerdir. Diğer önemli bir nokta ise, primer sorunun yinelenme tehlikesidir. Bununla birlikte, yüksek cerrahi risklere rağmen opere edilen hastaların en önemli kazanımları hayatta kalmaları olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda cerrahi açıdan farklı teknik sorunların göz önünde bulundurulması gerekli iken, operasyon sonrasındaki süreçte yoğun bakım ve rehabilitasyon da büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, söz konusu hastaların solunum işlevlerinin hem preoperatif hem de postoperatif süreçte spirometrik yöntemle değerlendirilmesi de yararlı olabilecektir. Öyle ki bu ölçümlerin, yoğun bakımda transplantasyon sonrası yaşam beklentisini belirleyen önemli bir kriter olarak kullanılan “APACHE (*Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation*)” değerlendirmesinin geliştirilmesine de önemli katkı yapabileceği düşünülmektedir (Doğruer ve ark., 2007).

Sonuç olarak, özellikle kronik karaciğer hastalığına sahip olgularda farklı faktörlere bağlı olarak gelişen solunum işlev bozuklukları görülebilmektedir. Bu olgularda gelişen intersitisyel akciğer ödemi, plevra sıvısı ve assit mekanik bası oluşturarak SFT’de anormal sonuçlara neden olabilmektedir. Özellikle, opere edilecek hastalarda preoperatif değerlendirmede spirometrik yöntemle saptanacak işlevsel sorunların kontrol altına alınmasıyla hem preoperatif süreçte hem de postoperatif süreçte yaşanabilecek solunumsal riskler en aza indirilebilir. Bu durum, son zamanlarda yoğun bir şekilde ilgi duyularak hedeflenen erken ekstübasyon ve hem postoperatif dönemde yoğun bakımda kalış hem de hastanede kalış sürelerinin kısaltılmasına katkıda bulunabilecektir. Ayrıca, ortotopik karaciğer transplantasyonunda başarı sağlandıkça karaciğer yetmezliğinin bir komplikasyonu

olarak gelişen pulmoner vasküler komplikasyonların tanı ve tedavi seçenekleriyle daha yakından ilgilenilebileceği değerlendirilmiştir.



6.KAYNAKLAR

Adaş Ü (2005) Astımlı çocuklara yaptırılan düzenli aerobik egzersizlerin solunum fonksiyon testleri ve aerobik performans üzerine etkisi. Çukurova Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana.

Akkoca Ö (1995) Hepatopulmoner sendrom. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 15(5): 282-285.

Akkoca Ö, Soykan İ, Kır M et al (1996) Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner vasküler ve fonksiyonel değişiklikler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 49: 67-71.

Aksoy G (1993) Transplantasyon hemşireliği. Hemşirelik Bülteni 7(28): 18-21.

Almeida SR, Silva LB, Guerreiro CA et al (2010) Amyotrophic lateral sclerosis: Prospective study on respiratory parameters. Arq Neuropsiquiatr 68(2): 258-262.

Andrivet P, Cadranel J, Housset B et al (1993) Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Chest 103: 500-507.

Arseven O (2015) Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları. 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 85-97.

Ateş F (2006) İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen solunum fonksiyon testi değişiklikleri. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İnönü Üniv. Tıp Fak., Uzmanlık Tezi, Malatya.

Balcı D, Taner B (2009) Hepatoselüler kanser tedavisinde karaciğer nakli. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2(1): 49-54.

Başsüllü N, Türkmen İ, Yaprak O et al (2011) Hepatektomi ve hepatosellüler karsinom olgularının genel değerlendirilmesi. Türk Patoloji Dergisi 27(3): 221-229.

Behara D, Singh M, Chawla Y et al (1998) Pulmonary function abnormality in patients with portal hypertension with or without chronic disease. Indian J Chest Dis Allied Sci 40(1): 33-39.

Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D et al (2002) Blood lactate as an early indicator of outcome in paracetamol induced acute liver failure. Lancet 359: 558-563.

Biröl L, Akdemir N, Bedük T (1995) İç Hastalıkları Hemşireliği. Geliştirilmiş 5. baskı, Vehbi Koç Yayınları, Ankara, s: 379-436.

Bloom W, Fawcett DW (1986) A Textbook of Histology. 11th edition, WB Saunders, Philadelphia, pp: 731-754.

Brems JJ, Hiatt JR, Ramming KP et al (1987) Fulminant hepatic failure: The role of liver transplantation as primary therapy. Am J Surg 154: 137-141.

Castaing Y, Manier G (1989) Hemodynamic disturbances and Va/Q matching in hypoxemic cirrhotic patients. *Chest* 96: 1064-1069.

CDC (United States Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention), (2013), Viral Hepatitis: Information for Gay/Bisexual Men, <http://www.cdc.gov/hepatitis/populations/pdfs/hepgay-factsheet.pdf>, (18.05.2016).

Çağlar T, Ilgaz A (2004) Solunum Fonksiyon Testleri ve Klinik Kullanımı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s: 1-102.

Çapan Z, Yalçın ÖF (2010) Karaciğer Hastalıkları ve Anestezi. Editörler: TELTİK BAŞAR H, BALTACI B, KAYMAK Ç, Organ Sistemleri ve Anestezi. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s: 125-142.

Dalgıç B (2002) Çocuk karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi. *STED* 11(5): 173-176.

Detry O, Honore P, Meurisse M et al (1998) Management of fulminant hepatic failure. *Acta Chir Belg* 98: 235-240.

Doğruer K, Ocak İ, Koçak B et al (2007) Karaciğer transplantasyonunda yoğun bakım yönetimi. *Yoğun Bakım Dergisi* 7(4): 417-425.

EASL (The European Association for the Study of the Liver), (2011), UN Member States Jeopardise International Progress on Non-Communicable Disease Epidemic, http://www.easl.eu/assets/application/files/1c59ade6d631885_file.pdf, (09.04.2013).

Ede RJ, Williams RW (1986) Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin Liver Dis* 6(2): 107-118.

European Association for the Study of the Liver (EASL) (2010) EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 53(3): 397-417.

Forsberg A, Backman L, Moller A (2000) Experiencing liver transplantation: A phenomenological approach. *Journal of Advanced Nursing* 32(2): 327-334.

Gazzard BG, Portmann B, Murray-Lyon IM et al (1975) Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage. *Q J Med* 44(176): 615-626.

Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O et al (2006) Rezektabl olmayan hepatik tümörlerin radyofrekans ablasyonu. *Diagn Interv Radiol* 12(4): 195-200.

Ginès P, Guevara M, Arroyo V et al (2003) Hepatorenal syndrome. *The Lancet* 362: 1819-1827.

Greenslade L (2009) Assessment of Liver Function and Diagnostic Studies. Editor: SARGENT S, *Liver Disease: An Essential Guide for Nurses and Health Care Professionals*. 1st edition, Blackwell Publishing, England, pp: 306-323.

Guyton AC, Hall JE (2006) Textbook of Medical Physiology. 11th edition, WB Saunders, Philadelphia, pp: 471-480.

Guyton AC, Hall JE (2013) Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: ÇAĞLAYAN YB, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 837-842.

Günay M, Tamer K, Cicioğlu İ (2013) Spor Fizyolojisi ve Performans Ölçümü. 3. baskı, Gazi Kitabevi, Ankara, s: 485-495.

Hedenstierna G, Söderman C, Eriksson LS et al (1991) Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. Br Respir J 4(6): 711-717.

HHS (United States Department of Health & Human Services), (2011), Combating the Silent Epidemic of Viral Hepatitis: Action Plan for the Prevention, Care & Treatment of Viral Hepatitis, http://www.hhs.gov/ash/initiatives/hepatitis/actionplan_viralhepatitis2011.pdf, (15.03.2016).

Hobeika J, Houssin D, Bernard O et al (1994) Orthotopic liver transplantation in children with chronic liver disease and severe hypoxemia. Transplantation 57(2): 224-228.

Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP (2004) Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. The Lancet 363: 1461-1468.

Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP et al (1991) Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. Am J Med 90(6): 693-700.

Hoyert DL, Xu J (2012) Deaths: Preliminary data for 2011. National Vital Statistics Reports 61(6): 1-52.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO (2006) Basic Histology (Temel Histoloji). Çeviren: AYTEKİN Y, 10. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s: 332-344.

Karademir S (2006) Karaciğer transplantasyonu. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2(26): 40-48.

Kasapoğlu B, Yalçın S, Türkay C (2010) Canlı donörden karaciğer transplantasyonu. Güncel Gastroenteroloji 14(2): 96-102.

Kayalı H (1992) Özel Histoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, s: 140-151.

Kelly DA (2002) Managing liver failure. Postgrad Med J 78(925): 660-667.

Kennedy TC, Knudson RL (1977) Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. Chest 72(3): 305-309.

Kıyan E (2012) Spirometrik Ölçümler. Editörler: SARYAL BARTU S, ULUBAY G, Solunum Fonksiyon Testleri. Toraks Kitapları, Ankara, s: 40-55.

Korkmaz M, Ünal H (2009) Portal hipertansiyon fizyopatolojisi ve güncel yenilikler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 13(3): 163-167.

Krovvka MJ, Cortese DA (1990) Hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. Hepatology 11: 138-142.

Krovvka MJ, Cortese DA (1994) Hepatopulmonary syndrome: Current concept in diagnostic and therapeutic considerations. Chest 105(5): 1528-1537.

Krowka MJ, Cortese DA (1985) Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. Mayo Clin Proc 60: 407-418.

Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA (1993) Hepatopulmonary syndrome, clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 104(2): 515-521.

Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB (2014) Pulmonary complications in chronic liver disease. Hepatology 59(4): 1627-1637.

Mayarol V, Sabate A (1995) Hepato-pulmonary syndrome: Meta-analysis. Rev Esp Anestesiol Reanim 42(5): 159-162.

Melot C, Naeije R, Dechamps P et al (1989) Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. Am Rev Respir Dis 139: 632-640.

Meral CE, Karaali Z, Yanmaz S et al (2005) Asit nedeniyle tetkik edilen hastaların etyolojik dağılımı. Haseki Tıp Bülteni 43(2): 2-9.

Mızrak D, İdilman R (2009) Karaciğer nakli: Hasta seçimi, gelişen endikasyonlar. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2(1): 10-13.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al; ATS/ERS Task Force (2005) Standardisation of spirometry. Eur Respir J 26(2): 319-338.

Murphy N (2006) An update in acute liver failure: When to transplant and the role of liver support devices. Clin Med 6(1): 40-46.

Murphy N et al (2004) The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology 39: 464-470.

Murray KF, Carithers RL (2005) ASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 41(6): 1407-1432.

Nakos G, Evrenoğlu D, Vassilakis N et al (1993) Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: The effect of orally administered almitrine bismesylate. Respir Med 87(2): 93-98.

O'grady JG (2007) Management of liver failure. Editor: BLUMGART LH, Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. Saunders, pp: 1541-1547.

O'grady JG, Schalm SW, Williams R (1993) Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 342(8866): 273-275.

Oğuz D (2008) Kronik hepatit B tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler. *Güncel Gastroloji* 12(3): 151-154.

Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV et al (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137(12): 947-954.

Ökten A (2007) Karaciğer Sirozu. Editörler: BÜYÜKÖZTÜRK K, ATAMER T, DİLMENER M et al, İç Hastalıkları, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Adana, s: 1077-1088.

Özbulut O, Üçok K, Mollaoğlu H et al (2007) Assessment of anthropometric measurements and pulmonary functions in patients with psychiatric disorder. *Neurol Psychiatr Brain Res* 14(3): 95-102.

Özdemir S (2012) Spontan bakteriyel peritonit. *Bakırköy Tıp Dergisi* 8(1): 1-5.

Penko ME, Tirbaso D (1999) An overview of liver transplantation. *American Association of Critical-Care Nurses* 10(2): 176-184.

Prakash R, Mullen KD (2010) Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(9): 515-525.

Rahman T, Hodgson H (2001) Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 27: 467-476.

Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M et al (2000) Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. *International Ascites Club. J. Hepatol* 32(1): 142-53.

Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J (1992) The hepatopulmonary syndrome: New name, old complexities. *Thorax* 47(11): 897-902.

Sass DA, Shakil AO (2005) Fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation* 11(6): 594-605.

Schnabel E, Chen CM, Koch B et al (2010) Regional differences in prediction models of lung function in Germany. *Respir Res* 11(1): 40.

Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV et al (2000) Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplantation* 6(2): 163-169.

Sherlock S (1989) Diseases of the Liver and Biliary System. 8th edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp: 116-128.

Singh SK, Chowdhary GR, Chhangani VD et al (2007) Quantification of reduction in forced vital capacity of sand stone quarry workers. Int J Environ Res Public Health, 4(4): 296-300.

Sonsuz A (2007) Karaciğer sirozunda hasta takibi ve klinik sorunlar. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Sempozyum Dizisi, 58: 99-112.

Stanley NN, Williams AJ, Dewar A et al (1977) Hypoxia and hydro thoraces in a case of liver cirrhosis: Correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. Thorax 32(4): 457-471.

Şahan C, Aksakal E (2003) Hepatopulmoner sendrom. OMÜ Tıp Dergisi 20(4): 224-233.

Şentürk E (2008) Yoğun bakımda karaciğer destek tedavisi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 6(1): 14-20.

Taş A (2010) Hepatosellüler karsinom tanı ve tedavisi. Güncel Gastroenteroloji 14(3): 145-148.

Topaloğlu S, Yankol Y, Küçükartallar et al (2010) Karaciğer yetmezliği tedavisinde non-biyolojik destek sistemlerinin yeri. Yoğun Bakım Dergisi 1(1): 14-20.

Trey C, Lipworth L, Chalmers TC et al (1968) Fulminant hepatic failure: Presumable contribution to halothane. N Engl J Med 279(15): 798-801.

TÜİK, (2008), Ölüm İstatistikleri İl ve İlçe Merkezleri 2008, http://www.tuik.gov.tr/IcerikGetir.do?istab_id=21, (23.02.2016).

Uğurman F, Önde G (1995) Karaciğer sirozunda hipoksemi ve hepato pulmoner sendrom. Solunum Hastalıkları 6: 307-308.

Wadei HM, Mai ML, Ahsan N et al (2006) Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. Clin J Am Soc Nephrol 1: 1066-1079.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT (2014) Human Physiology: The Mechanisms of Body Function (Vander İnsan Fizyolojisi: Vücut Fonksiyon Mekanizmaları). Çeviren: ÖZGÜNEN T, 13. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s: 450-459.

Williams A, Trewby P, Williams R et al (1979) Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. Thorax 34(4): 447-453.

Yalçın K (2009) Karaciğer Hastalıklarında Semptomlar. Editörler: DEĞERTEKİN H, YALÇIN K, Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım, 1. baskı, Pars Yayıncılık, İstanbul, s: 29-36.

Yalçın K (2009) Kronik HBV İnfeksiyonlu Hastalara Yaklaşım. Editörler: DEĞERTEKİN H, YALÇIN K, Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım, 1. baskı, Pars Yayıncılık, İstanbul, s: 238-245.

Yamanel L (2008) Hepatik ensefalopati. Yoğun Bakım Dergisi 8(3): 111-120.

Yao EH, Kong B, Hsue G et al (1987) Pulmonary function changes in cirrhosis of the liver. Am J Gastroenterol 81(4): 352-354.

Yazmacı E, Göral V, Çolpan L et al (2001) Kronik karaciğer hastalığında serum interlökin-1b, solübl interlökin-2 reseptörü, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-A düzeyleri. Viral Hepatit Dergisi 7(1): 1-7.

Yıldırım Y, Özyılkan Ö, Karakayalı H et al (2008) Hepatosellüler karsinomda tedavi yaklaşımları. International Journal of Hematology and Oncology 18(4): 248-253.

Yılmaz Ö, Kasap E, Yüceyar H (2012) 4 yıllık kronik karaciğer hastalıklı olgularımızda diyabetes melitus ile birlikteliğin değerlendirilmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 11(1): 18-23.

7.SİMGELER ve KISALTMALAR

AKY	Akut karaciğer yetmezliği
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
APACHE	Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation
Asetil-CoA	Asetil koenzim A
AST	Aspartat aminotransferaz
ATS	Amerikan Toraks Derneği
CCl ₄	Karbon tetraklorür
CMV	Sitomegalovirüs
DL _{CO}	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EBV	Epstein Barr Virüs
EDRF	Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ERV	Ekspirasyon Yedek Hacmi
FEF _{25%}	Maksimum Ekspirasyon Akımının % 25'i
FEF _{25-75%}	Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEF _{50%}	Maksimum Ekspirasyon Akımının % 50'si
FEF _{75%}	Maksimum Ekspirasyon Akımının % 75'i
FEV ₁	Zorlu Ekspirasyon Hacmi 1. Saniye
FEV ₁ /FVC	Zorlu Ekspirasyon Hacmi 1. Saniyesinin Zorlu Vital Kapasiteye Oranı (Tiffeneau İndeksi)
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
HAV	Hepatit A Virüsü
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatosellüler karsinom
HCV	Hepatit C Virüsü
HDV	Hepatit D Virüsü
HE	Hepatik ensefalopati
HEV	Hepatit E Virüsü

HPS	Hepatopulmoner sendrom
HSV	Herpes Simplex Virüs
HZV	Herpes Varicella Zoster Virüsü
IC	İnspirasyon Kapasitesi
INH	İzoniazid
IRV	İnspirasyon Yedek Hacmi
KKH	Kronik karaciğer hastalığı
KY	Karaciğer yetmezliği
MVV	Maksimal istemli ventilasyon
NANB	Non-A Non-B hepatit
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
NSAİİ	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
PAF	Platelet aktive edici faktör
PEE	Perkutan etanol enjeksiyonu
PEF	Ekspirasyonun Zirve Noktasındaki Akım Hızı
PIF	İnspirasyonun Zirve Noktasındaki Akım Hızı
PPI	Proton pompa inhibitörü
PT	Protrombin zamanı
RFA	Perkutan radyofrekans ablasyon
RV	Rezidüel Hacim
SFT	Solunum fonksiyon testi
TAKE	Transkateter arteriyel kemoembolizasyonu
TDP	Taze donmuş plazma
TLC	Toplam Akciğer Kapasitesi
TV	Soluk Hacmi (Tidal Hacim)
VC	Vital Kapasite
VIP	Vazoaktif intestinal peptit
VKİ	Vücut kitle indeksi

+

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Karaciğer yetmezliği olan hastalarda solunum işlevlerinin spirometrik yöntemle incelenmesi
------------------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Rektörlük Binası Kat.1 Görükle Kampüsü Nilüfer/ Bursa
	TELEFON	0.224. 295 00 20
	FAKS	0.224. 295 00 29
	E-POSTA	uukaek@uludag.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Fadil Özyener			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Selim Giray Nak, Araş.Gör.Sadettin Demirel			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Fizyoloji			
	DESTEKLEYİCİ	ÖYP bütçesinden karşılanacaktır.			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif araştırma			
	ARAŞTIRMANIN YAPILIŞ AMACI	Yüksek lisans tez çalışması			
	ARAŞTIRMANIN BAŞLAMA TARİHİ/ SÜRESİ	24.12.2015 / 5 ay			
	GÖNÜLLÜ/DOSYA SAYISI	64			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Dili
	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU	15.12.2015	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (hasta grubu)	15.12.2015	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (sağlıklı kontrol grubu)	15.12.2015	Türkçe

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 15.12.2015
	ARAŞTIRICILAR İÇİN TAAHHÜTNAME FORMU	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 15.12.2015
	PROSPEKTİF ÖZELLİKLİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA TAAHHÜTNAMESİ	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 19.11.2015
	IKU klavuzunun okunduğuna dair taahhütname	<input checked="" type="checkbox"/> Tarih: 15.12.2015
	SONUÇ ÖZET RAPORU	<input type="checkbox"/>
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> Araştırma ilk başvuru (düzeltme) ön yazısı (16.12.2015), ilgili bölüm izin yazıları, sorumlu araştırmacı özgeçmiş, araştırmacı tarafından imzalanmış Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, literatür.	

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI Karaciğer yetmezliği olan hastalarda solunum işlevlerinin spirometrik yöntemle incelenmesi

KARAR BİLGİLERİ

Karar No : 2015-22/ 11 **Tarih : 22 Aralık 2015**

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak tekrar değerlendirildi.

1-Araştırmanın yapılmasının uygun olduğuna,
 2-Araştırmanın yürütülmesi sırasında Etik kurul kaşesi bulunan "Onam" formunun kullanılması ve bu formun çalışmaya katılan gönüllülere çalışma hakkında sözlü bilgi verilmesi sonrasında eksiksiz bir şekilde doldurulmasına,
 3-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,
 4-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine oybirliği ile karar verildi.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI Prof.Dr.Mine Sibel GÜRÜN

ÜYELER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN Başkan	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan Yardımcısı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Necdet KARLI Üye	Nöroloji	U.Ü.T.F. Nöroloji AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Üye	Anesteziyoloji	U.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehmet CANSEV Üye	Farmakoloji	U.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	U.Ü.T.F. Halk Sağlığı AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Pınar VURAL Üye	Psikiyatri	U.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hüseyin ÖZKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	U.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hasan ARI	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Tuna GÜLTEN Üye	Tıbbi Genetik	U.Ü.T.F. Tıbbi Genetik AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Çiğdem Mine YILMAZ Üye	Hukuk	U.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Engin SAĞDİLEK Raportör	Biyofizik	U.Ü.T.F. Biyofizik AD.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Sezer ERER Üye	Tıp Tarihi ve Etik	U.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ahmet GÖREN Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Toplantıda Bulunma

VERİ TOPLAMA FORMU	
Adı-Soyadı:	
Tel. no:	
Doğum tarihi: / / 19
Cinsiyet:	K / E
Kilo: kg
Boy: cm
BMI: kg/m ²
Medeni durum:	evli / bekar
Eğitim durumu:	ilkokul / ortaokul / lise / üniversite
Mesleği:	
Çalışma durumu:	çalışıyor / çalışmıyor / emekli / işsiz
Sosyal güvence durumu:	var / yok
Kronik hastalık durumu:	var / yok
Sürekli ilaç kullanımı:	kullanıyor / kullanmıyor
Sigara kullanımı:	Kullanılan ilaç: Günde sigara yıl
Alkol kullanımı:	kullanıyor / kullanmıyor
Egzersiz yapma durumu:	Günde ml yıl
Geçirilmiş abdominal cerrahi varlığı:	hiç / haftada 1-2 kez / her gün
Hastanın tanısı:	hiç / bir kez / iki kez ve üstü

9.TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK hocama, bu tezin hazırlanmasında her açıdan yol gösteren ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER'e, tez çalışmamıza katılarak değerli katkıları ile yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim Giray NAK hocama, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve çalışanlarına, onamları alınarak çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı katılımcılara desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

10.ÖZGEÇMİŞ

25 Nisan 1984'te Elazığ'da doğmuştur. Babasının memuriyeti nedeniyle Şanlıurfa'nın Siverek ilçesinde başladığı ilköğrenimini Bursa Peyami Safa İlköğretim Okulu'nda tamamlamıştır. Eğitimini Bursa Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde sürdürmüştür. Ortaöğretimi bitirdiği yıl Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne kayıtlanarak 2009 yılında buradan mezun olmuştur. Lisans eğitimi sonrasında ise, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programına kayıtlanmıştır. 2012 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne'ne Araştırma Görevlisi olarak atanmıştır. Buradaki görevine devam ederken, 2013 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na ÖYP kapsamında Araştırma Görevlisi olarak atanmaya hak kazanmış ve Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-Fizyoloji yüksek lisans programına kayıtlanmıştır.