



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KARACİĞER SİROZUNDA MALNÜTRİSYON VE BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ; KLASİK VE YENİ KUŞAK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tolgahan AKCA

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KARACİĞER SİROZUNDA MALNÜTRİSYON VE BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ; KLASİK VE YENİ KUŞAK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tolgahan AKCA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle olduğu kadar kişiliği ile bizlere ışık tutan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez konusunun belirlenmesinde ve tez sürecinin her aşamasında sabırla ilgilenen saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR'a öncelikle teşekkür ederim.

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR olmak üzere Sayın Prof. Dr. S. Halide AKBAŞ ve Sayın Doç. Dr. Funda AYDIN'a, tezin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Sayın Öğr.Gör.Dr. Mehmet YARDIMSEVER'e teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Klinik belirti ve bulgular	6
2.1.4.1. Semptomlar	6
2.1.4.2. Fizik muayene	7
2.1.5. Laboratuvar	9
2.1.6. Görüntüleme	10
2.1.7. Evre ve prognozunun belirlenmesi	11
2.1.8. Komplikasyonlar	13
2.2. Malnütrisyon	20
2.2.1. Tanımı ve önemi	20
2.2.2. Nütrisyonel değerlendirme	21
2.2.2.1. Antropometrik ölçümler	21
2.2.2.2. Biyokimyasal parametreler	22
2.2.2.3. Biyoelektriksel impedans analizi	24
2.2.3. Kronik karaciğer hastalığı ve malnütrisyon	24
2.2.3.1. Kronik karaciğer hastalarında malnütrisyonun etyoloji ve fizyopatolojisi	27
2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi İle İlgili Yöntemler	31
2.3.1. Kan üre nitrojeni (BUN)	31
2.3.2. Kreatinin	32
2.3.3. Glomerüler filtrasyon hızı	33

2.3.4. Kreatinin klirensi	35
2.3.5. Tc-99m DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic Acid)	35
2.3.6. Sistatin C	36
2.3.6.1. GFH ve Sistatin C	37
2.3.6.2. Sistatin C'nin diğ�er kullanım alanları	38
2.3.7. Diğ�er yeni y�ontemler	40
2.3.7.1. N-Asetil �-D Glukozaminidaz (NAG)	40
2.3.7.2. Beta Trace Protein (BTP)	40
3. MATERYAL VE METOD	41
3.1. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	44
5. TARTI�MA	60
6. SONU�LAR	71
7. �ZET	72
8. ABSTRACT	74
9. KAYNAKLAR	76

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
AUC	Area Under Curve
B2MG	Beta-2 Mikroglobulin
BEI	Bioelektriksel impedans
BTP	Beta Trace Protein
BUN	Kan Üre Nitrojeni
Cr	Kreatinin
CTP	Child -Turcotte -Pugh
Cys	Sistatin C
DTPA	Dietilentriamin Penta Asetik Asit
EDTA	Etilen Daimin Tetra Asetik Asit
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GH	Growth Hormon
HCC	Hepatoselüler Karsinom
HPS	Hepatopulmoner Sendrom
HRS	Hepatorenal Sendrom
IGF-1	İnsülin Like Growth Faktör-1
INR	International Normalized Ratio
MAC	Orta Kol Çevresi
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
MELD	Model for End Stage Liver Disease
NAG	N-asetil β -D Glukozaminidaz

PEM	Protein Enerji Malnutrisyonu
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PTZ	Protrombin Zamanı
RBP	Retinol Bağlayıcı Protein
ROC	Receiver Operating Characteristics
SGA	Subjektif Global Değerlendirme
TBW	Total Body Water
Tc-99m	Teknesyum 99m
TGF-β	Transforming Growth Faktör Beta
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi	5
2.2. Kronik karaciğer hastalarında semptomlar	7
2.3. Kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulguları	9
2.4. Siroz kuşkusunda araştırılması gereken laboratuvar testleri	10
2.5. Modifiye Child-Pugh sınıflaması	12
2.6. Modifiye CTP skorunun değerlendirilmesi	12
2.7. MELD skoru-mortalite ilişkisi	13
2.8. Kronik karaciğer hastalığında sık görülen komplikasyonlar	13
2.9. Serum-asit albümin gradiyentine göre asit sınıflaması	15
2.10. Hepatik ensefalopati için West Haven kriterleri	17
2.11. Hepatorenal sendromda tanı kriterleri	17
2.12. Malnütrisyonun organizmada gösterdiği etkiler	20
2.13. Beden kitle indeksi sınıflaması	21
2.14. Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyon nedenleri	28
2.15. Karaciğer sirozunda malnütrisyon şekilleri	28
2.16. Kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler	32
2.17. Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri	34
3.1. Kreatinin ve sistatin C bazlı tahmini GFH formülleri	43
3.2. LBW ve BSA formülleri	43
4.1. Gruplardaki bireylerin demografik verileri	44
4.2. Çalışma gruplarının genel laboratuvar verileri karşılaştırması	45

4.3.	Nütrisyonla ilgili klinik verilerin karşılaştırılması	45
4.4.	Çalışma gruplarında böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması	46
4.5.	Hasta alt gruplarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	47
4.6.	Hasta alt grupları ve kontrol grubunda yaş dağılımının karşılaştırmalı analizi	47
4.7.	MELD skora sisteminin hasta alt gruplarında karşılaştırılması	48
4.8.	Hasta alt gruplarının genel laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	49
4.9.	Genel laboratuvar verileri gruplar arası ve gruplar kontrol arası karşılaştırılması	50
4.10.	Hastalık alt gruplarının nütrisyonel verileri	52
4.11.	TBW oranının hasta alt grubu ve kontrollerde karşılaştırmalı analizi	53
4.12.	Hasta alt gruplarının böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması	54
4.13.	Hasta grupları arası ve hasta grupları ile kontrol grubu arası böbrek fonksiyon parametreleri analizi	55
4.14.	GFH formüllerinin Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ile korelasyonu	56
4.15.	Renal parametrelerin Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ile korelasyonu	56
4.16.	GFH ölçüm yöntemlerinin ROC analizi	57
4.17.	Çalışma grubunda nütrisyonel ve böbrek fonksiyon parametrelerinin korelasyon katsayısı ve p değerine göre korelasyonu	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. CKD EPI Cys ROC eğrisi	57
4.2. CKD EPI Cys-Cr ROC eğrisi	58



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, etyolojisinde enfeksiyöz, otoimmün, toksik ya da konjenital süreçlerin rol oynadığı, normal karaciğer parankiminin kaybı, parankimde bağ dokusunda artış, rejenerasyon nodülleri oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz, ilerleyici karaciğer parankim hasarı ile seyreden bir kronik karaciğer parankim hastalığıdır (1). Kronik karaciğer hastalığı klinik olarak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır (1,2).

Kronik karaciğer hastalığının seyri sırasında çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen, önemli bir bölümü yaşamsal tehdit oluşturan, zamanında ve uygun şekilde tedavileri yapılmadığı takdirde yüksek mortalite ile seyreden bazı komplikasyonlar görülür (3). Kronik karaciğer hastalığı sırasında görülen başlıca komplikasyonlar, portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal kanamalar, asit ve spontan asit enfeksiyonları, hepatik ensefalopati, hepatosellüler karsinom, hepatorenal sendrom (HRS), pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar ve kardiyak komplikasyonlardır (3).

Malnütrisyon ilk olarak, son dönem karaciğer sirozlu hastalarda mortalite riskini öngörmek amacıyla 1973'te kullanılan orijinal Child-Turcotte sınıflamasında bir parametre olarak kullanılmıştır (4). Gerek hospitalize edilen gerekse polikliniklerde değerlendirilen hastalarda malnütrisyon diğer klinik komplikasyonlara odaklanılması ve üzerinde durulmaması nedeniyle sıklıkla gözden kaçmaktadır. Bu durum özellikle hospitalize edilen hastalarda, hastaların yatış sürelerini, klinik prognozlarını ve tedavi maliyetini olumsuz yönde etkilemektedir.

Bu grup hastalarda malnütrisyon prevalansı %80'i bulmakta olup, hastaların yaşam süresi ve kalitesi üzerinde bir negatif prognostik faktör olarak düşünülmektedir (4,5). Kronik karaciğer hastalarında günümüzde artan tedavi olanakları ve karaciğer transplantasyonu sıklığının artması nedeni ile malnütrisyonun saptanması, önlenmesi ve malnütrisyon gelişmiş ise agresif tedavisi oldukça büyük önem kazanmıştır. Kronik karaciğer hastalarında karaciğer transplantasyon adayı olan hastaların çoğunda malnütrisyon bulunmaktadır (6). Malnütrisyon, günümüzde kronik karaciğer hastalarının transplantasyon operasyonunu kaldırabilmesi ve transplantasyon sonrası sağkalımlarını doğrudan doğruya etkileyen major bir faktör olarak kabul edilmektedir (7).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), fonksiyon gören böbrek kitlesini en iyi gösteren test olup birim zamanda glomerüllerden filtre edilen plazma miktarını ifade etmektedir. Dolayısıyla GFH de saptanan düşüş fonksiyonel böbrek hastalığının en erken bulgusudur (6). Endojen yöntemlerden en sık kullanılan kreatinin klirens ölçümü için 24 saatlik idrar toplanmalı, beraberinde kan örneği de alınmalıdır. Özellikle yaşlılar ve çocuklar olmak üzere birçok hastanın eksik idrar toplaması, kreatinin klirensi testinin güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini önemli oranda azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlar da bu testin doğruluğunu sınırlamaktadır (8).

Bu nedenle GFH için alternatif bazı biyokimyasal parametreler arayışına girilmiş, molekül ağırlığı 30 kDa'dan düşük olan $\beta 2$ mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, $\alpha 1$ -mikroglobulin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C gibi proteinler araştırılmıştır. Ancak düşük molekül ağırlıklı bu proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluk durumlarında değişmektedir (9).

Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmemektedir, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından dolayı glomerüllerden kolayca filtre olmakta, proksimal tübüllerden hemen hemen tamamı reabsorbe olarak katabolize edilmektedir. Gün içerisinde belirgin diurnal ritmi olmayan sistatin C yaşa ve cinsiyete bağlı olarak da değişiklik göstermemektedir. Bu nedenle GFH saptanması için yeni bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (8,10). GFH saptanmasında altın standart olarak kabul edilen eksojen maddelerle yapılan çalışmalarda sistatin C ile GFH arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Çalışmaların çoğunda sistatin C, kreatinin klirensinden daha üstün bulunmuş olup, özellikle ılımlı renal yetmezliklerde erken bir gösterge olarak kabul edilmiştir (8).

Sistatin C, literatürde ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından normal serebrospinal sıvıda alkali özellikte bir protein olarak gösterilmiştir. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar sistatin ailesi ve özellikle sistatin C hakkında yeni bilgileri ortaya çıkarmış, bu molekülün kreatinin gibi glomerüler filtrasyona uğrayan, ancak tübüler sekresyona uğramayan bir molekül olduğu keşfedilmiştir. 122 aminoasitten oluşan ve düşük molekül ağırlıklı (13 kDa) non-glikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörü olan sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir (8,11).

Sistatin C üretiminin inflamatuvar ve malign olaylardan, hastanın yaşından, cinsinden ve kas kitlesinden etkilenmediği bildirilmiştir. Böbrek nakli yapılmış hastalarda rejeksiyonun ve diğer fonksiyon bozukluklarının erken saptanmasında, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde

ve karaciğer sirozlu hastalarda HRS un araştırılmasında, onkoloji hastalarında sisplatin tedavisi ile oluşan renal toksisitenin değerlendirilmesinde GFH'nı göstermede serum kreatinininden daha iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir (12-15).

N-asetil β -D Glukozaminidaz (NAG); proksimal tübüllerde en yüksek aktivitede olmak üzere tüm nefron boyunca yayılmış ve tübüler hücrelerin lizozomları içinde lokalize olmuş, idrardaki aktivitesi stabil olan glikolitik bir enzimdir. Yüksek moleküler ağırlığı (130-140 kDa) olması nedeniyle glomerüllerden filtre edilemez ve bu nedenle idrardaki konsantrasyonunun artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir (16). Proksimal tübüllerde bulunan ekzositoz/endositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin en düşük miktarlarının atılımına neden olur. Çeşitli nedenlerle bu sistemin tahrip olması sonucu idrar atılımı artar. İdrarda NAG ölçümü, diabetes mellitus, nefrotik sendrom, inflamasyon, idrar yolu enfeksiyonu, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz, hipoksi, hipertansiyon, ağır metal zehirlenmesi, aminoglikozid veya diğer nefrotoksik ilaçların tedavisi gibi birçok durumun neden olduğu renal hasarın çok duyarlı ve güvenilir bir belirteçidir (16-18).

GFH belirlenmesinde diğer alternatif bir yöntem, son yıllarda bildirilen, prostoglandin D2 sentaz olarak da bilinen beta trace protein (BTP) santral sinir sisteminde glial hücrelerden sentezlenen düşük molekül ağırlıklı (25 kDa) bir proteindir. Vücutta overler dışında tüm dokularda bulunmaktadır. Glomerüllerden serbestçe filtre olur ve proksimal tübülden reabsorbe edilir (19,20). Son çalışmalarda serum BTP konsantrasyonunun, GFH tayininde ve böbrek hasarını göstermede kreatinin ve sistatin C ile benzer düzeyde yarar sağladığı gösterilmiştir (21).

Yukarıdaki bilgiler ışığında yapacağımız çalışmada hastanemiz gastroenteroloji bölümüne başvuran kronik karaciğer hastalarında; biyokimyasal beslenme parametreleri ve çeşitli nütrisyonel belirteçleri kullanarak, kronik karaciğer hastalığında malnütrisyonun sıklığını, malnütrisyonun kas kitlesi, biyokimyasal parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini incelemeyi, bununla birlikte kreatinin klirensi, MDRD gibi bilinen rutin yöntemler ve DTPA gibi gold standart kabul edilen böbrek fonksiyon ölçüm yöntemleri ile sistatin C'nin kronik karaciğer hastalarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Karaciğer sirozu, etyolojisinde enfeksiyöz, otoimmün, toksik ya da konjenital süreçlerin rol oynadığı, normal karaciğer parankiminin kaybı, parankimde bağ dokusunda artış, rejenerasyon nodülleri oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz, ilerleyici karaciğer parankim hasarı ile seyreden bir kronik karaciğer parankim hastalığıdır (1).

2.1.2. Etyoloji

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık, sosyal sorunlar, ekonomi ve ölümlere yol açan kronik hastalıkların başında gelmektedir. Hastalığın nedeni sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişkenlik gösterir. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde viral hepatit virüsleri ve alkol en sık nedenler olarak gözlenmektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde aşırı alkol kullanımına bağlı olarak karşımıza çıkarken, Türkiye'nin de içerisinde olduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık kronik viral hepatit zemininde gelişmektedir (3). Ülkemizde yapılan çalışmada karaciğer sirozunun nedenleri viral hepatitler %60, alkol %11, alkol+viral hepatitler %4, diğer nedenler (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında tespit edilmiş ve %16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden hepatit B virüsünün (HBV) katkısı %42,6, hepatit C virüsünün (HCV) katkısı %34,5, hepatit delta virüsünün (HDV) katkısı ise %15,7 bulunmuştur (22). Tablo 2.1'de kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek nedenler sıralanmıştır.

Tablo 2.1. Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi (23).

Viral hepatitler (B,C,D)
Alkol
Non-alkolik steatohepatit
Metabolik
Aşırı demir yükü (hemakromatozis)
Bakır aşırı yükü (Wilson hastalığı)
Alfa 1 antitripsin eksikliği
Tip 4 glikojenezis
Galaktozemi
Tirozinemi
Primer biliyer siroz
Primer sklerozan kolanjit
Hepatik ven çıkış darlıkları
Budd-Chiari sendromu
Kalp yetmezliği
Otoimmün hepatit
İlaçlar ve toksinler

2.1.3. Patogenez

Kronik karaciğer hastalığında hepatosit hasarı, inflamasyon, rejenerasyon, fibroz septumların oluşması, safra kanalı proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağı ile birlikte kan akımının bozulması şeklinde histopatolojik değişiklikler görülür (24).

Fibroz doku birikimi geri dönüşümü olmayan karaciğer hasarının başlıca özelliğidir. Fibrozis ilk olarak hasarın en ciddi olduğu yerde olmaktadır. Alkolik hepatitin tipik sonucu olan perisantral fibrozis buna örnek olarak gösterilebilir. Kronik viral hepatitte ise fibrozis portal alandan santral septaya doğru olmaktadır ve portal sistem ile sistemik dolaşım arasında şant olmaktadır. Köprüleşme nekrozu adı verilen bu durum ilerleyen karaciğer hastalığının habercisidir (25).

Organın yüzeyi parlak ve düzgün değil, nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülerite görülür ve histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüller fibroz bantlar ile birleşmiş, birbirleri arasında ilişki bozulmuştur. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun “aktif” olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, inflamasyon ve nekroza hiç rastlanmaması da yerleşmiş bir siroz

tablosunda mümkün olabilmektedir (inaktif siroz) (26). Sirozun morfolojik bulguları genellikle tümüyle nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etyolojik tanı konulması çoğunlukla olanaksızdır.

Morfolojik olarak 3 grupta incelenmektedir;

Makronodüler siroz: Değişik çapta nodül ve septalarla karakterizedir ve bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı siroz bu gruba girmektedir.

Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında düzgün görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.

Mikst tip siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipik özellikleri birlikte gözlenir (24).

2.1.4. Klinik belirti ve bulgular

Kronik karaciğer hastalığında semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların önemli bir kısmının tanısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan yani dekompanstasyon oluştuktan sonra konulabilmektedir. Daha küçük bir bölümünde ise tanı, tesadüfen başka nedenlerle yapılan muayene ve testler sırasında saptanan bulguların değerlendirilmesi ile konulmaktadır (24).

2.1.4.1. Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, hafif ve sebebi bilinmeyen ateş, bulantı, kusma, spontan burun veya diş eti kanaması, kas krampları, ciltte ekimozlar, kaşıntı, dispne, libido azalması, ödem, kıllarda azalma, erkeklerde impotans ve jinekomasti, kadınlarda menstruasyon değişiklikleri özgül olmayan semptomlar görülebilir (27,28). Tablo 2.2'de kronik karaciğer hastalığında semptomlar sıralanmıştır.

Tablo 2.2. Kronik karaciğer hastalığında semptomlar.

Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük
Hafif ateş
İştahsızlık, kilo kaybı, malnütrisyon
Bulantı, kusma
Kas krampları ve ağrıları
Kaşıntı
Kilo artışı
Ödem, asit
Spontan kanamalar (dişeti, burun kanamaları, ekimozlar)
Erkeklerde jinekomasti, testiküler atrofi, impotans, kılınmada azalma
Cinsel davranış değişiklikleri, libido azalması

2.1.4.2. Fizik muayene

Spider anjiyom: Merkezi bir arteriolün etrafında çok sayıda küçük damarların yayılmasıyla oluşan vasküler lezyonlardır. En sık gövde, yüz ve üst ekstremitelerde bulunur. Büyüklükleri birkaç milimetreden 0,5 cm'e kadar değişen bu lezyonların büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, fakat seks hormon metabolizmasındaki değişiklikler sonucu olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada erkeklerde spider anjiyom varlığı östradiolün serbest testosterona oranı ile ilişkili bulunmuştur (29). Özellikle alkolik sirozlu hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Spider anjiyom sadece siroz hastalarına özgü bulgu değildir. Sağlıklı insanlarda da bir ya da iki tane olabilmektedir. Aynı zamanda gebelerde ve şiddetli malnütrisyonunda da gözlenebilmektedir (13,30,31).

Palmar eritem: Avuç içinde özellikle tenar ve hipotenar kabartılarının olduğu alanlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar kızarıklık olmasıdır. Temelde kapiller ve arteriyolar dilatasyona bağlı olarak gelişmektedir. Östrojen metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan vasküler değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sirozlu hastalarda spider anjiyom kadar sık görülmez. Gebelik, hipertiroidi, romatoid artrit ve hematolojik kanserlerde de görülmektedir (23,32).

Lökonişi: Tırnakların opasitesinin artmasına bağlı normal pembe renk kaybolması ve yerini beyaz renk almasıdır. Kronik karaciğer hastalığı dışında nefrotik sendrom ve protein kaybettirici enteropatiler gibi hipoalbuminemi durumlarında da görülebilir (23,33).

Çomak parmak: Tırnak yatağı ile proksimal tırnak kıvrımının arasındaki 160 derece olan açı 180 dereceden daha büyük olmasıdır. Kronik karaciğer hastalığında sık ve hafif derece gözlenmektedir. Safra nedenli sirozlu hastalarda daha sık gözlenmektedir. Akciğerlerde meydana gelen arteriyovenöz malformasyonla ilişkili arteriyel oksijen desatürasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyanın fibrozisi ve bunun sonucunda parmaklarda kalıcı fleksiyon deformitesi olmasıdır. Erken dönemde gözle görülmeyebilir ancak muayene ile palpasyonla avuç içinde sertlik görülür. Patogenezi net bilinmemektedir, fakat hipoksantin oksidatif metabolizması tarafından üretilen serbest radikal oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Alkolik sirozlu hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir.

Parotis bezi büyümesi: Parotis bezinde yağlı infiltrasyona neden olduğu için özellikle alkolik sirozlu hastalarda gözlenmektedir. Parotis bezlerinde büyüme olmasına rağmen ağrı ve hassasiyet yoktur (23,34,35).

Flapping tremor: Hasta dirseklerini bükmeden kollarını öne uzatıp el bileklerini dorsifleksiyona getirip parmaklarını açması istenir. El bileklerinden ve parmaklardan olan kaba irregüler hareketler hepatik ensefalopatiye bağlı tremoru düşündürür. Asteriksiz sıklıkla bilateral olmakla beraber her iki tarafta senkron olmayabilir. Sirozlu hastalar dışında üremi ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda da gözlenebilir (23,34,35).

Jinekomasti: Areolada genişleme ile birlikte areola altındaki glandüler dokuda büyüme olmasıdır. Ayrıca pigmentasyon ve hassasiyet de olabilir. Sirozlu hastaların üçte ikisinde gözlenir. Adrenallerde androstenedion üretiminin, androstenedionun östrona aromatisasyonunun ve östronun östradiola dönüşümünün artması muhtemel nedendir (36). Ancak sirozlu hastalarda sık gözlenen diğer neden spironolakton tedavisidir. Spironolakton testosteronun östradiola aromatisasyonunu artırır ve testislerde testosteron üretimini azaltır. Ayrıca spironolakton antiandrojen gibi davranır (37).

Keyser-Fleischer halkası: Korneanın Descement membranında aşırı bakır birikimine bağlı olarak kornea periferinde görülen kahverengimsi yeşil halkalardır. En sık bakır birikimi ile giden ve siroz ve nörolojik semptomlara neden olan Wilson hastalığında görülen bir bulgudur.

Kanama ve ekimoz: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine ve pıhtılaşma bozukluğuna bağlı olarak vücut ve ekstremitelerde ekimozlar olabilir. Trombositopeniye bağlı peteşi ve kanamalar görülebilmektedir (23,34,35).

Tablo 2.3. Kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulguları (35).

Hepatoselüler Yetmezliğe Bağlı Bulgular
Sol lob hipertrofisi ve nodularitesi
Kas atrofisi (temporal bölgeler, tenar ve hipotenar kaslar, ekstremiteler)
İkter
Spider anjiyom
Peteşi ve ekimozlar
Erkeklerde jinekomasti, kılınmada azalma ve testiküler atrofi
Dupuytren kontraktürü
Beyaz tırnak
Palmar eritem
Flapping tremor (Asteriks)
Fetor hepatikus
Portal Hipertansiyona Bağlı Bulgular
Asit
Splenomegali
Karın duvarı kolleteralleri ve kaput medusa

2.1.5. Laboratuvar

Kompanse evredeki sirozlu hastalarda genellikle başka nedenden dolayı yapılan laboratuvar incelemelerde görülen anormal bulgular ile şüphelenilir. En sık ALT ve alkalen fosfataz olmak üzere AST, GGT, bilirubin yükseklikleri görülebilir (35).

Hastalarda gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi, aynı zamanda portal hipertansiyon sonucunda hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopeni gözlenebilmektedir. Karaciğerde FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri sentez edildiğinden, hepatosellüler yetmezlik durumunda protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde azalma gözlenir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulması sonucu albümin azalması ve karaciğer dışı retiküloendotelyal sistemde gama globülinlerin yapım artışı görülür. Buna bağlı olarak normalde yaklaşık 1 olan albümin/globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de geniş tabanlı bir poliklonal gamopati gözlenir.

Hastada gelişen komplikasyonlar nedeniyle diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir. Etiyolojiye yönelik viral hepatitlerin serum göstergeleri, seruloplasmin, serum bakır, ferritin, otoantikörler gibi çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. Siroz tanısı konulduğunda alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi kontrol edilmeli ve bu test 6 ayda bir tekrar edilmelidir. Yüksek AFP değerleri hepatosellüler karsinom tanısı için göstergedir (34,35,38).

Tablo 2.4. Siroz kuşkusunda araştırılması gereken laboratuvar testleri (35).

Tam kan sayımı
Aminotransferazlar (ALT, AST)
Alkalen fosfataz
Protrombin zamanı
Hepatit C antikor
Hepatit B yüzey antijeni
Serum demiri, ferritin ve demir satürasyonu
Anti-nükleer antikorlar
Düz kas antikor
Anti-mitokondriyal antikor
Seruloplazmin
Alfa 1-antitripsin fenotipi (Aile öyküsü olan veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda)
Alfa-fetoprotein

2.1.6. Görüntüleme

Ultrasonografi; sirozu tanımak ve mevcut siroz zemininden hepatosellüler kanseri taramak için her yerde uygulanabilen, en çok kullanılan, en ucuz ve non-invaziv olması nedeni ile ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. Kronik karaciğer hastalığında sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ lob atrofisi, sol lob hipertrofisi, sol lob açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda nodüleriteye bağlı düzensizlik, kabalaşma ve heterojenite gözlenir. Portal hipertansiyon bulguları olan portal venöz damar sisteminde genişleme, porto-sistemik kolleteraller, splenomegali ve asit görülür. Dalak uzunluğunun 12 cm'yi ve portal ven çapının 12 mm'yi geçmesi portal hipertansiyon bakımından anlamlıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme; karaciğer incelemesi için değerli testlerdir ancak ultrasonografiye göre çok pahalıdır. Bu görüntüleme yöntemleri, ultrasonografide keşfedilen yeni nodülün ayırıcı tanısında kullanılır (34,35,38).

2.1.7. Evre ve prognozunun belirlenmesi

Prognoz; etyoloji, klinik (tanı konulduğu andaki karaciğer yetmezliği derecesi ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda, tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 arasında değişmektedir. Kompanse siroz hastalarının dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (39). Dekompense siroz hastalarının %20'si 6 yıl yasar. Spontan bakteriyel peritonit geçirmiş bir hastada bir yıl yasama oranı %30-45 civarındadır. Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özafagus varis kanaması gibi komplikasyonlar prognozun kötü olduğunu gösterir (40).

Kronik karaciğer hastalığında prognozun saptanmasında en yaygın olarak kullanılan yöntem Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflamasıdır. İlk kez 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için Child ve Turcotte tarafından bu skorelama sistemi ileri sürülmüştür. Daha sonra Pugh tarafından 1973'te modifiye edilmiştir. Modifiye hali ile bu skorelama sistemi günümüzde kronik karaciğer hastalığında prognozun saptanabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Modifiye halinde hastanın beslenme durumunun yerini serum albumin düzeyi almıştır. Yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ileri evresinde, CTP sınıflamasının hastalardaki yaşam beklentisini saptayabileceği gösterilmiştir. Child skoru en çok 15, en az 5 olabilir. Dekompansasyon için en az 7 puan gerekmekte olup dekompanse hasta için artık karaciğer nakli zamanı geldiği düşünülür. CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastaların yakın izlemi gerekir. Bu hastaların 1 yıl içerisinde kaybedilmeleri olasılığı yaklaşık %50 kadardır. Tablo 2.5 ve 2.6'da Child-Turcotte-Pugh sınıflaması ve bu sınıflamaya göre tahmini sağkalım oranları belirtilmiştir (2,35,41).

Tablo 2.5. Modifiye Child-Pugh sınıflaması.

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Hafif	Orta ve Üzeri (Refrakter)
Bilirubin (mg / dl)	<2	2-3	>3
PSK'de Bilirubin (mg / dl)	<4	4-10	>10
Albumin (g / dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PTZ Uzaması (INR) (saniye)	<4 sn veya INR<1,7	4-6 sn veya INR=1,7-2,3	>6 sn veya INR>2,3
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2 (veya tedavi ile suprese)	Evre 3-4 (veya Refrakter= Tekrarlayan 2 ve üzeri)

Tablo 2.6. Modifiye CTP skorunun değerlendirilmesi.

Puan	Child Derecesi	KC Rezervinde Azalma	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım
5-6 puan	Child-A	%30	%100	%85
7-9 puan	Child-B	%50	%81	%57
10-15	Child-C	%90	%45	%35

Siroz hastalarında karaciğer rezervini ve hasta sağ kalım sürelerini ön görebilmek için kullanılan diğer yöntem MELD (Model for End Stage Liver Disease) skoruması sistemidir. Bu skoruması sistemi 2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaya başlanmış kısa süreli prognozu saptamak ve transplant için öncelikli hastaları belirlemedeki başarısından dolayı kısa sürede birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özel olarak geliştirilen bir formül ile hastaların kreatinin, INR ve bilirubin değerleri kullanılmakta ve belirlenen skora göre prognoz tahmin edilmektedir. MELD skoru hesaplanması;

$$\text{MELD} = 3,78 \times [\text{LogeBil}(\text{mg/dl})] + 9,57 \times [\text{LogeS.Cre}(\text{mg/dl})] + 11,2 \times [\text{LogeINR}] + 6,43$$

formülü ile yapılır. MELD skoru maksimum 40 olmakla beraber 40'tan büyük olursa da 40 kabul edilir. Akut veya kronik böbrek yetmezliğine sahip ya da son bir haftada 2 veya daha fazla kere hemodiyalize girmiş olan kronik karaciğer hastasında MELD skoru hesaplarırken, serum kreatinin düzeyi 4,0 mg/dl olarak alınır. MELD skorunda kullanılan

parametrelerden herhangi biri 1'in altında ise 1,0 olarak alınır. MELD skoruna göre hastalarda beklenen 3 aylık mortalite oranları Tablo 2.7'de gösterilmiştir (42).

Tablo 2.7. MELD skoru-mortalite ilişkisi.

MELD Skoru	3 Aylık Mortalite
≥ 40	%100
30-39	%83
20-29	%76
10-19	%27
<10	%4

2.1.8. Komplikasyonlar

Kronik karaciğer hastalığının seyri sırasında çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen, önemli bir bölümü yaşamsal tehdit oluşturan, zamanında ve uygun şekilde tedavileri yapılmadığı takdirde yüksek mortalite ile seyreden bazı komplikasyonlar görülür (3). Tablo 2.6'da kronik karaciğer hastalığında görülen sık komplikasyonlar listelenmiştir.

Tablo 2.8. Kronik karaciğer hastalığında sık görülen komplikasyonlar.

Varis kanamaları
Asit
Spontan bakteriyel peritonit
Hepatik ensefolapati
Hepatosellüler karsinom
Hepatorenal sendrom
Hepatopulmoner sendrom
Hepatik hidrotoraks
Portopulmoner hipertansiyon
Sirotik kardiyomyopati
Portal ven trombozu

Portal hipertansiyon: Normalde portal vende basınç düşüktür; çünkü hepatik sinüzoidlerde vasküler rezistans düşüktür. Sirozda hem portal kan akımına karşı direnç oluşması hem de portal venöz kan akımı arttığı için portal hipertansiyon vardır. Portal akıma karşı olan direncin nedeni intrahepatik vasküler direnç artışıdır. İntrahepatik vasküler direnci başlatan mekanizma ise sinüzoidal fibrozis ve rejeneratif nodüllerin basısı gibi sabit komponentler ve hemodinamik vazoaktif faktörlerin oluşturduğu fonksiyonel komponentlerin bileşimiyle oluşmuş sinüzoidal hipertansiyondur.

Splanknik alandaki kan hacminin artması ve gelişen vazodilatasyonun bir sonucu olarak portal venöz kan akımında artma görülür (43). Portal hipertansiyonun erken dönemlerinde splenomegali ve hipersplenizm gelişir. Özellikle trombositler olmak üzere tüm kan elemanlarında sekestrasyona bağlı azalma görülür. Daha önce var olan venöz kanalların yüksek basınçlı portal venöz sistemdeki basıncı düşürmek üzere genişlemesiyle portositemik kolleteraller gelişir. Kolleteraller oluşuktan sonra splanknik kan akımındaki artış sonucu portal hipertansiyon devam eder. Bu kollateraller içinde en önemlisi özefagus varisleri oluşmasına yol açan sol gastrik, posterior gastrik ve kısa gastrik venden azigos ve hemiazigos sistemine drene olan kanallardır (35,44).

Varis kanamaları: Portal hipertansiyona sekonder gelişen sirozun sık görülen ve yaşamı tehdit eden çok önemli komplikasyonudur. Portal venöz basınç gradyeni 12 mmHg ve üzerine çıktıktan sonra gözlenir. Geniş varislerin iki yıl içinde kanama riski %30 iken, küçük varislerin %7 civarındadır. Varislerin kanama riskini belirleyen en önemli göstergeler; varisin çapı, üzerinde kırmızı noktalanmaların olması ve hastalığın Child-Turcotte-Pugh evresidir (35,44,45).

Asit: Periton boşluğu içinde sıvı birikmesi anlamına gelir. Sirozun en sık komplikasyonu olup tüm siroz hastalarının en az yarısında gözlenir. Asit oluşum patogenezi ile ilgili 'underfill ve overflow' teorileri eski önemini kaybetmiştir. Günümüzde 'arteryal vazodilatasyon' hipotezi asit patogenezinde en yaygın biçimde kabul edilen görüştür.

Sirozlu hastalarda tipik bir hemodinamik anormallik olan arteryal vazodilatasyon sodyum tutulumunu açıklayan en önemli mekanizmadır. Nitrik oksit artışı, vazodilatasyonun ana nedeni olarak kabul edilir. Deneysel siroz modellerinde nitrik oksit sentaz inhibisyonu, sistemik kan basıncı ve renal sodyum atılımını arttırarak asit hacminde azalmaya yol açmıştır. Karbonmonoksit, adrenomedullin, endokannabinoidler, tümör nekrozis faktörü alfa, prostasiklin ve ürotensin gibi diğer vazodilatatörler de sirozdaki vazodilatasyona katkıda bulunurlar.

Arteryal vazodilatasyon, efektif arteryal kan volümü ve sistemik arter basıncında azalma sağlar. Bu durum da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve karotis sinüs baro reseptörler aracılığıyla sempatik sinir sistemini aktive eder. Düşük kan hacmi ve beta adrenerjik stimülasyonuna yanıt olarak böbreklerden renin salgılanır. Renin

etkisi altında anjiyotensinojen anjiyotensin-1'e, anjiyotensin-1 de ACE (angiyotensin converting enzyme) ile anjiyotensin-2 (AG-2)'ye dönüştürülür. AG-2, adrenal korteks glomerüler hücrelerden salgılanan aldesteronun ana uyarıcısıdır. Aldesteron toplayıcı tübüllerden sodyum Emilimini artırmaktadır. AG-2, sodyum (ve su) tutulumuna ek olarak, venüller ve arteriyollerin güçlü bir vazokonstrüktörü, non-ozmotik ADH salınımının güçlü bir uyarıcı ve adrenerjik sistemin güçlü bir aktivatörüdür. Sirotik asitli hayvanlarda mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyon, endotoksin üretiminin artışı ve sitokin sentezi stimülasyonu sonucuyla vazodilatasyon artışında majör rol oynadığı gösterilmiştir (23).

Parasentez ile alınan asit sıvısıyla değerlendirilen serum-asit albümin gradiyenti (SAAG) ve asit total proteini ayırıcı tanıda çok önemlidir. SAAG parasentez sıvısında ve eş zamanlı serumda bakılan albümin düzeyleri ile hesaplanmaktadır. Bulunan değer 1,1 g/dl ve üzerinde ise yüksek gradiyentli asit denmektedir ve bu durumun en sık nedeni karaciğer sirozudur. Bu ayırım etyolojik tanı konusunda oldukça faydalıdır (Tablo 2.9) (44,46).

Tablo 2.9. Serum-asit albumin gradiyentine göre asit sınıflaması (46).

Yüksek albumin gradiyenti (SAAG $\geq$1.1 g/dL)
Siroz Alkolik hepatit Kalp yetmezliği Masif karaciğer metastazı Budd-Chiari sendromu Portal ven trombozu İdiyopatik portal fibrozis
Düşük albümin gradiyenti (SAAG <1.1 g/dL)
Peritoneal karsinomatöz Tüberküloz peritonit Pankreatik asit Serözit Nefrotik sendrom

Hepatik ensefolopati: Hepatosellüler yetmezlik ve portosistemik şantlardan kaynaklanan, subklinik değişikliklerden komaya kadar değişebilen çok geniş bir nörolojik ve psikiyatrik anormalliktir. Karaciğer sirozunun sık ve ciddi bir komplikasyonudur (47). Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bağırsakta kolonik bakteriler tarafından oluşturulan

nörotoksinlerin karaciğer tarafından yıkılamaması ve portosistemik şantlarla doğrudan sistemik dolaşıma katılması beynin nörotransmitter sistemi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (48).

Hepatik ensefalopati (HES) ile kanıtlanmış en belirgin ilişkili molekül olan amonyak, başlıca enterositler aracılığı ile glutaminden ve kolonik bakteriler aracılığı ile nitrojen kaynaklarından üretilir. Normal bir karaciğer kendisine gelen tüm amonyağı glutamine çevirir ve sistemik dolaşıma girmesini önler. Ancak hem karaciğer yetmezliği, hem de portosistemik şantlar periferik kandaki amonyak konsantrasyonunda artışa sebep olur (49,50).

GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA'nın artan etkisi ile bilinç düzeyinde değişiklikler ve motor fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar. Hepatik ensefalopatide, beyinde GABA reseptör agonistlerinin ve GABA minerjik aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda benzodiyazepin ve barbitüratlar da GABA reseptörlerine bağlanabilirler (51). Güncel çalışmalarda, astrositlerde yerleşik periferik tip benzodiyazepin reseptöründe (PTBR) artış olduğu görülmektedir. PTBR aktivasyonu ile GABA-A reseptörlerine allosterik modülatör etkisi olan nörosteroid yapımında artışa yol açmaktadır (52). Benzodiyazepin reseptör antagonisti flumazenilin bazı hastalarda geçici de olsa iyileştirici etkisi bu hipotezi desteklemektedir. Sirozlu hastalarda amonyağın detoksifikasyonu amacıyla yapılan glutamin sentezi nedeniyle beyindeki glutamat seviyesinde azalma olurken hücre dışı glutamat seviyelerinde artış olmaktadır. Dolayısıyla hepatik ensefalopatili hastada ekstatör bir nörotransmitter olan glutamatın beyindeki etkinliğinin azaldığı görülmektedir (55,54).

Sedatif ve narkotik kullanımı, dehidratasyon, hipokalemi, gastrointestinal kanamalar, infeksiyonlar, aşırı diüretik kullanımı, kabızlık ve aşırı protein tüketimi hepatik ensefalopati gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Patognomik bulgusu flepping tremordur. Tanıda kullanılan serum amonyak düzeyi çok güvenilir değildir ve ensefalopati derecesi ile arasında ilişki yoktur. HES derecesi klinik olarak belirlenir (Tablo 2.10). HES oluşumunu kolaylaştıran faktörleri tespit ederek amonyak azaltıcı tedbirler alınması önlemede temel hedeftir (35,55).

Tablo 2.10. Hepatik ensefalopati için West Haven kriterleri (23).

Evre	Özellikler
0	Anormallik yok
1	Hipersomni Öfori veya anksiyete Dikkat süresinde kısalma Toplama çıkarmada bozulma
2	Letarji veya apati Zaman oryantasyonunda bozulma Bariz kişilik değişikliği Uygunsuz davranışlar
3	Somnolans Belirgin konfüzyon Ağrılı uyaranlara cevaplılık Genel dezoryantasyon
4	Koma Ağrılı uyaranlara yanıtızlık

Hepatorenal sendrom: Dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda ortaya çıkan fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. Hepatorenal sendromda (HRS) temel patoloji renal vazokonstriksiyonu izleyen renal iskemidir. Renal vazokonstriksiyonun nedeni artmış splanknik vazodilatasyona yanıt olarak aktive olmuş renin-aldosteron-anjiyotensin ve diğer vazoaaktif sistemlerdir. Spontan bakteriyel peritonit, yaş, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı, uygunsuz parasentezler, diyareler, aşırı sıvı kısıtlanması, gastrointestinal kanamalar ve bizzat prerenal faktörlerin eklenmesi başlıca zemin hazırlayan faktörlerdir. Ciddi ve prognozu kötü olan bu komplikasyonun Uluslararası Asit Klübü (The International Ascites Club) tarafından tanımlanan tanı kriterleri Tablo 2.11’de özetlenmiştir (35,56).

Tablo 2.11. Hepatorenal sendromda tanı kriterleri (35).

Major kriterler
Düşük glomerüler filtrasyon hızı (kreatinin >1,5mg/dl) Şok, hipovolemi ve nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması Diüretik kesilmesine ve 40 gr albuminli sıvı replasmanına rağmen serum kreatinininde düzelme olmaması Obstrüktif üropati veya renal parenkimal hastalık olmaması
Minor kriterler
İdrar miktarı <500 ml/gün İdrar sodyumu <10 mEq/L İdrar osmolalitesi > serum osmolalitesi İdrar mikroskopisinde eritrosit sayısı <50 / her büyük saha Serum sodyum konsantrasyonu <130 mEq/L

Böbrek fonksiyonundaki düşüş hızına dayanarak hepatorenal sendromun iki formu tanımlanmıştır. Tip 1 HRS formu agresiftir ve kötü prognozludur. İki haftalık süreçte başlayan kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dl üzerinde olacak şekilde ikiye katlanması olarak tanımlanır. Bazı tip 1 HRS hastaları tanı anında günlük idrar çıkışları 400-500 ml'ye kadar azalmıştır. Tip 2 HRS formunda GFR de haftalarca aylarca devam eden sabit bir düşüş vardır. En önemli klinik özelliği diüretiklere dirençli asit varlığıdır (57,58).

Spontan bakteriyel peritonit: Dekompanse sirozlu hastalarda görülen ciddi ve sık rastlanan bir komplikasyon olan spontan bakteriyel peritonit, intraabdominal primer bir odak olmaksızın asit sıvısının akut bakteriyel enfeksiyonudur. Yakın zamana kadar E.coli ve Klebsiella gibi gram negatif basiller en sık etken olarak bilinirken, yapılan güncel çalışmalarda gram pozitif koklar dominant etken olarak saptanmıştır (59,60). Yüz doksan sirozlu hastanın katıldığı bir çalışmada, asit sıvısı kültürlerinde en sık etken olarak gram pozitif koklar (%64,9) bulunmuş ve gram pozitif koklardan da en çok enterokok (%24,3) izole edilmiştir. Kinolon profilaksisi alan hastaların asit örneklerinde de %48,1 oranla Enterokok en sık saptanan mikroorganizma olmuştur (59). Şüphelenilen hastalarda diagnostik parasentez ile alınan asit sıvısında her sahada 250 ve üzeri polimorf nüveli lökosit olması tanı koydurucudur. Kültürde bakteri üretilmesi de gerekir fakat tedavi için kültür sonuçları beklenmeden ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Ampirik antibiyoterapi olarak sefotaksim her sekiz saatte 2 gr dozunda başlanır. Ataktan sonra asitle mücadele edilerek profilaktik oral antibiyotik başlamak gerekir (sekonder profilaksi). Kinolonlara direnç gelişimini önlemek için primer profilaksi sadece seçilmiş hastalara verilmelidir (61).

Asit sıvısı protein miktarı $<1,5$ g/dL olan ve aşağıdakilerden birini içeren hastalara önerilmektedir;

- 1) Serum kreatinin $\geq 1,2$ mg/dL,
- 2) BUN ≥ 25 mg/ dL,
- 3) Serum sodyum ≤ 130 mEq/L,
- 4) Child-Pugh skoru ≥ 9 .

Primer ve sekonder profilaksi için en sık norfloksasin 400 mg/gün kullanılmaktadır. Spontan bakteriyel peritonit geçiren hastalarda yaşam süresi çok kısa olarak bildirilmekte olup, hastaların %40'ı bir yıl içinde kaybedilir (35,55).

Hepatopulmoner sendrom: Sirozlu hastalarda portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliği zemininde ortaya çıkmaktadır. Portal hipertansiyon, oda havası solurken artmış alveolerarteriyel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından oluşan klinik tablodur. Özellikle egzersizle belirginleşen nefes darlığı görülürken, muayenedeki çomak parmak, siyanoz ve spider anjiyomların önemli nedenidir. Arteriyel kan gazları, solunum fonksiyon testleri, kontrast ekokardiografi, Tc 99m MAA (makro aggregated albumin, çapları 20 mikrondan büyük) ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yöntemleriyle tanısı kesinleştirilir (35,62).

Hepatosellüler karsinom: Karaciğer sirozunun her döneminde görülebilen ölümcül bir komplikasyondur (35). Dünyada en sık görülen kanserlerden biri olup kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada gelmektedir (63). Hepatosellüler karsinomun en sık nedeni olarak HBV ve HCV saptanmasına rağmen herhangi bir nedene bağlı sirozda da (örn; alkolizm, hemokromatoz, alfa1 antitripsin eksikliği, primer bilier siroz veya non-alkolik steatohepatit) hepatosellüler karsinom riski yüksektir (64). HBsAg taşıyıcılarında HCC gelişmesi riski taşıyıcı olmayanlara göre 200 kat fazla olduğu bulunmuştur. ABD'de HCC'ye zemin hazırlayan faktörlerin en önemlisi alkolik siroz olarak bulunmuş olup, alkolik sirozdan ölen olguların %8-10'unda HCC saptandığı bildirilmektedir (64,65). Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu, HCC'nin potansiyel küratif tedavi yöntemleridir. Tümör evresi, lokal yayılım, genel durum, karaciğer fonksiyonlarının durumu rezektabiliteye etki eden faktörlerdir. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda kemoembolizasyon ve radyofrekans ablasyon da başarılı sonuçlar vermektedir (45,65).

2.2. Malnütrisyon

2.2.1. Tanımı ve önemi

Malnütrisyon, tüketilen besin öğelerinin (enerji, protein ve diğer besinler) alınımı ile değişen metabolizma ihtiyaçlarının karşılanması arasında bulunan dengesizliği ifade eder. Kronik hastalığa sahip hastalarda hastanın tedavi uyumu, tedavi başarısı, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir parametredir (5,66,67).

Malnütrisyon çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilmektedir:

- Yaşa, cinse ve ortam ısısına uygun miktarda ve nitelikte besin alamaması (kısmi açlık),
- Stres (multipl organ travması, sepsis) nedeniyle normal beslenmeye rağmen ağır katabolizma nedeniyle besin ihtiyacının karşılanamaması,
- Belirli bazı makro ve mikro nütrientlerin yetersiz alınması (66).

Hastanede yatan hastaların %30-60'ında malnütrisyon söz konusudur (67). Malnütrisyon, özellikle hastanede yatan hastalarda tedavi yanıtını geciktirir, bu süreçte hastalarda enfeksiyon gibi araya giren yeni sorunların ortaya çıkışına zemin hazırlar, hastaların hastanede yatış süresini uzatır ve tedavi maliyetlerinin de artmasına neden olur. Bundan dolayı malnütrisyonun önlenmesi, eğer gelişmiş ise hızlı bir biçimde tedavisi özellikle kronik hastalarda tedavinin önemli bir unsurudur. Malnütrisyonun organizmada neden olduğu primer ve sekonder olumsuz etkiler Tablo 2.12'de gösterilmiştir (5,68).

Tablo 2.12. Malnütrisyonun organizmada gösterdiği etkiler.

A- Primer Etkileri	B- Sekonder Etkileri
1-İmmün yanıtta yetersizlik 2-Enfeksiyonlara eğilimin artması 3-Yara iyileşmesinde gecikme 4-Hipoproteinemi 5-Bağırsak motilitesinde azalma 6-Kas zayıflığı 7-Solunum fonksiyonlarında azalma 8-Dolaşım sisteminde yetersizlik 9-Böbrek fonksiyonlarında bozukluk	1-Morbiditede artış 2-Mortalitede artış 3-Hastanede kalış süresinin uzaması 4-İyileşme döneminin uzaması 5-Maliyetlerin artması

2.2.2. Nütrisyonel değerlendirme

2.2.2.1. Antropometrik ölçümler

Antropometri insan vücudunun fiziksel boyutlarını, boyutlar arası oranlarını ve kaba bileşiminin ölçülmesi anlamına gelen nütrisyonel değerlendirmenin vazgeçilmez bir parçasıdır. Kolay uygulanabilmesi, yorumlanması, ucuz ve basit olması nedeniyle diğer yöntemlere göre avantajlıdır (69,70).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (Quetelet indeksi): Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek çıkan sonuçtur. Çıkan sonuç standart değerlerle kıyaslanır. Her iki cinsten ve her yaş grubunda karşılaştırma yapmaya izin verir.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy Uzunluğu (m}^2\text{)}$$

Vücut kitle indeksi aynı kişinin daha önceki değerleri ile karşılaştırılması daha anlamlıdır. VKİ'ni değerlendirirken, diğer yöntemler kullanılmalı veya son dönem hastalık hikayesi göz önünde bulundurulmalıdır, aksi durumda yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir (71). VKİ hem obezite hem de protein enerji malnütrisyonunun tanınmasında değerlidir. VKİ 20'nin altında ise mortalite artarken, kadınlarda 10'un altında erkeklerde 12'nin altında ise sağkalım nadir olarak gözlenmektedir. Yaşlı kişilerde boy kısalmasından dolayı yukarı çekilmektedir ve 22'nin altı beslenme bozukluğunu göstermektedir (72).

Tablo 2.13. Beden kitle indeksi sınıflaması.

<18 kg/m ²	Malnütrisyon
18-20 kg/m ²	Malnütrisyon şüphesi
20-25 kg/m ²	Normal
25-30 kg/m ²	Fazla kilolu
>30 kg/m ²	Obez

Vücut Kompozisyon Ölçümleri: Günümüzde kullanılan pek çok indirekt yol vardır. Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ), üst orta kol kas alanı (ÜOKK), üst orta kol kas çevresi ve deri kıvrım kalınlığının ölçülmesi ile yağsız vücut dokusu saptanabilir.

- **Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçülmesi (DKK) :** Vücut kompozisyonun tahmin edilmesinde kullanılan indirekt bir yöntemdir (56). Genellikle triceps cilt

kıvrım kalınlığı kullanılır. Malnütrisyon durumunda triceps cilt kıvrım kalınlığında azalma beklenir. Deneyimli bir klinisyen tarafından kısıkaç tipi kalibre aleti (kaliper) kullanılarak deri kıvrım kalınlığı ölçülür. Hatalı ölçüm oranı yüksek olduğundan işlemin birkaç kez tekrarlanarak ortalamasının alınması önerilmektedir (73-75).

- **Üst Orta Kol Çevresi (ÜOKÇ) :** Kol dirsekten 90 derece bükülerek omuzda akromial çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntısı arasındaki kol boyu ölçülüp orta nokta arası işaretlenir. İşaretlenen yerden ÜOKÇ ölçülür. Hata oranı düşük olduğu bu yöntemde düşük ölçüm değerleri morbidite, mortalite ve nütrisyonel desteğe verilen yanıt hakkında iyi bilgiler verir (69,73,74).

2.2.2.2. Biyokimyasal parametreler

Beslenme durumunun değerlendirilmesi için sıkça laboratuvar parametrelerinden yararlanılmaktadır. Plazma proteinlerinin düzeyi, yapım hızı, dağılımları ve katabolizma oranları ile tayin edilir. Beslenmede protein alımında azalma olması durumunda, protein sentezi etkilenir ve plazma proteinlerinde azalma meydana gelir. Nütrisyonel değerlendirmede en sık kullanılan parametreler albümin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein ve transferrindir (67,76).

Albümin: Karaciğerde sentezlenen en önemli protein olan albümin plazma protein kitlesinin %40'ını oluşturur. Yarı ömrünün uzun olması (18-20 gün) akut değişikliklerin saptanmasını engeller. Serum albümin düzeyi cerrahi riskin iyi bir göstergesi ve hastalık şiddetinin iyi bir yansımasıdır. Ancak albümin sadece beslenme durumunu yansıtan bir protein değildir. Akut strese ve birçok hastalıkta düşük bulunabilir. Renal problemler, karaciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve gastrointestinal kayıp gibi beslenme dışı durumlarda da albümin düzeyini etkilenir (67,77,78).

Transferrin (TRF): Karaciğerde sentezlenen ve plazmada demirin taşınmasından sorumlu olan bir proteindir. Yarı ömrü daha kısa (8-10 gün) olan transferrin, hidrasyon durumu ve demir metabolizmasından etkilenir. Albümine göre yarılanma ömrünün daha kısa olması nedeniyle beslenme durumundaki değişiklikleri daha erken yansıtabileceği düşünülmüş fakat klinik çalışmalarla desteklenememiştir. Nütrisyonel desteğinin

izlenmesi sırasında değerinin bir haftada normal düzeye ulaşması önemli bir üstünlüğüdür (76,79).

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP): Bir glikoprotein olan RBP'nin yarılanma ömrü 12 saattir. A vitamini ve çinko düzeylerinden etkilenir, bunlar haricinde beslenme durumu değişikliklerine duyarlı olduğu düşünülür. Karaciğer yetmezliği ya da inflamasyon varlığında seviyesi azalırken böbrek yetmezliğinde seviyesi artar (80).

Prealbümin (Transtretin): Karaciğerde sentezlenen ve yarılanma ömrü 2-3 gün olan prealbumin tiroid hormonlarının taşınmasında görevli bir proteindir. Kısa yarı ömrü nedeniyle protein-enerji malnütrisyonu varlığında plazma düzeyi hızla düşer. Bu nedenle erken dönem malnütrisyonun saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Prealbümin böbrek yetmezliğinde artarken, karaciğer yetmezliğinde azalır. Kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür ve düzeyi yaşa bağlı olarak değişmez.

Prealbümin, albümin, transferrin negatif akut faz reaktanları olmaları nedeniyle malnütrisyon olmaksızın, enfeksiyon gibi sitokin salınımına neden olan hallerde de düzeyleri düşebilir. CRP düzeyi azalırken prealbümin artışı varlığında nütrisyonel durumda iyileşme göstergesidir. Albüminin yarı ömrünün uzun olması, transferrinin demir metabolizmasından etkilenmesi, RBP ise pahalı bir tetkik olması nedeniyle prealbümin daha çok tercih edilen bir tetkiktir (67,79,80).

Total lenfosit sayısı: Maln trisyonda azalan parametrelerden biridir. Lenfosit sayısının $1500/\text{mm}^3$ altında olması orta derecede, $900/\text{mm}^3$ altında olması ağır malnütrisyonla uyumludur (67). Hastanede yatan hastalar için mortalite ve morbiditede artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kanser, inflamasyon, kemoterapi, sepsis gibi durumlarda da düşük saptanabildiği için malnütrisyona spesifik değildir (80,81).

Fibronektin: Yarı  mr  4-24 saat olan bir glikoproteinidir. Endotel hücreleri, fibroblastlar ve hepatositlerde sentezlenen fibronektin akut beslenme bozukluklarında azalır ve yeterli beslenme ile artar (76,82).

2.2.2.3. Biyoelektriksel impedans analizi

Biyoelektriksel impedans hasta başında hastanın ayaklarına ve ellerine yerleştirilen elektrodlarla, vücuttan geçirilen zararsız alternatif akımlara vücudun gösterdiği direnci ölçme yöntemidir. Farklı dokuların iletkenliklerinin farklı olmasını temel alarak vücut yağ, kas ve sıvı oranlarının ölçümünü yapar (72,76).

Tüm maddeler sürekli elektrik akımının akmasına karşı bir direnç gösterirler. Eğer bir madde üzerinden bir alternatif akım olursa, bu madde bu akıma karşı, frekansa bağlı olarak, kompleks bir direnç oluşturur. Bu dirence de impedans denilmektedir. İmpedans genellikle 50 kHz'te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir. Toplam vücut yağı analizi için sistemlerin genellikle 50 kHz'te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans biyoelektriksel impedans analizi sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır. 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek toplam vücut suyunun (TBW) miktarını verirken; 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile; vücut yağ oranı, vücut yağ miktarı, yağsız vücut kitlesi, visseral yağ oranı, vücut su miktarı ve oranı gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (83).

2.2.3. Kronik karaciğer hastalığı ve malnütrisyon

Yapılan birçok klinik araştırmada, malnütrisyonun alkolik veya non-alkolik kronik karaciğer hastalığında yaygın gözlenen, hastalığın şiddeti artıp evresi ilerledikçe daha yaygın ve ağır saptanan bir bulgu olduğu kanıtlanmıştır (4). Malnütrisyon ilk olarak, son dönem karaciğer sirozu hastalarında mortalite riskini tahmin etmek amacıyla 1973'te kullanılan orijinal Child-Turcotte sınıflamasında bir parametre olarak kullanılmıştır (4). Sirozda malnütrisyon prevalansı, %65-90 olarak belirlenmiştir (84).

Protein kaybı ve azalmış kas fonksiyonu siroz hastalarında çoğunlukla erkeklerde gözlenmiştir. Malnütrisyonun erkeklerde neden daha yaygın olduğu tam olarak bilinmemekte, hipermetabolizma ve protein alımı azlığı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan başka çalışmalarda, erkek hastalardaki azalmış testosteronun protein anabolizmasının azalmasına yol açabileceği düşünülmüştür ancak bu konu ile ilgili daha fazla araştırılma yapılmasına gereksinim vardır (84). Hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, asit, postransplantasyon komplikasyonlar ve mortalite gibi ciddi

komplasyonların gelişiminde malnütrisyon şiddetinin etkili olduğu bilinmektedir. Kısa dönem sağkalım, malnütrisyonun ciddiyeti ile paralel olarak azalmaktadır (84).

Terminal dönem siroz hastalarında nütrisyonel durumu değerlendirmek için tüm dünyaca kabul gören, spesifik ve altın standart bir yöntem henüz yoktur. Yapılan çalışmalarda, kronik karaciğer hastalarında hipoproteinemi, sıvı retansiyonu ve diğer bazı komplasyonlar nedeni ile tam bir nütrisyonel değerlendirme zor olmaktadır. Retinol bağlayıcı protein, transferrin, albümin, prealbümin gibi nütrisyonel durumu yansıtan plazma proteinlerinin sentezi karaciğerde olmaktadır ve kronik karaciğer hastalığında nütrisyonel durumdan bağımsız olarak plazma proteinlerde azalma ve immün sistemde yetersizlik görülmektedir (4,6).

Karaciğer transplantasyonu, kronik karaciğer hastalığında prognozu düzelten en etkin tedavidir. Kronik karaciğer hastalarından karaciğer transplantasyon adayı olanlarda çoğunlukla malnütrisyon bulunmaktadır. Bu hastalarda nütrisyonel bulgular genelde hepatik yetmezlik bulgularından önce gelişir. Malnütrisyon nedeni ile kronik karaciğer hastalarının transplantasyon ve diğer cerrahi operasyonları, post-operatif dönemde ortaya çıkabilecek komplasyonları kaldırmaları oldukça güçtür (6). Kronik karaciğer hastalarında transplantasyon dışında elektif veya acil diğer cerrahi operasyonları da sıklıkla geçirebilirler. Bu hasta grubunda cerrahi operasyon gerektiren kolelitiazis, umbilikal herni, peptik ülser kanama veya perforasyonu ve gastrointestinal maligniteler topluma göre daha sık gözlenir. Aynı zamanda karaciğer sirozunun komplasyonu olarak ortaya çıkan kontrol edilemeyen özafagus varis kanamaları ve diğer gastrointestinal kanamalar, hepatosellüler kanser ve portal hipertansiyon nedeni ile sık sık cerrahi operasyon gereği olmaktadır (85).

Anestezi ve cerrahi işlemler karaciğer sirozlu hastalarda dekompanasyon nedeni olabilmektedir. Kronik karaciğer hastalarında torasik ve genitoüriner sistem cerrahileri, abdominal cerrahiden daha düşük riske sahiptir. Aynı zamanda acil cerrahi operasyon gerektiren durumlar, elektif cerrahi işlemlere göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Bu hastalarda gözlenen malnütrisyon ve hastalığın şiddeti nedeniyle yüksek cerrahi komplasyon ve mortalite gözlenmektedir. Kronik karaciğer hastalarında yüksek cerrahi komplasyon ve mortalitenin başlıca nedenleri hastalığın şiddeti ve bu hastalarda sık olarak gözlenen malnütrisyonudur (85,86).

Yapılan birçok klinik çalışmada malnütrisyonun, infeksiyonlarda artış, yara iyileşmesinde bozulma, sıvı retansiyonu ve sütür hattında bozulma gibi postoperatif komplikasyonları arttırdığı gözlenmiştir. Cerrahi operasyon iyi sonuçlandırılrsa da, post-operatif komplikasyonların artmasıyla mortalite ve morbidite artmaktadır (74). Cerrahi işlemler ile metabolizmayı katabolizma yönüne kaydıran çeşitli yanıtlar oluşur. Uygun protein ve enerji desteğini sağlayacak beslenme ile katabolizma, anabolizmaya dönüşür ve bu durum post-operatif iyileşmenin hızlanması için gereklidir (87). Yapılan klinik çalışmalarda transplantasyon öncesi hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi sonucu yapılan nütrisyonel desteklerin, transplantasyon sonrası dönemde infeksiyonların önlenmesi, yara iyileşmesinin hızlanması ve besin depolarının dolmasında önemli faydalar gösterdiği gözlenmiştir (7).

Nütrisyonel durumun değerlendirilmesi ile ilgili daha önce değinilen antropometrik ölçümler, kronik karaciğer hastalarında dekompanseasyon geliştikten sonraki dönemde sıvı retansiyonu ve asit nedeni ile yanlış sonuçlar verebilir. Kişiden kişiye farklı sonuçlar elde etme olasılığı olsa da üst orta kol çevresinin ve triceps deri kalınlığının beslenme dışı faktörlerden çok fazla etkilenmedikleri düşünülmektedir. Ayrıca sirozlu hastalarda ödem genelde üst ekstremitelerde az görüldüğünden, bu iki yöntem nütrisyonel durum için daha doğru bilgi verebilir. Yapılan çalışmalar sonucunda biyoelektriksel impedans ve dual X ray absorpsiyometri gibi yöntemler ideale yakın ölçümler yaptıkları saptanmıştır. Bu yöntemlerle vücut kompartmanlarının ölçümü, özellikle asit ve ödem tarafından baskılanan kaşeksinin sık görüldüğü siroz hastalarında, nütrisyon durumunu belirlemek için uygun olabilir ama pahalı ve kompleks teknikler olmaları nedeniyle kullanımları sınırlıdır (4,5,88). Siroz hastalarında son yıllarda yapılan nütrisyonel çalışmalar, kas gücü ölçümünün, nütrisyonel durumu değerlendirmede iyi klinik sonuçlar verdiğini göstermiştir (4).

Malnütrisyon, kronik karaciğer hastalarında yaygın olup, %80 sıklığında görülmektedir, Child-Pugh sınıflamasında Child A olan hastalarda görülme sıklığı %25'tir (4). Antropometrik ölçüm metodları kullanılarak yapılan bir çalışmada, sirozlu hastalarda boy ile ilişkili düşük vücut ağırlığı prevalansı %5 olarak bulunmuştur. Ancak hastaların %20'sinde, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı olduğu gözlenmiştir. Orta kol kas alanı (MAMA) ya da orta kol yağ alanı ile hastaların %30'undan fazlasında malnütrisyon görülmüştür. Child C grubu hastalarda bu oranın %50-60'a kadar yükseldiği bulunmuştur. Bu çalışma ile Child A ve B grubunda olan sirotik hastalarda

prognozun MAMA ile ilişkili olduğu, fakat Child C grubunda bu ilişkinin olmadığı gözlenmiştir (6,86). Başka bir çalışmada orta kol çevresinin (MAC) hayatta kalma ile ilişkili bağımsız faktör olduğu tespit edilmiştir (88).

Kronik karaciğer hastalarında nütrisyon durumunu belirlemede, SGA ya da antropometrik yöntemler basit metodlardır. Bu hastalarda asit ve ödem gibi durumlarda vücutta sıvı birikimi olması nedeniyle vücut kitle indeksi esas alınarak beslenme durumunun takibi güvenilir değildir. Özellikle terminal dönem sirozlu hastalarda bu durum ciddi sorun oluşturmaktadır. Biyoelektriksel impedans analizi ya da diğer metodlar, VKİ'ne alternatif olarak önerilmektedir (88).

Sirozlu hastalarda asit ve ödem nedeniyle, sıvı artışıyla birlikte doku ve protein kaybında artış bulunmaktadır. Child-Pugh sınıflamasına göre hemen hemen tüm hastalarda (CTP A, B, C) vücut hücre kütlesi ve yağlarında da kayıp vardır (89). Yapılan bir çalışmada, 79 hasta ve 17 kontrol hastada ekstrasellüler sıvının arttığı ve intrasellüler sıvının azaldığı görülmüştür. CTP B ve CTP C hastalarında iki ana vücut kompartmanının (vücut hücre kütlesi ve vücut yağı) anlamlı derecede azaldığı gözlenirken CTP A hastalarında yağ kaybı daha fazla bulunmuştur. Hastalığın ilk evrelerinde belirgin yağ kaybı olsa da daha sonra şiddeti arttıkça vücut hücre kayıpları artmaktadır (90). Yapılan bir diğer çalışmada da sirozlu hastaların %51'inde anlamlı protein kaybı saptanmıştır. Kadınlarda kayıp erkeklere göre daha azdır (89). Kronik karaciğer hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada 3 aylık uygun beslenme tedavisi sonrası CTP A ve B sınıfı hastalarda vücut proteini korunmuş, albümin seviyeleri artmış ve yağsız dokuda artış olduğu saptanmıştır (91).

2.2.3.1. Kronik karaciğer hastalarında malnütrisyonun etyoloji ve fizyopatolojisi

Kronik karaciğer hastalarında çoğunda bulunan malnütrisyonun birçok nedeni vardır. Bazıları karaciğer hasarına yol açan altta yatan nedene bağlı iken, bazıları da etyolojiden bağımsız karaciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açar. Tablo 2.14'de kronik karaciğer hastalığında malnütrisyonun bilinen nedenleri özetlenmiştir (6).

Tablo 2.14. Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyon nedenleri (6).

1- Diyetle Alım Eksikliği
a) İştahsızlık, bulantı, kusma, b) Erken tokluk hissi: Gastroparezi, asit, ince bağırsak dismotilitesi ve bakteriyel aşırı çoğalma c) Reflü Hastalığı: Asit, anormal bağırsak motilitesi
2- Malabsorbsiyon
a) Pankreatik yetmezlik b) Kolestaz: Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emilememesi c) İlaç ilişkili diyare: Laktüloz, antibiyotikler, diüretikler, kolestiramin
3- Metabolik Dengesizlik ve Bozukluk
a) Komplikasyonlar sırasında hipermetabolik durumun ortaya çıkması: Enfeksiyonlar, kanamalar, asit, ensefalopati b) Büyüme hormonu rezistansı ve protein katabolizmasında artış: Kronik inflamasyon, bozulmuş karaciğer protein sentezi c) Hepatik insülin direnci gelişmesi nedeni ile glukoz homeostazisinin bozulması: Glukoneogenezin ve dolayısıyla protein yıkımının artışı, azalmış glikojen depoları ve bozulmuş glikojenoliz d) Artmış lipoliz, artmış lipid-yag asidi oksidasyonu e) Proinflamatuvar sitokinler: TNF alfa, Interlökinler, Leptin
4- İyatrojenik
a) Araştırma, rutin tahlil ve tetkikler için yapılan açlık uygulamaları b) Ensefalopati sırasında uygulanan protein kısıtlamaları c) Büyük volümlü parasentez yapılması

Bu hastalarda gözlenen protein enerji malnütrisyonu, klinikte sıklıkla halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma, güçsüzlük, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir. Alkolik ve non-alkolik sirozlarda hemen hemen aynı oranda görülmesine rağmen etyolojiye göre malnütrisyon şekilleri değişmektedir. Kas ve yağ kaybı en fazla primer biliyer sirozlu hastalarda izlenmiştir ancak bu hastaların hepatik sentez fonksiyonları devam etmektedir (Tablo 2.15) (91-95).

Tablo 2.15. Karaciğer sirozunda malnütrisyon şekilleri (72).

	Kas kaybı	Yağ depolarının kaybı	Sentetik fonksiyonlarda azalma
Alkol	+++	+	++
Viral	++	++	
Primer biliyer siroz	+++	+++	+
Primer sklerozan kolanjit	++	+	+

Sirozda üç temel mekanizma malnütrisyona yol açar:

1. Azalmış besin alımı,
2. Hipermetabolik durum,
3. Makro ve mikro besin öğelerinin sentezlenmesinde bozukluk.

Asit ve periferik ödemi kontrol etmek için su ve tuz kısıtlanmaktadır. İştahsızlığa ek olarak bu hastalarda önerilen diyetlerin de lezzetsiz olması bu hastalarda yetersiz kalori alımına neden olmaktadır (6,96). Bu hastalarda ayrıca çinko veya magnezyum eksikliğinden kaynaklı tat duyusunda azalma da tanımlanmıştır. Gastroparezi, asit, ince bağırsak dismotilitesi ve bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı olarak geliştiği düşünülen mide bulantısı veya erken doyma durumu da azalmış besin alımına neden olmaktadır (96). Hastalarda dispepsi sıklığında da artış görülmektedir. Bunun nedenleri portal hipertansif gastropati, splanknik alandaki hiperemi ve ödeme bağlı maldijasyon ve buna bağlı gaz, şişkinlik, motilite bozukluğu olarak sayılabilir (97). Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyona en sık sebebi olan iştahsızlık, proinflatuar sitokinlere özellikle de artmış tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) bağlanmaktadır (6).

Asit sıvısı fiziksel etkisiyle mide hacmini azaltarak erken doyma hissine neden olmaktadır. Parasentez ile asit sıvısının boşaltılması ile erken doyma hissi sıklıkla düzelebilmektedir. Ancak asit sıvısının boşaltılması aynı zamanda protein kaybına da neden olarak malnütrisyona katkıda bulunmaktadır (98). Yapılan bir çalışmada asiti olmayan hastaların %49'unda, ılımlı asidi olanların %49,1'inde, şiddetli asidi olanların %65,5'inde orta kol çevresi 5 persentilin altında saptanmıştır (99). Başka bir çalışmada da antropometrik ölçümlere dayanarak asiti olan hastaların, asiti olmayanlara oranla anlamlı ölçüde malnütrisyonda oldukları saptanmıştır (100). Asit tedavisi için transjuguler intrahepatik porto sistemik şant (TİPS) tedavisinden sonra beslenme durumlarında hafif düzelme olduğu bildirilmiştir (97).

Kronik karaciğer hastalığında en önemli metabolik sorunlardan biri de hepatik insülin rezistansı gelişimidir. Bununla beraber görülen diabetes mellitus malnütriyon gelişimine kolaylık sağlamaktadır. Sağlıklı insanlarda glikojen depoları 3 günlük bir açlık boyunca beynin glukoz ihtiyacını karşılayacak düzeyde bulunur. Sirozlu hastalarda karaciğerde glukozun glikojen şeklinde depolanma kalitesi bozulmuştur. Glikojen rezervi sadece 6-8 saatlik bir açlık süresince glukoz düzeyini koruyacak seviyededir. Yeterli glikojen depolanamaması protein katabolizmasında artışa neden olur. Ortaya çıkan aminoasitlerin glukoneogenezde substrat olarak kullanılıp glukozla dönüştürülmesi

ve yağların acil enerji kaynağı olarak seçilip, lipid oksidasyonu ile sonuçlanan bir süreç başlar. Bu nedenle siroz hastalarında protein katabolizmasının önlenmesi için uzun süreli açlıktan kaçınılmalı ve hastaların sık aralıklarla beslenmeleri sağlanmalıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda gece boyu aç bırakılan sirozlu hastalarda, gece geç yiyip noktürnal glukoz desteği alan hastalara göre protein sentezinde anlamlı azalma saptanmıştır (4,6,101). Yapılan başka bir çalışmada da gece geç vakit atıştırmanın sirotik hastalarda 6 ayda global ve mental sağlık ölçümlerinde bozulmayı önlediği gösterilmiştir (102).

Siroz hastalarında vitamin ve eser element eksiklikleri sık görülmektedir (6,88). Özellikle siroz etyolojisi alkole bağlı olan hastaların %70'inde folat, piridoksak-5-fosfat (vitamin B6 koenzimi) gibi vitaminlerin eksik olduğu saptanmıştır (6,103). Etiyolojisi alkol ve kronik hepatit C'ye bağlı sirozlularda tiamin seviyelerinin oldukça düşük olmasına bağlı olarak Wernicke-Korsakoff sendromu ve Beriberi kardiyomyopatisi gelişme riski artmıştır (6). A vitamini eksikliği de infertilite ve gece körlüğüne yol açabileceği için sirozlu hastalarda ciddi bir sorundur. A vitamini replasmanı yaparken de dozların uygun ayarlanması gerekir, çünkü yüksek doz A vitamini replasmanı yapılan hastalarda polar retinoid bileşiklerinin hepatotoksik etki gösterip, apoptozis ve fibrinogenezis indükleyerek karaciğer hasarı oluşturabilecekleri gösterilmiştir (6).

Dekompanse kronik karaciğer hastalarında sıklıkla gözlenen çinko eksikliğinin nedenleri; çinkodan zengin yiyeceklerinin alımının azalması, tedavide kullanılan diüretiklerin idrar çinko atılımını arttırması ve intestinal çinko absorpsiyonun azalması olduğu düşünülmektedir (104-106). Çinko eksikliğinde koku ve tat alma bozuklukları, yara iyileşmesinde gecikme, protein metabolizmasında bozukluklar ve ensefolapati gibi semptom ve bulgular gözlenmektedir (6). Plazma konsantrasyonları ile çinko düzeyi arasında iyi bir korelasyon olmadığı düşünülerek kan düzeylerine bakılmadan çinko desteği verilmesi gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (104-106). Yapılan son araştırmalarda ise sirozlu hastalarda tedavide çinko replasmanı yapılmasının, alanin değişimine yol açtığı, amonyak düzeylerini düşürdüğü, karaciğer fonksiyonları, Child Pugh skoru ve psikometrik testlerde düzelmeye yol açtığı saptanmıştır (6). Kronik karaciğer hastalarında alım azlığı ve artmış kayba bağlı olarak demir eksikliği de gözlenmektedir (107).

Erişkinlerde protein sentezi ve katabolizması arasındaki dengenin sağlanmasında, özellikle IGF-1 (İnsülin like growth faktör-1) üzerinden ciddi düzeyde etkili bir hormon olan growth hormona (GH) karşı sirozlu hastalarda direnç gelişmiştir. Kronik karaciğer hastalığında kazanılmış GH rezistansı vücut yağ kitlesinde azalma, protein katabolizmasında artış, kas kitlesinde azalma ve kas gücü kaybı ve bozulmuş immün yanıt ile sonuçlanır (6,108). Karaciğer, GH-IGF-1 aksında santral bir role sahiptir. Yapılan bir çalışmada, pediatrik yaş grubundaki sirozlu çocuklarda karaciğer transplantasyonu sonrası serum IGF-1 düzeylerinin korunması ve geliştirilmesinde karaciğer hücre kitlesinin ciddi rolü olduğu, transplantasyon sonrası serum IGF-1 düzeylerinin daha yüksek ve stabil seyrettiği gösterilmiştir (6,109).

Kronik karaciğer hastalıklarında birçok sistemde olduğu gibi, kemik mineral metabolizmasında da malnütrisyon, immobilizasyona ve hormonal faktörlere bağlı değişiklikler olmaktadır (110). Sirozlu hastalarda önemli bir komplikasyon olan osteoporoz sıklığı %10-60 oranında saptanmıştır. Siroz hastalarında bozulan safra salgısı nedeni ile yağda çözünen vitaminlerin özellikle de D vitaminin emiliminin azalması sonucu kemik matriks yapımının aksaması, kemik bütünlüğünün korunmasında ve gelişiminde azalma olması osteoporozun fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Alkolik sirozlularda alkolün kemik doku üzerine direkt toksik etki yaptığı ve alkolün bağımsız risk faktörü olarak kalça kırık riskini 2,8 kat arttırdığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada düşük kemik mineral dansiteli (KMD) ve alkol kullanan hastaların üçte birinde D vitamini düzeyleri düşük bulunmuş ve vitamin D replasmanı ile bazı hastalarda el bilek KMD'sinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (6,110,111).

2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi İle İlgili Yöntemler

2.3.1. Kan üre nitrojeni (BUN)

Karaciğerde protein metabolizmasının bir ürünüdür ve amonyaktan sentezlenir. Protein katabolizması ile doğru, glomerüler filtrasyon ile ters orantılıdır. Glomerüllerden serbestçe filtre olmasına rağmen, tübüllerden değişik derecelerde geri emilmesinden dolayı GFH tespitinde güvenilir bir gösterge değildir. Yüksek protein içerikli diyet, gastrointestinal kanamalar, büyük bir hematomdaki kanın parçalanması ve doku katabolizması BUN düzeyindeki artışa sebep olurken malnütrisyon, siroz,

uygunsuz ADH sendromu, hipervolemi ve gebelikde BUN düzeyinde azalmaya sebep olur (112,113).

2.3.2. Kreatinin

Kreatinin özellikle çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatinden oluşan 113 dalton ağırlığında bir maddedir (112). Günde ortalama erkeklerde 20-25 mg/kg ve kadınlarda 15-20 mg/kg civarında oluşur. Küçük bir molekül olan kreatinin kanda proteine bağlı olmadığı için glomerülden serbestçe filtre olur, ancak değişen miktarlarda proksimal tübüllerden sekrete edilir. Bu sekresyon oranı kişiden kişiye farklılık gösterebileceği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişiklik gösterebilir (112,114).

Serum kreatinin normal değeri 0,6-1,2 mg/dl'dir. Ölçümün kolay ve ucuz olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan serum kreatinin GFH tayininde en sık kullanılan yöntemdir. Serum kreatinin değeri arttıkça GFH azalmaktadır. Ancak her zaman serum kreatinin düzeyinin GFH ölçümünün iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin saptanmasında serum kreatinin ölçümü yetersiz kalmaktadır (112). Ayrıca Tablo 2.16'da özetlendiği gibi kreatinin böbrek dışı faktörlerden de etkilenmektedir.

Tablo 2.16. Kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler (115).

Yapım artışı	Rabdomyoliz Sürekli ağır egzersiz Anabolik steroid kullanımı Yemekle fazla et alımı
Yapım azalışı	Kas kitlesi kaybı (malnütrisyon, kaşeksi) Karaciğer sirozu
Tübüler sekresyonu azaltan ilaçlar	Simetidin Trimetoprim
Jaffe kalorimetrik yönteminde interferans yaparak Scr'nin yüksek ölçülmesine neden olan faktörler	Keton cisimleri Sefalosporinler Flusitozin A-Metil dopa Levodopa Askorbik asit

Kadınlar, ileri yaşlılar, malnütrisyon, amputasyon gibi kas kitlesinin düşük olduğu durumlarda GFH azalmasına rağmen serum kreatinin düzeyi normal sınırlarda kalabilir. Serum kreatinin düzeyinin ölçüm yönteminden dolayı kreatinin dışı kromojenler nedeniyle yalancı yüksek ya da düşük (Jaffe reaksiyonu) olabilir. Diyetle fazla miktarda et alınması ve ağır egzersiz yapılması serum kreatinin düzeyini artırırken, diyetle protein kısıtlanması serum kreatinin düzeyini azaltır. Gebelik ve erken evre diyabetik nefropatide serum kreatinin düzeyi düşük olabilir. Kreatinin oluşumunda karaciğer önemli rol alması nedeniyle kronik karaciğer hastalığında serum kreatinin düzeyi azalmaktadır (112).

2.3.3. Glomerüler filtrasyon hızı

Fonksiyon gören böbrek kitlesini en iyi gösteren test olup birim zamanda glomerüllerden filtre edilen plazma miktarına denir. GFH böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si kadar olup normali erişkin kadınlarda 90-100 ml/dk, erkeklerde ise 115-125 ml/dk'dır. Fizyolojik olarak GFH öğleden sonra akşama göre %10 daha yüksektir. Gebeliğin ilk üç ayından sonra yaklaşık %50 artmakta ve postpartum 4-8. haftalara kadar yüksek kalmaktadır. Kırk yaşından sonra her yıl ortalama 1 ml/dk azalmaktadır (97,100,101). GFH, glomerüler filtreye ve afferent arteriol boyunca mevcut olan hidrostatik ve onkotik basınçlar arasındaki dengeye bağlıdır. Bu güçler aşağıdaki gibi ifade edilir:

Filtrasyon hızı	: $K_f * [(pgcap + IIBG) - (PBC + IIGcap)]$
Kf	: Hidrostatik geçirgenlik * yüzey alanı
Pgcap	: Glomerüler - kapiller hidrostatik basınç
IIBc	: Bowman kapsülü onkotik basıncı
PBc	: Bowman kapsülü hidrostatik basıncı
IIGcap	: Glomerüler kapiller onkotik basınç

GFH doğrudan ölçülemez, ölçüm için çeşitli endojen veya eksojen yöntemler ile geliştirilmiş bazı formüller kullanılmaktadır (Tablo 2.17). GFH ölçümünde kullanılacak ideal bir madde (9,115);

- 1- Glomerüllerden serbestçe filtre olabilmeli, fizyolojik olarak inert olmalı,
- 2- Böbrek tubülüslerinden reabsorbsiyona ve sekresyona uğramamalı,
- 3- Böbrek dışı yollardan elimine edilmemeli,

- 4- Böbrek için toksik olmamalı,
- 5- Böbrekte metabolize olmamalı, böbrekte depo veya sentez edilmemeli,
- 6- Plazma konsantrasyonunu sabit olmalı,
- 7- Plazma proteinlerine bağlanmamalı,
- 8- Sabit üretim hızı olmalı (endojen markerlar için).

Tablo 2.17. Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri (9).

	Avantajları	Dezavantajları
EKSOJEN		
İnülin	Altın standart	Zaman alıcı ve yapılması zor Analiz özgüllüğü zayıf Ekstrarenal klirens: 0,83 ml/dk/10kg
51 Cr-EDTA	İzotopik (basit ölçüm)	Zaman alıcı 51Cr teknesyumdan daha az bulunur
131 I-İyodoasetat	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir
131 I -Hippurat	İzotopik	%30 proteine bağlanır
99 m Tc -DTPA	İzotopik	Daha fazla zaman gerektirir Proteine bağlanır
İyoheksol	İzotopik	Ekstrarenal klirens: 0.87 ml/dk/ 10 kg
ENDOJEN		
Kreatinin	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
Üre	Ucuz, kolay	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
B2 Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir
Retinol Bağlayıcı Protein	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir Serbest filtrasyonu β 2 mikroglobulinden daha azdır
α1-Mikroglobulin	Salgılanmaz, geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Serbest filtrasyonu RBP'den daha azdır.
Sistatin C	Salgılanmaz, geri emilir	İmmünolojik ölçüm gerektirir

GFH ölçümünde altın standart kabul edilen eksojen maddelerle ölçüm yöntemi, yapımındaki zorluklar ve pahalı olmalarından dolayı klinikte pek kullanılmamaktadırlar. Endojen markerlar olan kreatinin, β 2 mikroglobulin (β 2MG), retinol bağlayıcı protein (RBP), α 1- mikroglobulin ve sistatin C tek bir kan örneği yeterli olması ve enjeksiyon gerektirmediği için avantajlıdır. Ancak, sistatin C hariç inflamasyon ve karaciğer

hastalığı gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenmesi kullanılmalarının sınırlamaktadır (9,117,118).

GFH hesaplaması için, tek başına serum kreatinine kıyasla daha güvenilir bilgi sağlamak için çeşitli formüller geliştirilmiştir. Cockcroft-Gault formülü ile kas kitlesi ve yaşın kreatinin oluşumu üzerine etkisi dikkate alınmaktadır. Kadınlarda kas kitlesi düşük olmasından dolayı bulunan sonuç 0,85 ile çarpılmaktadır. MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) formülünde ise serum kreatinin ile beraber yaş, cinsiyet, etnik köken, serum albümin düzeyi ve kan üre azotu dikkate alınmaktadır. Dört ve altı parametreden oluşan iki formül vardır. MDRD formülü, Cockcroft-Gault formülüne kıyasla daha güvenilirdir (112).

$$\text{Cockcroft-Gault formülü} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 0,85 \text{ (Kadın ise)}}{72 \times \text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

$$\text{MDRD formülü} = 186 \times (\text{Serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times 0.742 \text{ (kadın ise)} \times 1.212 \text{ (zenci ise)}$$

2.3.4. Kreatinin klirensi

Bir maddeden birim zamanda temizlenen plazma hacmine klirens denmektedir. Kreatinin klirensi için serum kreatinin değerinin ölçülmesi ve 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir (112).

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Özellikle yaşlı hastalarda idrarın tam olarak toplanamaması (şişe bitince biriktirmeyi kesme, her idrarda az miktarda şişeye yapma, unutup tuvalete yapma vb.) veya fazla toplanması, hastaların 24 saat idrar biriktirmek istememesi ve serum kreatinin ölçümünü etkileyen durumlar kreatinin klirensi testinin güvenilirliğini azaltmaktadır (112).

2.3.5. Tc-99m DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic Acid)

İnülin gibi glomerüler filtrasyona uğrayan, tübüler reabsorbsiyon ya da sekresyona uğramayan, atılımı tamamen GFH ile korelasyon gösteren 500 Dalton molekül ağırlığında bir maddedir. Az miktarda (%3-5) da olsa proteinlere bağlanıyor

olması elde edilen GFR'nin gerçek değerden düşük olmasına neden olacaktır. Ancak bu değerler 24 saatlik kreatinin klirensinin de %10-15'lik hata oranı düşünüldüğünde klinik olarak kabul edilebilir düzeylerde (119,120).

Tc-99m DTPA, intravenöz yolla verilmesinden sonra ekstraselüler sıvıya girer. Yağda çözünmeyişi ve negatif yüklü olması nedeni ile hücre içine giremez. Tc-99m DTPA'nın hemen tamamı glomerüler filtrasyon yolu ile atılır, tübüler reabsorpsiyona ya da sekresyona uğramaz. Tc-99m DTPA'nın, GFH'nı referans metotlardan hafif miktarda daha az göstermesine karşın, renal görüntüleme imkanı, kolay kit hazırlama ve erişebilirlik avantajları olarak görülmüştür. GFH ölçümü için radyoaktif madde verilerek tek bolus enjeksiyon ve sürekli infüzyon tekniği olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır (121).

2.3.6. Sistatin C

Sistatin C, literatürde ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından normal serebrospinal sıvıda alkali özellikte bir protein olarak gösterilmiş ve γ -CSF olarak isimlendirilmiştir. Aynı yıl Butler ve Flynn tarafından tübüler proteinürisi olan hastaların idrarında post- γ globulin proteini olarak tanımlanmıştır. 1962'de Hochwalc ve Therbecke; serebrospinal sıvı, kan, idrar, asit ve plevral sıvıda bir proteinin varlığını araştırmışlar ve bu proteini gamma elektroforetik mobilitesine dayalı olarak, gamma trace şeklinde adlandırmışlardır. 1984'te izole edilen yeni bir sistein proteinaz inhibitörü (insan sistatini), insan γ -trace proteiniyle aynı özellikleri olduğu saptanmıştır. İnsan sistatini tavuk yumurtası beyazı ve memelilerdeki sistatin A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı sistatin C olarak adlandırılmıştır (10,122).

Sistatin C 122 aminoasitten oluşan, düşük molekül ağırlıklı (13 kDa) non-glikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Bir housekeeping gen ürünü olup, tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Küçük olması ve bazik pH'ı, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesini sağlar. Tübüler sekresyonu yoktur fakat tübüler epitel hücre tarafından reabsorbe edilip, katabolizasyona uğrar ve kan dolaşımına geri dönmez (8,10). Dolayısıyla sistatin C'nin normal idrar konsantrasyonu oldukça düşük olup 0.03-0.3 mg/L'dir (123). Sabit bir üretim hızı vardır ve üretim hızı inflamatuvar ve immünolojik süreçler, malnütrisyon ve vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir (8,10).

Yapılan çalışmalarda adenohipofiz, tiroid bezinin C hücreleri, pankreatik adacıkların A hücreleri, adrenal medulla ve bazı kortikal nöronlarda sistatin C spesifik boyanma göstermiştir. Bundan dolayı, nöroendokrin sistem hücreleri primer olarak sistatin C sentezlediği düşünülmektedir. Daha sonra yapılan deneylerde makrofajlar, epitel hücreleri, koroid plexus, serebral ve serebellar nöronlar, glial hücreler, astrositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri, pankreatik adacık hücreleri gibi pek çok başka hücrenin sistatin C salgıladığı gösterilmiştir. Sistatin C sentezinin dokuya spesifik değil tüm çekirdekli hücrelerden sürekli olarak salgılandığı düşünülmektedir (10,124). Sistatin C'nin normal plazma konsantrasyonu erişkinde; 0,6-2,5 mg/L, ortalama 1,0 mg/L'dir (123).

Sistatin C üretiminin, inflamatuvar ve malign olaylardan, hastanın yaşından, cinsinden ve kas kitlesinden etkilenmediği bildirilmiştir. Böbrek nakli yapılmış hastalarda rejeksiyonun ve diğer fonksiyon bozukluklarının erken saptanmasında, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde ve karaciğer sirozlu hastalarda HRS'nin araştırılmasında, onkoloji hastalarında sisplatin tedavisi ile oluşan renal toksisitenin değerlendirilmesinde GFH'ni göstermede serum kreatinininden daha iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir (12-15). Ancak malign melanomlu ve kolorektal kanserli hastalarda serum sistatin C seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (125,126). Ayrıca hipertiroidisi olan hastalarda serum sistatin C değeri yüksek, hipotiroidili hastalarda düşük saptanmıştır (127).

2.3.6.1. GFH ve Sistatin C

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü olan glomerül filtrasyon hızında düşüş böbrek hastalığının en erken bulgusudur (15). GFH ölçümü için daha önce bahsedilen eksojen yöntemler (inülin, 99m Tc DTPA, 51 Cr-EDTA, iyohexol, 131 I- hippurat, 131 I-iyodoasetat) duyarlı, ancak zorlukları ve pahalı olmaları nedeniyle pratikte sık kullanılamayan yöntemlerdir (9,10). Endojen yöntemlerden en sık kullanılan kreatinin klirensi GFH 50 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmediği sürece bulgu vermezken serum kreatinin konsantrasyonu da değişmez (128). Dolayısıyla GFH'deki hafif ve orta dereceli değişiklikleri saptamak için kreatinin analizinin yeterli olmadığı kabul edilmektedir (115). Ayrıca kreatinin klirensi ölçümü için 24 saatlik idrar toplanmalı, beraberinde kan örneği de alınmalıdır. Özellikle yaşlılar ve çocuklar olmak üzere birçok hastanın eksik idrar toplaması, kreatinin klirensi testinin güvenilirliğini ve

tekrarlanabilirliğini önemli oranda azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlar da bu testin doğruluğunu sınırlamaktadır (8).

Bu nedenle GFH için alternatif bazı biyokimyasal parametreler arayışına girilmiş, molekül ağırlığı 30 kDa'dan düşük olan $\beta 2$ mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, $\alpha 1$ -mikroglobulin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C gibi proteinler araştırılmıştır. Ancak düşük molekül ağırlıklı bu proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklar durumlarında değişmektedir (9).

Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmez, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tübüllerden hemen hemen tamamı reabsorbe edilerek katabolize edilir. Gün içerisinde belirgin diurnal ritmi olmayan sistatin C yaşa ve cinsiyete bağlı olarak da değişiklik göstermez. Bu nedenle GFH saptanması için yeni bir marker olarak kullanılmaya başlanmıştır (8,10). Yapılan son çalışmalarda, GFH azalmalarında sistatin C'nin %100 spesifite ve sensitivitesi saptanmıştır. Buna karşılık bazı araştırmacılar kreatininin GFH %50'nin altına düştüğünde aynı spesifite ve sensitiviteyi gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (129).

GFH saptanmasında altın standart olarak kabul edilen eksojen maddelerle yapılan çalışmalarda sistatin C ile GFH arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Çalışmaların çoğunda sistatin C, kreatinin klirensinden daha üstün bulunmuş olup, özellikle ılımlı renal yetmezliklerde erken bir gösterge olarak kabul edilmiştir (8). Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı ve progresif olarak GFH azalması ile giden klinik durumlarda yapılan çalışmalarda da kreatinine göre daha erken bulgu verdiği saptanmıştır (130,131).

Sistatin C böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, post-transplant dönemde GFH azalması ve rejeksiyonun erken aşamada değerlendirilmesinde faydalı bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (132). Pediatrik yaş grubunda renal hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada sistatin C ve kreatinin klirensi, inülin klirensi ile kıyaslanmış ve sistatin C, kreatinin klirensine göre hafif düzeyde daha üstün bulunmuştur (133).

2.3.6.2. Sistatin C'nin diğer kullanım alanları

Serum $\beta 2$ -mikroglobulin/sistatin C oranı artması lenfoproliferatif hastalıklar açısından çok iyi bir göstergedir (129). Sistatin C lösemi tanı ve takibinde kullanılabilir. Monositik ve miyelositik lösemilerin teşhisinde kullanılan bir marker olan plazma idrar

lizozimi, glomerüler filtrasyondan etkilenmektedir. Bundan dolayı, plazma lizozim seviyesi / plazma sistatin C seviyesi potansiyel olarak daha spesifik bir ölçümdür (124).

Sistatin C, β amiloid ile birlikte Alzheimerlı hastaların serebral arteriol duvarlarında saptanmıştır. Amiloidogenik bir protein olarak düşünülen sistatinin burada nöronal hasara yol açtığı düşünülmektedir. Sistatin C gen polimorfizminin Alzheimer hastalığı riskini artırdığı ve bu hastalarda düşük serum sistatin C düzeyleri bulunduğu yapılan son çalışmalarda bildirilmiştir (129). Sistatin C geninde bir mutasyon (Leu 68 Gln mutasyonu) mevcut olan ve otozomal dominant olarak kalıtılan hereditör sistatin C amiloid angiopati hastalığında beyinde amiloid depolanması mevcut olup; serebral hemoraji, demans, stroke, paralizi ve 40 yaşından önce ölüm görülür. Serebrospinal sıvıda düşük sistatin C düzeyleri bu hastalık ile beraber bakteriyel menenjitlerde de karşılaşılmaktadır (124,129,134,135).

Serum sistatin C seviyelerinin, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanışlı bir marker olabileceği saptanmıştır (136). Sistatin C'nin periferik arter hastalıkları açısından da prediktif bir değeri olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (137). Yapılan çalışmalarda, serum sistatin C düzeyi ile abdominal aort anevrızması arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Aort ve diğer vasküler anevrizmalarda çok düşük sistatin C düzeyleri gözlenmiştir (129).

Solunum sistemi açısından yapılan bir çalışmada, serum sistatin C düzeylerinin astımlı hastalarda arttığı gözlenmiştir (138). Başka bir çalışmada ise subklinik amfizem vakalarında bronkoalveoler lavaj sıvısında katepsin L ve sistatin C düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (139).

Güncel çalışmalarda sistatin C'nin malignitelerle de ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. Sistatin C birçok kanser dokusundan salgılandığı ve özellikle tümör mikroçevresinde artmış olarak bulunduğu saptanmıştır (141). Fibrosarkomlar, gliomalar ve kolorektal kanserlerle yapılan bazı çalışmalarda sistatin C ekspresyonunun prognostik açıdan anlamlı olabileceği bildirilmiştir (140-142).

Sistatin C retinada katepsin S ve katepsin D nedenli proteoliz etkisi üzerine inhibitör etki gösterir. Yapılan bir araştırmada tip 1 diabetli retinopatisi olan hastalarda, olmayanlara göre sistatin C anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (129).

Sistatin C ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, maligniteye bağlı mortalite değerlendirme dışı bırakılarak, kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümler

incelenmiştir. Çalışma sonucunda yaşlı hastalarda mortalite için sistatin C'nin güçlü ve önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (143).

2.3.7. Diğer yeni yöntemler

2.3.7.1. N-Asetil β -D Glukozaminidaz (NAG)

Proksimal tübüllerde en yüksek aktivitede olmak üzere tüm nefron boyunca yayılmış ve tübüler hücrelerin lizozomları içinde lokalize olmuş, idrardaki aktivitesi stabil olan glikolitik bir enzimdir. Yüksek moleküler ağırlığı (130-140 kDa) olması nedeniyle glomerüllerden filtre edilemez ve bu nedenle idrardaki konsantrasyonunun artması proksimal tübüler hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir (16). Proksimal tübüllerde bulunan ekzositoz/endositoz transport sistemi, normal bireylerde lizozomal enzimlerin en düşük miktarlarının atılımına neden olur. Çeşitli nedenlerle bu sistemin tahrip olması sonucu idrar atılımı artar. İzoelektrik noktası 5,4 olan NAG-A ve 7,9 olan NAG-B olmak üzere iki izoenzimi vardır.

İdrarda NAG ölçümü, diabetes mellitus, nefrotik sendrom, inflamasyon, idrar yolu enfeksiyonu, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz, hipoksi, hipertansiyon, ağır metal zehirlenmesi, aminoglikozid veya diğer nefrotoksik ilaçların tedavisi gibi bir çok durumun neden olduğu renal hasarın çok duyarlı ve güvenilir bir belirteçidir (16-18).

2.3.7.2. Beta Trace Protein (BTP)

GFH'nın belirlenmesinde diğer alternatif bir yöntem, son yıllarda bildirilen, prostoglandin D2 sentaz olarak da bilinen BTP santral sinir sisteminde glial hücrelerden sentezlenen düşük molekül ağırlıklı (25 kDa) bir proteindir. Vücutta overler dışında tüm dokularda bulunmaktadır. Glomerüllerden serbestçe filtre olur ve proksimal tübülden reabsorbe edilir (19,20). Son çalışmalarda serum BTP konsantrasyonun, GFH tayininde ve böbrek hasarını göstermede kreatinin ve sistatin C ile benzer düzeyde yarar sağladığı gösterilmiştir (21).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızdaki hastalar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Ocak 2016 – Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran kronik karaciğer hastaları arasından seçildi. Belirtilen tarihlerde Gastroenteroloji Polikliniğine kontrol için başvuran ve Gastroenteroloji Kliniğinde yatan hastalar arasından, diabeti, hipertansiyonu olmayan ve renal parankimal veya vasküler hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Altmış altı hasta ve 22 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile çalışma başlatıldı. Hasta grubu 38 erkek ve 28 kadından, kontrol grubu da 10 erkek ve 12 kadından oluşmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, kişisel aydınlatılmış onamları alınarak sistem üzerinden dosyaları incelendi. Hastaların Child-Pugh skorları ile Mayo Klinik resmi internet sitesinden MELD skorları gerekli veriler girilerek hesaplandı. Hesaplanan verilere göre 22 hasta Child A, 22 hasta Child B ve 22 hasta Child C olarak sınıflandı. Eş zamanlı olarak 22 kontrol hastası, böbrek verici adayı olmaları nedeniyle Nükleer Tıp biriminde Tc-99m DTPA yapılan hastalar arasından seçildi.

Hasta ve kontrol grubunun dosyalarından BUN (mg/dl), kreatinin (mg/dl), albumin (g/dl), hemogram (g/dl), ALT (IU/L), AST (IU/L), total bilirubin (mg/dl), direkt bilirubin (mg/dl), PT (sn) ve aPTT (sn) sonuçları incelendi. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için sistatin C (mg/L), BTP (ng/ml), idrar beta mikroglobulin (mg/L) ve idrar NAG (U/L) düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca 24 saat idrar biriktirilerek idrar kreatinin klirensi (mg/dl) ve idrar total protein (mg/gün) hesaplandı. Referans GFH yöntemi olarak eksojen yöntemlerden olan Tc-99m DTPA ile GFH (ml/dk/1,73 m²) ölçümü yapıldı. Alternatif yöntem olarak tahmini GFH değerleri (ml/dk/1,73 m²) Cockcroft-Gault (144), 6 değişkenli MDRD (145), 4 değişkenli MDRD (145), Jelliffe 73 (146), Jelliffe 71 (147), Mawer (148), Hull (149), Reciprocal (150), Gates (151), Bjornsson (152), CKD-EPI kreatinin (153), CKD-EPI kreatinin-sistatin (154), CKD-EPI sistatin (155) formülleriyle ayrı ayrı hesaplandı (Tablo 3.1).

Malnütrisyon klinik bulgularının değerlendirilmesi için biyoelektriksel impedans yöntemi ile çalışan tartı aletinden (Tanita, model BC 601) yararlanıldı. Vücut ağırlığının (kg) ölçümü sonrası kişinin boy, yaş ve cinsiyet bilgileri de cihaza girilerek her grubun vücut kitle indeksi (kg/m²), vücut yağ oranı (%), visseral yağ oranı (%), toplam vücut

suyu (Total Body Water, TBW) (%) ve kas oranı (%) ölçülerek kaydedildi. Aynı zamanda hastanın yağsız kas kitlesi (Lean Body Weight, LBW) (kg) ve vücut yüzey alanı (Body Surface Area, BSA) (m²) formüller kullanılarak hesaplandı (Tablo 3.2). Eş zamanlı olarak malnütrisyon laboratuvar verileri olan prealbümin (mg/L), retinol bağlayıcı protein (mg/L), transferin (mg/dl) ve lenfosit sayılarına bakıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama±standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak ifade edildi. Anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi. Normal dağılım gösteren parametreler açısından iki grup karşılaştırmasında bağımsız örneklerde t testi, üç grup karşılaştırmasında tek yönlü ANOVA kullanıldı. Anlamlı değerler için yapılan Post Hoc analiz LSD testi ile yapıldı. Referans yöntemimiz olan Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değeri ile kreatinin, sistatin C, BTP, kreatinin klirensi ve diğer yöntemlerle hesaplanan GFH değerleri arasındaki korelasyon analizi Pearson’s korelasyon testi gerçekleştirildi. Benzer şekilde nütrisyonel bulgular ile renal parametreler arasındaki korelasyon da Pearson’s korelasyon testi ile yapıldı. GFH tahmini formüllerinin değerlendirilmesi için referans yöntem olan Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH’na göre “receiver operating characteristics (ROC)” eğrisi çizildi.

Tablo 3.1. Kreatinin ve sistatin C bazlı tahmini GFH formülleri.

Cockcroft Gault (144)	$Cl_{cr} = (140 - Yaş) \times Ağırlık / 72 \times Scr \text{ (x 0.85 kadın)}$
MDRD 6 (145)	$Cl_{cr} = 170 \times Scr^{-0.999} \times Yaş^{-0.176} \times BUN^{-0.170} \times Albumin^{0.318} \text{ (x 0.762 kadın)}$
MDRD 4 (145)	$Cl_{cr} = 186,3 \times Scr^{-1.154} \times Yaş^{-0.203} \text{ (x 0.742 kadın)}$
Jelliffe, 1973 (146)	$Cl_{cr} = [98 - 0.8 (Yaş - 20) / Scr] \times (BSA / 1.73) \text{ (x 0.9 kadın)}$
Jelliffe, 1971 (147)	$Cl_{cr} \text{ (erkek)} = [(100 / Scr) - 12] \times (BSA / 1.73)$ $Cl_{cr} \text{ (kadın)} = [(80 / Scr) - 7] \times (BSA / 1.73)$
Mawer (148)	$Cl_{cr} \text{ (erkek)} = Ağırlık[29.3 - (0.203 \times Yaş)] \times [1 - (0.03 \times Scr)] / (14.4 \times Scr) \times (70 / Ağırlık)$ $Cl_{cr} \text{ (kadın)} = Ağırlık[25.3 - (0.175 \times Yaş)] \times [1 - (0.03 \times Scr)] / (14.4 \times Scr) \times (70 / Ağırlık)$
Hull (149)	$Cl_{cr} = [(145 - Yaş) / Scr - 3] \times (Ağırlık / 70) \text{ (x 0.85 kadın)}$
Reciprocal (150)	$Cl_{cr} = 100 / Scr$
Gates (151)	$Cl_{cr} \text{ (erkek)} = (89.4 \times Scr^{-1.2}) + (55 - Yaş) \times (0.447 \times Scr^{-1.1}) \times (BSA / 1.73)$ $Cl_{cr} \text{ (kadın)} = (60 \times Scr^{-1.1}) + (56 - Yaş) \times (0.3 \times Scr^{-1.1}) \times (BSA / 1.73)$
Bjornsson (152)	$Cl_{cr} \text{ (erkek)} = [27 - (0.173 - Yaş)] \times (Ağırlık \times 0.07) / Scr$ $Cl_{cr} \text{ (kadın)} = [25 - (0.175 - Yaş)] \times (Ağırlık \times 0.07) / Scr$
CKD-EPI creatinine equation (153)	$eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş} \times 1.018 \text{ [kadın]} \times 1.159 \text{ [zenci]}$
CKD-EPI creatinine-cystatin equation (154)	$eGFR = 135 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{Yaş} \times 0.969 \text{ [kadın]} \times 1.08 \text{ [zenci]}$
CKD-EPI cystatin c equation (155)	$eGFR = 133 \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Yaş} \times 0.932 \text{ [kadın]}$

Tablo 3.2. LBW ve BSA formülleri.

LBW (kg) (156)	Erkek: $Ağırlık \times 1,1 - (128 \times Ağırlık^2 / Boy^2)$ Kadın: $Ağırlık \times 1,07 - (148 \times Ağırlık^2 / Boy^2)$
BSA (m ²) (157)	$0,007184 \times Boy^{0,725} \times Ağırlık^{0,425}$

4. BULGULAR

Otuz sekizi erkek, yirmi sekizi kadın olan altmış altı karaciğer sirozlu hastanın yaş ortalaması $57,12 \pm 13,34$ (maks 84, min 21) idi. Onu erkek, on ikisi kadın olan sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $45,14 \pm 11,45$ (maks 70, min 27) olup, hasta grubunun yaş ortalamasına göre daha düşüktü ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol grubunda ağırlık, boy ve VKİ ölçümlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Siroz etyolojilerine yönelik yapılan incelemede HBV'ye bağlı 20 hasta (%30,3), HCV'ye bağlı 9 hasta (%13,6), alkole bağlı 14 hasta (%21,2), diğer nedenlere bağlı 11 hasta (%16,6) ve herhangi bir neden bulunamayan (kriptojenik) 12 hasta (%18,2) bulunmaktaydı.

Tablo 4.1. Gruplardaki bireylerin demografik verileri (Sürekli değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi) ($\bar{X} \pm SD$).

	Hasta	Kontrol	P değeri
Kişi sayısı	66	22	-
Cinsiyet E/K	38/28	10/12	AD*
Yaş	$57,12 \pm 13,34$	$45,14 \pm 11,45$	$< 0,001$
Ağırlık (kg)	$74,40 \pm 17,58$	$75,55 \pm 12,88$	AD*
Boy (cm)	$167,94 \pm 9,63$	$166,45 \pm 8,67$	AD*
VKİ (kg/m ²)	$26,31 \pm 5,34$	$27,27 \pm 4,35$	AD*

* AD: Anlamlı değil

Genel laboratuvar verileri incelendiğinde (Tablo 4.2); hemoglobin seviyesinin hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Hasta grubunda ALT ($p < 0,05$), AST ($p < 0,001$), total billirubin ($p < 0,05$), direkt billirubin ($p < 0,05$), PT ($p < 0,001$), PTT ($p < 0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler ve albümin ($p < 0,001$) düzeyinde ise düşüklük saptandı.

Hasta ve kontrol grupları nütrisyonel parametreler açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda nütrisyonel laboratuvar verileri olan albümin ($p < 0,001$), prealbümin ($p < 0,001$), transferrin ($p < 0,01$), RBP ($p < 0,001$) ve lenfosit sayısı ($p < 0,001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. Nütrisyonel klinik verilerde (VKİ, yağ oranı, kas oranı, visseral yağ oranı, TBW, LBW, BSA) ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının genel laboratuvar verileri karşılaştırması ($\bar{X} \pm SD$).

	Hasta	Kontrol	P değeri
Kişi sayısı	66	22	
Hemoglobin (g/dl)	11,34±1,75	14,15±2,02	<0,001
ALT (IU/L)	37,03±27,79	22,05±13,92	<0,05
AST (IU/L)	60,71±56,49	19,86±7,49	<0,001
Total bilirubin (mg/dl)	2,76±4,62	0,62±0,46	<0,05
Direkt bilirubin (mg/dl)	1,97±4,03	0,20±0,15	<0,05
PT (sn)	16,74±6,15	11,41±0,62	<0,001
PTT (sn)	31,64±6,94	23,55±1,91	<0,001
BUN (mg/dl)	15,54±7,01	12,89±3,64	AD*
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,30	0,73±0,17	AD*
Albümin (g/dl)	3,00±0,66	4,38±0,31	<0,001
Prealbümin (mg/L)	84,50±51,60	227,95±75,70	<0,001
Transferrin (mg/dl)	205,41±81,14	257,27±48,06	<0,01
RBP (mg/L)	16,45±9,66	32,54±9,71	<0,001
Lenfosit sayısı	1052,27±533,02	2331,82±787,63	<0,001

* AD: Anlamlı değil

Tablo 4.3. Nutrisyonla ilgili klinik verilerin karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$).

	Hasta	Kontrol	P değeri
Kişi sayısı	66	22	
Ağırlık (kg)	74,40±17,58	75,55±12,88	AD*
VKİ (kg/m²)	26,31±5,34	27,27±4,35	AD*
Yağ oranı (%)	24,87±10,12	26,32±9,34	AD*
Kas oranı (%)	71,30±9,92	69,56±9,01	AD*
Visseral yağ (%)	9,08±4,59	7,36±4,08	AD*
TBW (%)	52,66±7,50	52,10±6,60	AD*
LBW (kg)	53,34±10,17	52,77±8,57	AD*
BSA (m²)	1,83±0,23	1,84±0,17	AD*

* AD: Anlamlı değil

Hasta ve kontrol gruplarının böbrek fonksiyon parametreleri değerlendirildiğinde; kan üre nitrojeni, kreatinin, idrar NAG, 24 saat idrar proteinüri ve idrar beta 2 mikroglobülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre sistatin C ($p<0,001$) ve beta trace protein (BTP) ($p<0,05$) düzeylerinde anlamlı yükseklik, kreatinin klirensi ($p<0,05$) ve Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ($p<0,001$) değerlerinde ise anlamlı düşüklük gözlemlendi. Kreatinin temelli çeşitli GFH ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmasında anlamlı

farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Sistatin C kullanılarak GFH hesaplaması yapılan CKD-EPI Cys-Cr ve CKD-EPI Cys formüllerinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüklük gözlemlendi ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarında böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$).

	Hasta	Kontrol	P değeri
Kişi sayısı	66	22	
BUN (mg/dl)	15,54±7,01	12,89±3,64	AD*
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,30	0,73±0,17	AD*
Sistatin C (mg/L)	1,03±0,43	0,63±0,09	<0,001
BTP (ng/ml)	408,70±238,80	266,68±169,91	<0,05
NAG (U/L)	28,92±28,54	23,31±19,65	AD*
Proteinüri (mg/gün)	85,00±114,22	87,36±174,71	AD*
Beta 2 (mg/L)	0,24±0,07	0,22±0	AD*
Kr. Klirensi (mg/dl)	74,56±55,17	103,75±45,40	<0,05
Tc-99m DTPA (ml/dk/1,73 m²)	68,99±20,44	97,56±16,42	<0,001
Cockcroft (ml/dk/1,73 m²)	117,80±60,75	129,96±33,77	AD*
MDRD6 (ml/dk/1,73 m²)	98,66±38,38	113,15±22,79	AD*
MDRD4 (ml/dk/1,73 m²)	111,98±43,81	111,82±22,80	AD*
MDRDT (ml/dk/1,73 m²)	84,57±33,09	84,45±17,22	AD*
Jelliffe 71 (ml/dk/1,73 m²)	140,99±50,98	143,49±39,69	AD*
Jelliffe 73 (ml/dk/1,73 m²)	101,78±46,85	111,34±23,21	AD*
Mawer (ml/dk/1,73 m²)	88,92±42,33	94,51±19,15	AD*
Hull (ml/dk/1,73 m²)	125,25±64,76	137,82±36,23	AD*
Reciprocal (ml/dk/1,73 m²)	143,46±45,26	145,32±36,31	AD*
Gates (ml/dk/1,73 m²)	114,52±63,34	128,79±55,60	AD*
Bjornsson (ml/dk/1,73 m²)	123,69±62,30	136,01±35,92	AD*
CKD-EPI Cr (ml/dk/1,73 m²)	96,06±23,84	105,23±12,74	AD*
CKD-EPI Cys-Cr (ml/dk/1,73 m²)	88,32±26,03	116,49±11,80	<0,001
CKD-EPI Cys (ml/dk/1,73 m²)	82,55±28,76	121,34±10,30	<0,001

* AD: Anlamlı değil

İstatistiksel incelemenin ikinci aşamasında, hastalar Child skorlarına göre Child A, Child B ve Child C olarak üç gruba ayrıldı. Her grupta 22 hasta mevcuttu. Child A grubu 11 erkek ve 11 kadın, Child B grubu 13 erkek ve 9 kadın, Child C grubu 14 erkek ve 8 kadından oluşmaktaydı.

Tablo 4.5. Hasta alt gruplarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$).

	Child A	Child B	Child C	Kontrol	p değeri
Kişi sayısı	22	22	22	22	
Cinsiyet E/K	11/11	13/9	14/8	10/12	AD*
Yaş	57,86±13,24	57,36±11,49	55,70±16,21	45,14±11,45	<0,05
Meld	4,14±2,83	8,73±6,81	14,23±7,11		-
Ağırlık (kg)	76,41±19,89	74,75±12,84	71,74±20,49	75,55±12,88	AD*
Boy (cm)	166,18±12,01	169,45±8,06	167,75±8,48	166,45±8,67	AD*
VKİ (kg/m²)	27,57±5,60	26,01±4,26	25,37±6,32	27,27±4,35	AD*
LBW (kg)	52,74±11,06	54,55±8,84	52,73±10,83	52,77±8,57	AD*

* AD: Anlamlı değil

Hastalık alt gruplarının yaş ortalaması değerlendirildiğinde; Child A grubunda 57,86±13,24 (maks 77, min 30), Child B grubunda 57,36±11,49 (maks 79, min 25) ve Child C grubunda 55,70±16,21 (maks 84, min 21) bulundu. Gruplar arası istatistiksel farklılık değerlendirilmesi için yapılan Post hoc analizde (Tablo 4.6) sirozlu hastaların alt grubu olan Child A, B ve C hastalarının yaş ortalamasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmezken; bu grupların kontrol grubuyla olan karşılaştırılmasında hasta gruplarında anlamlı olarak yaş ortalaması yüksek gözlemlendi (sırasıyla $p<0,002$, $p<0,003$, $p<0,006$). MELD skorlamasında hastalık Child evresi arttıkça MELD skorunun arttığı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Hasta alt grupları ve kontrol grubunda yaş dağılımının karşılaştırmalı analizi.

Post-Hoc, LSD Testi		p değeri
Child A	Child B	0,899
	Child C	0,662
	Kontrol	0,002
Child B	Child A	0,889
	Child C	0,756
	Kontrol	0,003
Child C	Child A	0,662
	Child B	0,756
	Kontrol	0,006
Kontrol	Child A	0,002
	Child B	0,003
	Child C	0,006

Tablo 4.7. MELD skarlama sisteminin hasta alt gruplarında karşılaştırılması.

Post-Hoc, LSD Testi		p değeri
Child A	Child B	0,012
	Child C	0,000
Child B	Child A	0,012
	Child C	0,003
Child C	Child A	0,000
	Child B	0,003

Hasta alt grupları ile kontrol grubu arasındaki genel laboratuvar verileri incelendiğinde; hasta alt gruplarında hemoglobin ve albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük izlenirken ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, PT ve PTT değerlerinde ise anlamlı yükseklik gözlemlendi (Tablo 4.8). Gruplar arası ve gruplarla kontrol grubu arası Post hoc analiz (Tablo 4.9) ile karşılaştırılmasında; hemoglobin değerinde Child B ile C grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken diğer siroz alt grupları arasında evre ilerledikçe hemoglobin değerinin anlamlı olarak düştüğü saptandı. ALT düzeyinde sadece Child C grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gözlemlendi ($p<0,01$). AST düzeyinin Child grupları arasında evre arttıkça yükseldiği gözlemlendi, bu yükseklik Child A ile B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$) diğer gruplar arasında anlamlı olarak saptandı ($p<0,05$). Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinin analizinde, sadece Child C grubunda Child A grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmuştur ($p<0,01$). Child evresi arttıkça PT düzeyinde artış izlenmiş olup, bu artış Child B ile C arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). PTT düzeyinde ise siroz alt grupları arasında evre ilerledikçe anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.8. Hasta alt gruplarının genel laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$).

	Child A	Child B	Child C	Kontrol	p değeri
Kişi sayısı	22	22	22	22	
Hemoglobin (g/dl)	12,30±1,67	11,12±1,64	10,54±1,59	14,15±2,02	<0,001
ALT (IU/L)	30,64±20,34	36,27±25,70	38,30±29,09	22,05±13,92	<0,05
AST (IU/L)	37,18±18,67	57,82±43,00	68,65±51,24	19,86±7,49	<0,001
Total billirubin (mg/dl)	0,84±0,39	2,78±6,47	4,32±3,93	0,62±0,46	<0,01
Direkt billirubin (mg/dl)	0,37±0,21	1,98±5,60	3,25±3,54	0,20±0,15	<0,01
PT (sn)	13,45±1,31	17,81±9,02	18,96±4,10	11,41±0,62	<0,001
PTT (sn)	27,16±3,85	31,86±6,94	35,90±6,77	23,55±1,91	<0,001
BUN (mg/dl)	14,49±5,39	15,68±6,58	15,52±8,54	12,89±3,64	AD*
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,17	0,72±0,17	0,81±0,46	0,73±0,17	AD*
Albümin (g/dl)	3,75±0,41	2,83±0,35	2,45±0,29	4,38±0,31	<0,001
Prealbümin (mg/L)	137,36±34,92	74,99±37,00	41,22±26,94	227,95±75,70	<0,001
Transferrin (mg/dl)	253,50±80,80	212,46±54,69	156,18±73,12	257,27±48,06	<0,001
RBP (mg/L)	24,20±13,16	13,45±4,00	11,47±1,64	32,54±9,71	<0,001
Lenfosit sayısı	1230,45±595,02	946,36±468,28	960,50±525,53	2331,82±787,63	<0,001

* AD: Anlamlı değil

Tablo 4.9. Genel laboratuvar verileri gruplar arası ve gruplar kontrol arası karşılaştırılması.

Post Hoc, LSD testi				p değeri	Post Hoc, LSD testi				p değeri
Hemoglobin	Child A	Child B		0,025	Direkt Billirubin	Child A	Child B		0,114
		Child C		0,001			Child C		0,002
		Kontrol		0,001			Kontrol		0,861
	Child B	Child A		0,025		Child B	Child A		0,114
		Child C		0,313			Child C		0,122
		Kontrol		0,000			Kontrol		0,080
	Child C	Child A		0,001		Child C	Child A		0,002
		Child B		0,313			Child B		0,122
		Kontrol		0,000			Kontrol		0,001
	Kontrol	Child A		0,001		Kontrol	Child A		0,861
		Child B		0,000			Child B		0,080
		Child C		0,000			Child C		0,001
ALT	Child A	Child B		0,456	PT	Child A	Child B		0,005
		Child C		0,075			Child C		0,000
		Kontrol		0,256			Kontrol		0,178
	Child B	Child A		0,456		Child B	Child A		0,005
		Child C		0,296			Child C		0,447
		Kontrol		0,062			Kontrol		0,000
	Child C	Child A		0,075		Child C	Child A		0,000
		Child B		0,296			Child B		0,447
		Kontrol		0,004			Kontrol		0,000
	Kontrol	Child A		0,256		Kontrol	Child A		0,178
		Child B		0,062			Child B		0,000
		Child C		0,004			Child C		0,000
AST	Child A	Child B		0,144	PTT	Child A	Child B		0,004
		Child C		0,001			Child C		0,000
		Kontrol		0,219			Kontrol		0,027
	Child B	Child A		0,144		Child B	Child A		0,004
		Child C		0,039			Child C		0,013
		Kontrol		0,008			Kontrol		0,000
	Child C	Child A		0,001		Child C	Child A		0,000
		Child B		0,039			Child B		0,013
		Kontrol		0,000			Kontrol		0,000
	Kontrol	Child A		0,219		Kontrol	Child A		0,027
		Child B		0,008			Child B		0,000
		Child C		0,000			Child C		0,000

Tablo 4.9 (Devam). Genel laboratuvar verileri gruplar arası ve gruplar kontrol arası karşılaştırılması.

Total Billirubin	Child A	Child B	0,096	Transferrin	Child A	Child B	0,040
		Child C	0,001			Child C	0,000
		Kontrol	0,848			Kontrol	0,848
	Child B	Child A	0,096		Child B	Child A	0,040
		Child C	0,109			Child C	0,002
		Kontrol	0,064			Kontrol	0,025
	Child C	Child A	0,001		Child C	Child A	0,000
		Child B	0,109			Child B	0,002
		Kontrol	0,001			Kontrol	0,000
	Kontrol	Child A	0,848		Kontrol	Child A	0,848
		Child B	0,064			Child B	0,025
		Child C	0,001			Child C	0,000
Albumin	Child A	Child B	0,000	RBP	Child A	Child B	0,000
		Child C	0,000			Child C	0,000
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,002
	Child B	Child A	0,000		Child B	Child A	0,000
		Child C	0,000			Child C	0,486
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,000
	Child C	Child A	0,000		Child C	Child A	0,000
		Child B	0,000			Child B	0,486
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,000
	Kontrol	Child A	0,000		Kontrol	Child A	0,002
		Child B	0,000			Child B	0,000
		Child C	0,000			Child C	0,000
Prealbumin	Child A	Child B	0,000	Lenfosit	Child A	Child B	0,121
		Child C	0,000			Child C	0,171
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,000
	Child B	Child A	0,000		Child B	Child A	0,121
		Child C	0,020			Child C	0,853
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,000
	Child C	Child A	0,000		Child C	Child A	0,171
		Child B	0,020			Child B	0,853
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,000
	Kontrol	Child A	0,000		Kontrol	Child A	0,000
		Child B	0,000			Child B	0,000
		Child C	0,000			Child C	0,000

Hastalar Child evresine göre üç gruba ayrılıp nütrisyonel laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, albümin ($p<0,001$), prealbümin ($p<0,001$), transferrin ($p<0,001$), RBP ($p<0,001$), lenfosit sayısında ($p<0,001$) hasta gruplarında anlamlı düşüklük saptandı (Tablo 4.8). Saptanan anlamlı farklılıklar gruplar arası Post hoc analizi ile değerlendirildiğinde Child evresi arttıkça serum albümin, prealbümin ve transferrin düzeylerinin anlamlı olarak azaldıkları gözlemlendi. Transferrin düzeyinde Child A ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yokken Child B ve C gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük oldukları bulundu. RBP düzeyinde Child B ile C grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, diğer siroz alt grupları arası karşılaştırmada evre arttıkça RBP düzeyinin düştüğü saptandı. Lenfosit sayısı değerlendirilmesinde ise siroz alt grupları arası anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Nütrisyonel klinik bulguları değerlendirildiğinde sadece TBW ($p<0,05$) yüzdesinde hasta grubunda anlamlı yükseklik mevcuttu (Tablo 4.10). Post hoc analizi ile değerlendirildiğinde TBW yüzdesinde sadece Child A ile C grupları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Hastalık alt gruplarının nütrisyonel verileri ($\bar{X} \pm SD$).

	Child A	Child B	Child C	Kontrol (n:22)	p değeri
Kişi sayısı	22	22	22	22	
Ağırlık (kg)	76,41±19,89	74,75±12,84	71,74±20,49	75,55±12,88	AD*
VKİ (kg/m²)	27,57±5,60	26,01±4,26	25,37±6,32	27,27±4,35	AD*
Yağ oranı (%)	28,30±10,98	24,18±7,19	22,14±11,15	26,32±9,34	AD*
Kas oranı (%)	68,40±11,13	71,83±7,12	73,80±11,19	69,56±9,01	AD*
Visseral yağ (%)	9,86±4,09	9,09±3,49	7,95±6,13	7,36±4,08	AD*
TBW (%)	49,37±7,13	52,98±4,52	55,93±9,41	52,10±6,60	<0,05
LBW (kg)	52,74±11,06	54,55±8,84	52,73±10,83	52,77±8,57	AD*
BSA (m²)	1,83±0,26	1,85±0,18	1,81±0,25	1,84±0,17	AD*

* AD: Anlamlı değil

Tablo 4.11. TBW oranının hasta alt grubu ve kontrollerde karşılaştırmalı analizi.

Post-Hoc, LSD Testi			p değeri
TBW	Child A	Child B	0,092
		Child C	0,004
		Kontrol	0,202
	Child B	Child A	0,092
		Child C	0,212
		Kontrol	0,676
	Child C	Child A	0,004
		Child B	0,212
		Kontrol	0,097
	Kontrol	Child A	0,202
		Child B	0,676
		Child C	0,097

Child evrelemesine göre üç gruba ayrılan hastalar ile kontrol grubu arasında renal fonksiyon parametreleri analizinde sistatin C ($p<0,001$), BTP (0,05), idrar beta 2 mikroglobülin ($p<0,05$), kreatinin klirensi ($p<0,05$) ve Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ($p<0,001$) değerlerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Kreatinin ve/veya sistatin C temel alınarak hesaplanan GFH değerlerinden CKD-EPI Cys-Cr ve CKD-EPI Cys formüllerinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 4.12). Bu anlamlı farklılıkların hasta grupları arası ve hasta grupları ile kontrol grubu arası dağılımı Post hoc analizi ile değerlendirildi (Tablo 4.13). Sistatin C düzeyinin değerlendirilmesinde, sadece Child A ile B grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken diğer siroz alt grupları arasında evre arttıkça anlamlı olarak arttığı saptandı. BTP düzeyi ise Child B ve C gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$), siroz alt grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Kreatinin klirensi için sadece Child B grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüklük mevcuttu ($p<0,05$). Altın standart yöntem olarak kabul ettiğimiz Tc-99m DTPA ile GFH ölçümünde, Child grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hasta grupları ile kontrol grubu kıyaslamasında ise hasta gruplarında ayrı ayrı anlamlı olarak düşüklük saptandı. GFH ölçüm formüllerinin değerlendirilmesinde CKD EPI Cys-Cr formülü Tc-99m DTPA ile benzer şekilde Child grupları arası anlamlı farklılık yokken, hasta grupları ile kontrol grubu kıyaslamasında hasta gruplarında ayrı ayrı anlamlı olarak düşüklük bulundu. Bir diğer formül CKD EPI Cys de sadece Child A ile Child B grubu

arasında anlamlı farklılık bulunmazken, diğer siroz alt grupları arasında evre arttıkça anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Tablo 4.12. Hasta alt gruplarının böbrek fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması ($\bar{X} \pm SD$).

	Child A	Child B	Child C	Kontrol	P değeri
Kişi sayısı	22	22	22	22	
BUN (mg/dl)	14,49±5,39	15,68±6,58	15,52±8,54	12,89±3,64	AD*
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,17	0,72±0,17	0,81±0,46	0,73±0,17	AD*
Sistatin C (mg/L)	0,89±0,23	0,95±0,26	1,20±0,59	0,63±0,09	<0,001
BTP (ng/ml)	347,59±190,29	410,09±251,32	455,75±268,33	266,68±169,91	<0,05
NAG (U/L)	21,36±18,08	26,24±27,12	37,84±35,50	23,31±19,65	AD*
Proteinüri (mg/gün)	62,68±70,08	62,55±43,40	134,05±180,94	87,36±174,71	AD*
Beta 2 (mg/L)	0,27±0,11	0,22±0	0,22±0,01	0,22±0	<0,05
Kr. Klirensi (mg/dl)	67,94±36,07	63,16±43,06	95,17±78,11	103,75±45,40	<0,05
Tc-99m DTPA (ml/dk/1,73 m²)	69,46±16,96	70,82±24,20	68,50±20,15	97,56±16,42	<0,001
Cockcroft (ml/dk/1,73 m²)	121,25±76,12	116,88±38,54	119,62±65,71	129,96±33,77	AD*
MDRD6 (ml/dk/1,73 m²)	103,92±43,00	96,24±22,33	100,14±46,65	113,15±22,79	AD*
MDRD4 (ml/dk/1,73 m²)	108,01±43,35	112,92±31,73	119,73±55,55	111,82±22,80	AD*
MDRDT (ml/dk/1,73 m²)	81,57±32,74	85,28±23,96	86,85±41,57	84,45±17,22	AD*
Jelliffe 71 (ml/dk/1,73 m²)	140,44±51,56	145,27±42,38	142,97±59,51	143,49±39,69	AD*
Jelliffe 73 (ml/dk/1,73 m²)	101,13±53,68	101,47±29,29	106,83±56,27	111,34±23,21	AD*
Mawer (ml/dk/1,73 m²)	87,60±49,36	89,82±29,12	92,52±48,65	94,51±19,15	AD*
Hull (ml/dk/1,73 m²)	128,88±80,85	124,48±41,34	127,12±70,17	137,82±36,23	AD*
Reciprocal (ml/dk/1,73 m²)	140,85±37,44	146,37±38,61	148,95±58,35	145,32±36,31	AD*
Gates (ml/dk/1,73 m²)	112,70±50,56	114,55±51,81	123,00±86,04	128,79±55,60	AD*
Bjornsson (ml/dk/1,73 m²)	126,99±78,18	122,91±39,30	121,16±65,85	136,01±35,92	AD*
CKD-EPI Cr (ml/dk/1,73 m²)	95,26±22,71	98,95±14,78	96,64±32,09	105,23±12,74	AD*
CKD-EPI Cys-Cr (ml/dk/1,73 m²)	92,97±23,90	91,84±21,98	83,12±30,40	116,49±11,80	<0,001
CKD-EPI Cys (ml/dk/1,73 m²)	90,74±25,02	86,26±27,22	73,42±30,61	121,34±10,30	<0,001

* AD: Anlamlı değil

Tablo 4.13. Hasta grupları arası ve hasta grupları ile kontrol grubu arası böbrek fonksiyon parametreleri analizi.

Post Hoc, LSD testi			p değeri	Post Hoc, LSD testi			p değeri
Sistatin C	Child A	Child B	0,583	Tc-99m DTPA	Child A	Child B	0,819
		Child C	0,001			Child C	0,642
		Kontrol	0,016			Kontrol	0,000
	Child B	Child A	0,583		Child B	Child A	0,819
		Child C	0,005			Child C	0,488
		Kontrol	0,003			Kontrol	0,000
	Child C	Child A	0,001		Child C	Child A	0,642
		Child B	0,005			Child B	0,488
		Kontrol	0,000			Kontrol	0,000
	Kontrol	Child A	0,016		Kontrol	Child A	0,000
		Child B	0,003			Child B	0,000
		Child C	0,000			Child C	0,000
BTP	Child A	Child B	0,354	CKD-EPI Cys-Cr	Child A	Child B	0,871
		Child C	0,075			Child C	0,070
		Kontrol	0,231			Kontrol	0,001
	Child B	Child A	0,354		Child B	Child A	0,871
		Child C	0,287			Child C	0,098
		Kontrol	0,035			Kontrol	0,001
	Child C	Child A	0,075		Child C	Child A	0,070
		Child B	0,387			Child B	0,098
		Kontrol	0,003			Kontrol	0,000
	Kontrol	Child A	0,231		Kontrol	Child A	0,001
		Child B	0,035			Child B	0,001
		Child C	0,003			Child C	0,000
Kreatinin klirensi	Child A	Child B	0,762	CKD-EPI Cys	Child A	Child B	0,549
		Child C	0,114			Child C	0,008
		Kontrol	0,026			Kontrol	0,000
	Child B	Child A	0,762		Child B	Child A	0,549
		Child C	0,061			Child C	0,038
		Kontrol	0,012			Kontrol	0,000
	Child C	Child A	0,114		Child C	Child A	0,008
		Child B	0,061			Child B	0,038
		Kontrol	0,519			Kontrol	0,000
	Kontrol	Child A	0,026		Kontrol	Child A	0,000
		Child B	0,012			Child B	0,000
		Child C	0,519			Child C	0,000

Çalışma hastalarında renal parametrelerle referans yöntem olan Tc-99m DTPA'nın korelasyonu değerlendirildi (Tablo 4.16 ve 4.17). Sistatin C en fazla korelasyon gösteren laboratuvar parametresi olmuştur ($r:0,694$, $p<0,001$). DTPA ile çeşitli formüllerle hesaplanan GFH değerleri karşılaştırılmasında, en yüksek korelasyon sistatin C içeren formüller olan CKD EPI Cys-Cr ($r: 0,866$, $p<0,001$) ve CKD EPI Cys ($r:0,838$, $p<0,001$) de olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.14. GFH formüllerinin Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ile korelasyonu.

Parametre	r/p
Cockcroft	0,531/ 0,000
MDRD4	0,542 / 0,000
MDRD6	0,619 / 0,000
Jelliffe 71	0,494/ 0,000
Jelliffe 73	0,575 / 0,000
Mawer	0,542 / 0,000
Reciprocal	0,489 / 0,000
Gates	0,406 / 0,000
Bjornson	0,531 / 0,000
CKD EPI Cr	0,679 / 0,000
CKD EPI Cys-Cr	0,866 / 0,000
CKD EPI Cys	0,838 / 0,000

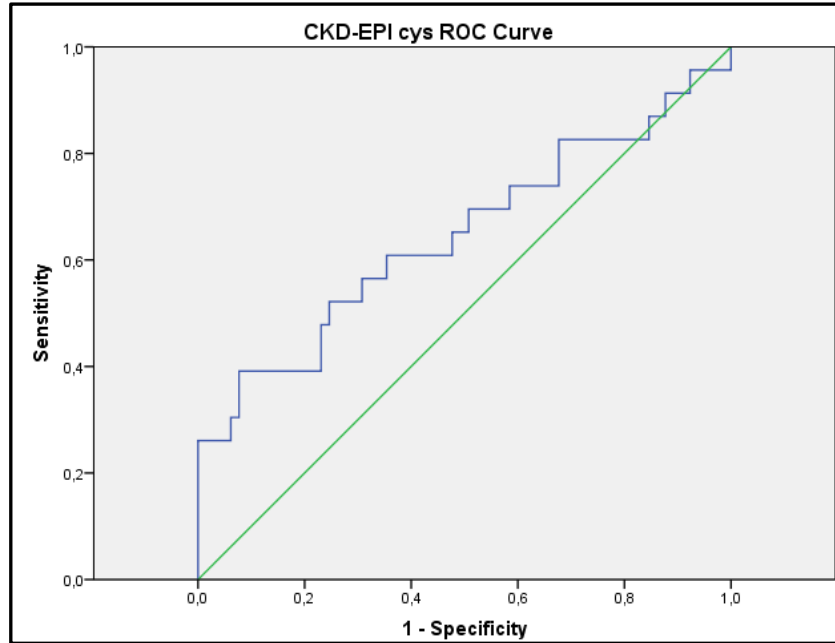
Tablo 4.15. Renal parametrelerin Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ile korelasyonu.

Parametre	r/p
BUN	-0,356 / 0,001
Kreatinin	-0,468 / 0,000
Beta-2	-0,131 / 0,228
Sistatin C	0,694 / 0,000
BTP	0,390 / 0,000
Kreatinin klirensi	0,485 / 0,000
NAG	0,222 / 0,038

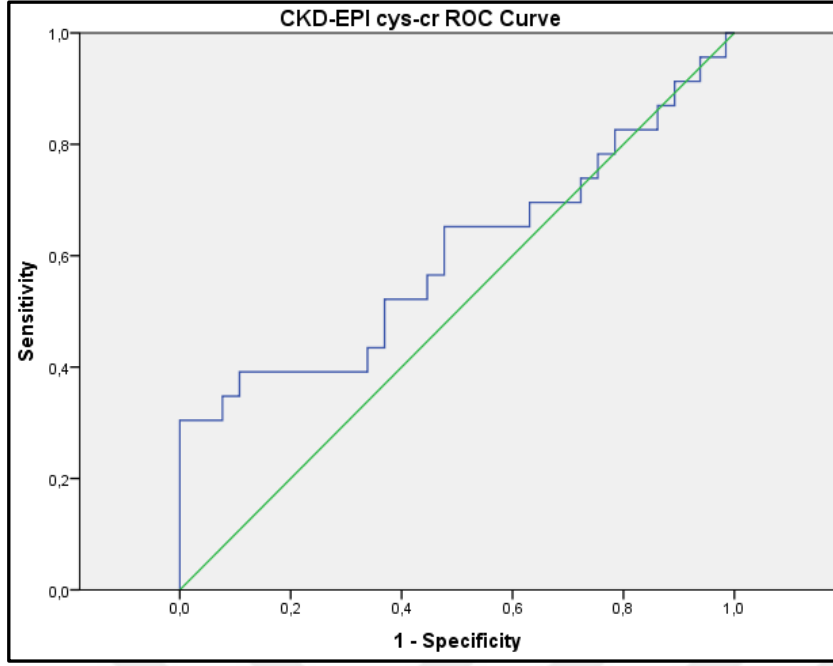
GFH saptanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilen Tc-99m DTPA temel alınarak çeşitli formüllerle hesaplanan GFH değerlerinin ROC analizi yapıldı (Tablo 4.15). CKD EPI formüllerinin diğer formüllere göre daha duyarlı olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, siroz hastalarında GFH saptanmasında Tc-99m DTPA'ya göre en doğru sonucu CKD EPI Cys formülünün verdiği saptandı (Şekil 4.1). İkinci sırada da CKD EPI Cys-Cr formülü vardı (Şekil 4.2).

Tablo 4.16. GFH ölçüm yöntemlerinin ROC analizi.

	AUC $\pm$ SD	p değeri
Cockcroft	0,395 $\pm$ 0,065	0,135
MDRD6	0,439 $\pm$ 0,069	0,693
MDRD4	0,472 $\pm$ 0,066	0,385
Jelliffe 71	0,479 $\pm$ 0,071	0,765
Jelliffe 73	0,412 $\pm$ 0,067	0,212
Mawer	0,447 $\pm$ 0,069	0,456
Hull	0,405 $\pm$ 0,066	0,176
Reciprocal	0,406 $\pm$ 0,067	0,181
Gates	0,355 $\pm$ 0,062	0,040
Bjornson	0,399 $\pm$ 0,066	0,269
CKD-EPI Cr	0,580 $\pm$ 0,076	0,256
CKD-EPI Cys-Cr	0,599 $\pm$ 0,078	0,161
CKD-EPI Cys	0,645 $\pm$ 0,075	0,039



Şekil 4.1. CKD-EPI Cys ROC eğrisi.



Şekil 4.2. CKD-EPI Cys-Cr ROC eğrisi.

İstatistiksel analizin diğer aşamasında ise tüm çalışma grubunda nütrisyonel veriler ile böbrek fonksiyon parametrelerinin korelasyonları değerlendirildi (Tablo 4.14). Sistatin C ve BTP ile nütrisyonun laboratuvar kriterleri olan albümin, prealbümin, transferrin, RBP, lenfosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı. GFH ölçüm yöntemlerinden Tc-99m DTPA, CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cys ile nütrisyon laboratuvar verileri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

Biyoelektriksel impedans analizi yöntemiyle bakılan visseral yağ oranı ile renal fonksiyon parametrelerinden kreatinin, sistatin C ve BTP arasında pozitif korelasyon saptanırken, GFH ölçüm yöntemlerinden Tc-99m DTPA, MDRD6, MDRD4, Reciprocal, Gates, CKD EPI Cr, CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cys arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Hesaplama yöntemi ile bulunan LBW ile kreatinin, Cockcroft, Jelliffe 73, Mawer, Hull, Reciprocal, Gates ve Bjornson formülleri arasında korelasyon saptandı.

MDRD4 ve CKD EPI Cr formülleri ile yağ oranı ve visseral yağ oranı arasında negatif korelasyon saptanırken, kas oranı ve TBW ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.17. Çalışma grubunda nütrisyonel ve böbrek fonksiyon parametrelerinin korelasyon katsayısı ve p değerine göre korelasyonu (r/p).

	Vki	Yağ oranı	Kas oranı	Visseral yağ oranı	TBW	LBW	Albümün	Prealbümün	Transferin	RBP	Lenfosit
BUN	-0,076/ 0,483	-0,068/ 0,256	0,058/ 0,590	0,187/ 0,082	0,068/ 0,528	-0,015/ 0,886	-0,210/ 0,049	-0,082/ 0,449	-0,312/ 0,003	-0,092/ 0,394	-0,260/ 0,014
Kreatinin	0,103/ 0,337	0,118/ 0,273	-0,118/ 0,234	0,439/ 0,000	-0,089/ 0,408	0,219/ 0,040	-0,095/ 0,379	-0,141/ 0,191	-0,199/ 0,063	-0,085/ 0,430	-0,161/ 0,133
Sistatin C	0,088/ 0,414	0,089/ 0,408	-0,094/ 0,386	0,364/ 0,000	-0,038/ 0,725	-0,009/ 0,935	-0,522/ 0,000	-0,451/ 0,000	-0,448/ 0,000	-0,324/ 0,002	-0,406/ 0,000
BTP (ng/ml)	0,165/ 0,125	0,038/ 0,722	-0,017/ 0,874	0,441/ 0,000	-0,039/ 0,718	0,166/ 0,122	-0,396/ 0,000	-0,361/ 0,001	-0,431/ 0,000	-0,332/ 0,002	-0,278/ 0,009
NAG (U/L)	-0,170/ 0,113	-0,090/ 0,403	0,062/ 0,564	-0,093/ 0,391	0,102/ 0,346	-0,066/ 0,542	-0,161/ 0,133	-0,110/ 0,310	-0,158/ 0,140	-0,157/ 0,145	-0,035/ 0,748
Proteinüri	0,065/ 0,548	0,057/ 0,602	-0,063/ 0,560	-0,119/ 0,272	-0,026/ 0,812	0,040/ 0,713	-0,105/ 0,335	-0,112/ 0,301	-0,125/ 0,250	-0,081/ 0,455	-0,064/ 0,553
Beta-2	0,060/ 0,586	0,047/ 0,667	0,063/ 0,564	0,136/ 0,213	-0,063/ 0,563	0,072/ 0,509	0,059/ 0,592	0,048/ 0,658	0,091/ 0,405	0,051/ 0,638	-0,042/ 0,703
Kr. Klirensi	0,119/ 0,270	-0,090/ 0,405	0,066/ 0,546	-0,136/ 0,208	0,142/ 0,190	0,267/ 0,013	0,070/ 0,522	0,108/ 0,321	-0,009/ 0,932	0,072/ 0,510	0,132/ 0,223
Tc-99m DTPA	0,027/ 0,806	-0,072/ 0,505	0,072/ 0,502	-0,248/ 0,020	0,068/ 0,530	0,056/ 0,605	0,405/ 0,000	0,411/ 0,000	0,321/ 0,002	0,358/ 0,001	0,461/ 0,000
Cockcroft	0,413/ 0,000	0,100/ 0,353	-0,084/ 0,438	0,015/ 0,892	-0,059/ 0,585	0,447/ 0,000	0,047/ 0,661	0,130/ 0,229	0,100/ 0,352	0,216/ 0,043	0,101/ 0,349
MDRD6	-0,007/ 0,946	-0,151/ 0,161	0,158/ 0,141	-0,282/ 0,008	0,154/ 0,152	0,123/ 0,255	0,155/ 0,149	0,228/ 0,033	0,092/ 0,395	0,236/ 0,027	0,254/ 0,017
MDRD4	-0,062/ 0,566	-0,220/ 0,039	0,226/ 0,035	-0,276/ 0,009	0,225/ 0,035	0,117/ 0,279	-0,094/ 0,383	0,071/ 0,511	-0,057/ 0,597	0,047/ 0,664	0,091/ 0,397
Jelliffe71	0,219/ 0,040	0,074/ 0,495	-0,067/ 0,533	0,155/ 0,150	-0,054/ 0,617	0,081/ 0,454	-0,050/ 0,644	0,097/ 0,366	0,076/ 0,484	0,123/ 0,256	0,049/ 0,653
Jelliffe73	0,163/ 0,119	-0,025/ 0,817	0,036/ 0,742	-0,204/ 0,057	-0,043/ 0,690	0,264/ 0,013	0,025/ 0,814	0,139/ 0,196	0,067/ 0,533	0,181/ 0,092	0,145/ 0,179
Mawer	0,165/ 0,124	-0,119/ 0,270	0,136/ 0,205	0,116/ 0,280	0,134/ 0,212	0,464/ 0,000	-0,001/ 0,992	0,113/ 0,294	0,010/ 0,930	0,121/ 0,262	0,129/ 0,231
Hull	0,412/ 0,000	0,100/ 0,354	-0,084/ 0,439	0,013/ 0,903	-0,059/ 0,585	0,440/ 0,000	0,044/ 0,684	0,128/ 0,234	0,100/ 0,355	0,214/ 0,046	0,098/ 0,362
Reciprocal	-0,034/ 0,756	-0,045/ 0,679	0,041/ 0,703	-0,345/ 0,001	0,045/ 0,678	0,209/ 0,050	-0,073/ 0,497	0,085/ 0,430	0,054/ 0,616	0,067/ 0,537	0,076/ 0,481
Gates	-0,028/ 0,797	0,125/ 0,248	-0,137/ 0,205	-0,415/ 0,000	-0,118/ 0,235	0,427/ 0,000	0,009/ 0,934	0,125/ 0,247	0,156/ 0,148	0,151/ 0,160	0,114/ 0,289
Bjornson	0,422/ 0,000	0,122/ 0,256	0,107/ 0,322	0,015/ 0,892	-0,079/ 0,466	0,416/ 0,000	0,042/ 0,695	0,128/ 0,235	0,107/ 0,322	0,221/ 0,039	0,095/ 0,378
CKD Cr	-0,062/ 0,566	-0,233/ 0,029	0,241/ 0,024	-0,377/ 0,000	0,230/ 0,031	0,150/ 0,164	0,120/ 0,264	0,197/ 0,065	0,101/ 0,351	0,159/ 0,138	0,276/ 0,016
CKD Cys-Cr	-0,048/ 0,656	-0,121/ 0,263	0,125/ 0,245	-0,373/ 0,000	0,105/ 0,329	0,091/ 0,399	0,434/ 0,000	0,434/ 0,000	0,329/ 0,002	0,353/ 0,001	0,425/ 0,000
CKD Cys	-0,057/ 0,597	-0,103/ 0,338	0,108/ 0,315	-0,311/ 0,003	0,082/ 0,446	0,139/ 0,195	0,556/ 0,000	0,502/ 0,000	0,398/ 0,000	0,393/ 0,000	0,469/ 0,000

5. TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı, tüm dünyada özellikle de gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Medikal tedaviler hastalığın kesin tedavisini sağlayamamakta, sadece semptomların azalmasına, progresyonunun yavaşlatılmasına ve/veya komplikasyonların önlenmesine yardımcı olmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında, özellikle de hastalığın ilerleyen dönemlerinde morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni, siroz zemininde gelişen çeşitli lokal ve/veya sistemik komplikasyonlardır. Transplantasyon sırasında bekleyen hastalarda, hastalığın evresi ilerledikçe artan sıklıkta gelişen komplikasyonlar, hastaların ciddi bir kısmında hem yaşam kalitesini hem de yaşam süresini azaltmaktadır. Hastalığın gidişatı ile birlikte giderek ağırlaşan malnütrisyon, bu hasta grubunda çoğunlukla klinisyenin gözünden kaçan, transplantasyonun gerek öncesi, gerekse sonrasında mortaliteyi belirgin düzeyde etkileyen önemli bir komplikasyondur (6,85,86).

Kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde viral hepatit virüsleri ve alkol en sık nedenler olarak gözlenmektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde alkol en sık neden olarak karşımıza çıkarken, Türkiye'nin de içerisinde olduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık nedenin kronik viral hepatitler olduğu saptanmıştır (3). Çalışmamızda da en sık neden olarak viral hepatitlerin (31 hasta, %46,9) olduğu gözlemlendi. Ayrıntılı etyolojik incelemede HBV'ye bağlı 20 hasta (%30,3), HCV'ye bağlı 9 hasta (%13,6), alkole bağlı 14 hasta (%21,2), diğer nedenlere bağlı 11 hasta (%16,6) ve herhangi bir neden bulunamayan (kriptojenik) 12 hasta (%18,2) saptandı.

Teiusau ve arkadaşlarının (158) Romanya'da 176 karaciğer siroz hastası ile yaptığı çalışmada; 98 hastada (%56) alkol, 14 hastada (%8) HBV, 43 hastada (%24) HCV, 10 hastada (%7) HBV+HDV etyolojide suçlanmıştır. Uguen ve arkadaşlarının (159) 682 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada siroz hastalarının etyolojik incelemesinde; 415 hastada (%60,9) alkol, 108 hastada (%15,8) HCV, 27 hastada HBV (%4), 131 hastada (%19,3) diğer nedenler olduğu saptanmıştır. Topdağı ve arkadaşlarının (160) ülkemizde yaptığı 100 hastalık çalışmasında; çalışmamıza benzer şekilde etyolojide en fazla HBV (47 hasta, %47) bulunmuştur. 11 hastada (%11) HCV,

5 hastada (%5) HBV + HDV, 2 hastada (%2) alkol ve 26 hastada (%26) kriptojenik etyolojik sebep olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda bakılan genel laboratuvar verilerinden hemogloblin değerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Hasta alt gruplarının değerlendirilmesinde hemogloblin değerinde Child B ile C grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken diğer siroz alt grupları arasında evre ilerledikçe hemogloblin değerinin anlamlı olarak düştüğü saptandı. Kronik karaciğer hastalarında aneminin bulunması beklediğimiz bir laboratuvar bulgusudur. Benzer şekilde total billirubin, direkt billirubin ve PT de beklenildiği gibi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik, albümin değerinde ise anlamlı düşüklük gözlemlendi.

Malnütrisyon, sirozlu hastalarda yaygın olup, %65-90 oranında görülmektedir (84). Kronik karaciğer hastalarında hipoproteinemi, sıvı retansiyonu, asit gelişimi gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle tam bir nütrisyonel değerlendirme zor olmaktadır. Bu hasta grubunda nütrisyonel durumu değerlendirmek için spesifik ve altın standart bir yöntem henüz yoktur. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda sonuçlar çelişkilidir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu nütrisyonel parametreler açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda nütrisyonel laboratuvar verileri olan albümin, prealbümin, transferrin, RBP ve lenfosit sayısı değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Nütrisyonel klinik verilerde (BMI, yağ oranı, kas oranı, visseral yağ oranı, TBW, LBW) ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Child sınıflamasına göre gruplara ayırdığımızda ise Child A,B ve C grupları arasında albümin, prealbümin, transferrin, RBP, lenfosit sayısı ve TBW oranında anlamlı farklılık varken, VKİ ve diğer biyoimpedans analizi parametrelerinde farklılık görülmedi. TBW değerinin ise Child A grubunda, diğer iki grup kıyaslandığında daha düşük olduğu saptandı.

Alberino ve arkadaşları (161) 212 sirozlu hastayı malnütrisyon açısından değerlendirdiklerinde, serum albüminin ve orta kol kas çevresine göre hesaplanan kas kitlesinin Child A, B ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır. VKİ ve triceps deri kalınlığına göre bakılan vücut yağ kitlesinde ise bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arası değişkenlik izlenmediğini belirtmişlerdir.

Figueiredo ve arkadaşları (162) 79 karaciğer sirozlu hasta ve 17 kontrol ile yaptıkları çalışmada, albümin ve lenfosit değerlerinin kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük olduğunu saptamışlardır. Child A, B ve C grupları arasında da bu iki parametrenin siroz evresi ilerledikçe giderek düştüğünü bulmuşlardır. BMI değerleri açısından hasta kontrol grubu ve Child grupları arasında farklılık izlenmemiştir. Subjektif Global Değerlendirme (SGA), geleneksel yöntem (yağsız vücut kütlesi /yağ kütlesi) ve total vücut analizine göre (vücut hücre ağırlığı, hücre dışı su, vücut yağ ağırlığı ve kemik kitlesi) malnütrisyon açısından hastaları değerlendirdiklerinde, hasta grubunda vücut hücre ağırlığı ve total yağ kitlesi kontrol grubuna göre belirgin düşük izlenirken, hücre dışı sıvının ise daha fazla olduğu bulundu. Child sınıflaması göre kıyaslandığında SGA ile 25 hastada (%31,6) malnütrisyon saptanırken, geleneksel modele göre 24 hasta (%30,4), total vücut analizi ile 48 hastada (%60,1) malnütrisyon saptanmıştır. Total vücut analizinin kullanılmasıyla Child A ve B grubunda malnütrisyon prevalansı %60 oranında artarken, Child C grubunda ise %20 oranında artmıştır. SGA ve geleneksel yöntemin sirozlu hastalarda malnütrisyonu olan vakaları atlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Schober ve arkadaşları bizim çalışmamızın aksine, sirozlu hastalar ile kontrol grubu arasında TBW, ekstraselüler ve intraselüler sıvı volümlerini kıyasladıklarında sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı artmış olduğunu bulmuşlardır (161). Figueiredo ve arkadaşları karaciğer sirozunun vücut bileşenlerine etkisini saptamak için yaptıkları çalışmada hastalarda vücut yağında, Child B ve C’de belirgin, Child A grubunda ise hafif düzeyde bir azalma olduğunu belirlemişlerdir (163).

Chang ve arkadaşlarının (164) 50 sirozlu hastanın nütrisyonel durumunu değerlendirmek için yaptıkları çalışmada Child evresi ilerledikçe RBP düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Child grupları içinde de özellikle albümin < 3,5 g/dL, prealbümin < 15 mg/dL olanlarda RBP düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Kronik karaciğer hastalarında serum kreatinin, kreatinin klirensi veya kreatinine dayanan formüller ile GFH saptanmasının, böbrek fonksiyonlarının optimal olarak değerlendirilmesinde duyarlı yöntemler olmadığı düşünülmektedir. Kreatininin böbrek dışı faktörlerden (kas kitlesi, rabdomyoliz, fazla et yenmesi, ağır egzersiz vb.) etkilenmesi, tübüler sekresyona uğraması ve ölçüm yöntemindeki bazı analitik sorunlar nedeniyle böbrek fonksiyonlarını değerlendirmedeki duyarlılığı sınırlamaktadır. Kreatinin klirensi için hastaların eksik veya fazla idrar toplaması da bu testin

güvenilirliğini azaltmaktadır (112). Son yıllarda kreatinine alternatif olarak kullanılan ve GFH ölçümünde oldukça hassas olduğu belirtilen bir endojen belirteç olarak sistatin C kullanılmaya başlanmıştır. Sistatin C düzeyi yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmemektedir.

Çalışmamızda sirozlu hastaların sistatin C ortalaması ($1,03 \pm 0,43$) kontrol grubu sistatin C ortalamasına ($0,63 \pm 0,09$) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Sirozlu hastaların Child evrelemesine göre Child A, Child B ve Child C olarak üç gruba ayrılarak incelemesinde; evre arttıkça sistatin C düzeyinin yükseldiği gözlemlendi. Bu yükseklik, sadece Child A ile Child B grubu arasında anlamlı farklılık yaratmazken, diğer gruplar arası ve gruplarla kontrol grubu karşılaştırılmasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Woitas ve arkadaşları (166) ve Culafic ve arkadaşları (167), sistatin C'nin Child B ve C hastalarında Child A hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Child B ve C hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın da desteklediği gibi sistatin C değerleri karaciğer sirozunun ileri evrelerinde erken evrelere kıyasla anlamlı olarak artmaktadır.

Kreatinin değerinin incelenmesinde hasta grubunda $0,77 \pm 0,30$ bulunurken, kontrol grubunda $0,73 \pm 0,17$ olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Hasta alt gruplarının da incelenmesinde de anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Sistatin C, kreatinin ve kreatinin klirensinin DTPA ile korelasyonu incelendiğinde sistatin C ($r:0,694$)'nin kreatinin ($r:0,468$) ve kreatinin klirensine ($r:0,485$) göre daha yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Coll ve arkadaşları (168) yaptıkları çalışmada, sistatin C düzeyinin GFH'nı ölçmede serum kreatinine göre daha duyarlı (%93,4, %86,8) olduğunu bulmuşlardır. Çalışmada özellikle hafif böbrek hasarında, erken böbrek yetmezliğinin belirlenmesinde sistatin C'nin önemini vurgulamışlardır. Başka çalışmalarda da GFH azalması ile giden klinik durumlarda sistatin C düzeyinin kreatinine göre daha erken bulgu verdiği saptanmıştır (8,130,131).

Randers ve arkadaşları 36 sirozlu hastada yaptıkları çalışmada, plazma sistatin C düzeyinin sirozlu hastalarda sağlıklı popülasyonun ortalama değerlerine göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin Child A, B ve C grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Aynı çalışmada sistatin C düzeyinin renal fonksiyonlardaki bozulmayı erken evrede göstermede kreatinin ve kreatinin klirensinden daha üstün olduğu bulunmuştur (169).

Orlando ve arkadaşları (170), 36 dekompanse sirozu olan hasta ve 56 sağlıklı olgudan oluşturdukları kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada renal disfonksiyon ($GFR < 72$ mL/dk) öngörüsünde sistatin C performansını değerlendirmişler ve inülin klirensi ile ölçülen GFH düşüşünü, serum sistatin C'nin, kreatinin klirensi ve serum kreatinininden çok daha duyarlı ve erken saptadığını bildirmişlerdir (sırasıyla duyarlılıklar %88, %53 ve %23). Fakat, GFR değeri 72 mL/dk'dan yüksek olan vakalarda 12 saatlik idrar toplanması ile ölçülen kreatinin klirensi duyarlılığının (%81) sistatin C'nin duyarlılığına benzer olduğunu bulmuşlardır. Gerbes ve arkadaşları (171), yaptıkları çalışmada özellikle dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda sistatin C'nin, GFH'de olan azalmayı saptamada avantajlı olduğu bildirilmiştir.

Üstündağ ve arkadaşlarının azotemisi olmayan ve diüretik kullanmayan 25 sirozlu hastada yaptıkları çalışmada, serum sistatin C düzeyinin bu hasta grubunda normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sistatin C düzeyi ile Tc-99m DTPA yöntemiyle ölçülen GFH arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) düzeyde negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kreatinin ve kreatinin klirensi ile Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (172).

Başka bir çalışmada ise Demirtaş ve arkadaşları (173), 26 sirozlu hastada (21 Child C, 5 Child B) serum kreatinin, kreatinin klirensi ve sistatin C ölçümleri, Tc-99m DTPA ile GFH hesaplaması yapılmıştır. Tc-99m DTPA ile saptanan GFH'nın serum kreatinin ve kreatinin klirensi ile korele olmadığı, sistatin C ile güçlü bir şekilde korele olduğu bildirilmiştir ($r: -0.522$, $p: 0.006$).

Dong Jin Kim ve arkadaşları (174) kreatinin değerleri normal olan ($< 1,2$ mg/dl) 89 sirotik asitli hastalarla yaptıkları çalışmada; hastaların kreatinin ve sistatin C değerlerini incelemişlerdir. Aynı zamanda hastaların kreatinin klirensi değerleri hesaplanmış ve referans olarak bizim çalışmamızda kullandığımız gibi Tc-99m DTPA ile GFH ölçümü yapmışlardır. Bu çalışmada, 28 hastada hafif şekilde böbrek yetmezliği ($GFR < 60$ mL/dk) ve 2 hastada şiddetli böbrek yetmezliği saptanmıştır ($GFR < 30$ mL/dk). Tc-99m DTPA ile ölçülmüş GFH; kreatinin ve sistatin C değerleri, MDRD ve Crockcoft formülleri ile karşılaştırıldığında sadece sistatin C'de anlamlı korelasyonu bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak sirotik asitli hastalarda kreatinin değeri normal olsa bile böbrek yetmezliğinin nadir olmadığı ve renal yetmezliği tahmin etmede sistatin C nin bağımsız faktör olduğu tespit edilmiştir.

GFH belirlenmesinde son yıllarda bildirilen alternatif bir yöntem olan serum BTP düzeyi de çalışmamızda değerlendirilmiştir. Spanaus ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada; serum BTP konsantrasyonunun, GFH tayininde ve böbrek hasarını göstermede kreatinin ve sistatin C ile benzer düzeyde yarar sağladığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum BTP düzeyi hasta grubunda ($408,70 \pm 238,80$) kontrol grubuna ($266,68 \pm 169,91$) göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde yüksek bulunmuştur. Evrelere göre ayrıldığında Child A evresinden Child C'ye ilerledikçe serum değerinin arttığı ($347,59 \pm 190,29$, $410,09 \pm 251,32$, $455,75 \pm 268,33$) ama bu artışın gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Child B ve Child C evresinde kontrole göre kıyaslandığında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$). Serum BTP düzeyinin GFH ölçümü için referans ölçüm yöntemi olan Tc-99m DTPA ile korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r: 0,390$, $p < 0,001$) saptandı. Fakat bu korelasyon sistatin C-DTPA, kreatinin-DTPA ve kreatinin klirensi-DTPA'ya göre daha düşüktü.

Gerhardt ve arkadaşları (175), karaciğer nakli olan 52 hastada Tc-99m DTPA yöntemini referans kabul ederek BTP, kreatinin, sistatin C ve MDRD yöntemlerini karşılaştırmışlardır. GFH değeri $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ sınır değeri kabul edilerek ROC eğrileri çizilmiş ve birbirine yakın AUC değerleri elde edilmiştir (BTP: 0,806, kreatinin: 0,754, sistatin C: 0,760). Çeşitli formüllerle BTP kullanılarak hesaplanan GFH değerleri, MDRD ile karşılaştırılmış ancak anlamlı bir üstünlük saptanmamıştır.

Siroz hastalarında renal fonksiyon değerlendirilmesinde BTP bakılması ile ilgili literatürde yeterli çalışma yoktur. Mındıkoğlu ve arkadaşları (176) 10 siroz hastasının alındığı bir pilot çalışmada, sirozlu hastalarda hepatorenal sendrom açısından risk altındaki hastaları belirlemek için azalmış renal plazma akımı ve artmış renal rezistif indeksi değerlendirmişlerdir. Sistatin C ve beta-2 mikroglobulin kreatinine göre renal plazma akımını göstermede, BTP ve beta-2 mikroglobulin ise renal rezistif indeksi saptamada daha üstün olduğu bulunmuştur.

Fonksiyon gören böbrek kitlesini en iyi gösteren test GFH olup birim zamanda glomerüllerden filtre edilen plazma miktarını göstermektedir. GFH doğrudan ölçülemez, ölçüm için çeşitli endojen veya eksojen yöntemler ile geliştirilmiş bazı formüller kullanılmaktadır. GFH ölçümünde altın standart yöntem eksojen maddelerle (inülin, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, Tc-99m DTPA, iyohekzöl...) ölçüm yöntemidir fakat testin yapımındaki zorluklar ve pahalı olmalarından dolayı klinikte pek kullanılmamaktadırlar (9). Biz de

çalışmamızda altın standart yöntem olarak Tc-99m DTPA yöntemini kullandık. Böbrek fonksiyonlarını göstermede eksojen yöntemlerden inülinin sürekli infüzyon metodu ile Tc-99m DTPA'nın benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Rehling ve arkadaşları (177) inülini altın standart olarak kabul ettikleri bir çalışmada Tc-99m DTPA klirensinin inülin klirensi ile iyi derece korele olduğunu göstermişlerdir. Tc-99m DTPA-inülin klirensi oranını 0,97 olarak bildirmişler ve Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerinin inülin klirensine göre yalnızca ortalama 3,5 ml/dk daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda Tc-99m DTPA'yı referans ölçüm yöntemi olarak kabul ederek kreatinin klirensi, kreatinin ve sistatin C temelli formüllerle hesaplanan GFH değerlerini inceledik. Kreatinin klirensi ($p<0,05$), Tc-99m DTPA ($p<0,001$), CKD EPI Cys-Cr ($p<0,001$) ve CKD EPI Cys ($p<0,001$)'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi. Hastalar Child evrelemesine göre sınıflandırıldıklarından sonra ayrılan gruplar kendi aralarında ve kontrol gruplarıyla kıyaslandı. Tc-99m DTPA ile ölçülen ve CKD EPI Cys-Cr formülü ile hesaplanan GFH değerinde, gruplar arası anlamlı fark gözlenmezken, hasta grupları ile kontrol grubu kıyaslamasında hasta gruplarında ayrı ayrı anlamlı olarak düşüklük bulundu. Kreatinin klirensi için sadece Child B grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüklük mevcuttu. CKD EPI Cys'de sadece Child A ile Child B grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken, diğer siroz alt grupları arasında evre arttıkça anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Diğer tahmini GFH hesaplamalarında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmanın diğer aşamasında tahmini GFH formülleriyle Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH'nın korelasyonu yapıldı. Yapılan karşılaştırmada en yüksek CKD EPI Cys-Cr ($r: 0,866$, $p<0,001$) ve CKD EPI Cys ($r:0,838$, $p<0,001$) formüllerinde korelasyon gözlemlendi. TC-99m DTPA referans kabul edilerek çizilen ROC eğrilerinde CKD EPI Cys GFH'ı göstermek için en doğru formül olarak saptandı.

Grubb ve arkadaşları (178) yaşları 0,3 ile 96 arasında değişen 536 hastada sistatin C kullanılarak hesaplanan GFH ile yaygın olarak kullanılan MDRD ve Schwartz formülleriyle hesaplanan GFH'ları karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sistatin C ile hesaplanan GFH'nın diğer yöntemlerle eşit veya bizim çalışmamızda olduğu gibi daha iyi oranda sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

Mindikoglu ve arkadaşları (179) 72 sirozlu hastada, altın standart olarak radyoaktif madde ile işaretli olmayan iothalamate plazma klirensi ile hastaların GFH'larını hesaplayıp kreatinin klirensi, kreatinin bazlı formüller (4 ve 6 değişkenli MDRD, Cockcroft-Gault, CKD-EPI Cr), sistatin C bazlı formüller (Larsson, Hoek ve CKD-EPI Cys) ve kreatinin-sistatin C bazlı (Stevens, CKD-EPI Cys-Cr) GFH formülleri ile ilişkilerini incelemişlerdir. CKD-EPI Cys-Cr formülünün kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault ve sadece sistatin C ile hesaplanan GFH formüllerine göre daha doğru olduğu saptanmıştır. CKD-EPI Cys-Cr formülü, altın standart ölçüme göre %23,6 hastada %30'dan fazla farklılık gösterse de, kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault, 4 değişkenli MDRD ve CKD-EPI Cr formülüne göre daha doğru olduğu bulunmuştur.

De Souza ve arkadaşlarının 202 sirozlu hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları asit derecelerine göre (asit yok / hafif-ılımlı asit / refrakter asit), MELD skorlarına göre (>15 ve ≤ 15) ve GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilen inülin klirensine göre hesaplanan GFH düzeylerine göre ($GFR \geq 90$ ml/dk/1.73 m² evre 1, $60 \leq GFR < 90$ ml/dk/1.73 m² evre 2, $30 \leq GFR < 60$ ml/dk/1.73 m² evre 3, $GFR < 30$ ml/dk/1.73 m² evre 4) sınıflandırmışlardır. Asit şiddetine göre ayrılan 3 grup arasında böbrek fonksiyon değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Refrakter asidi olan 36 hastada diğer iki gruba oranla GFH değerleri daha düşük izlenmiştir. MELD skorlarına göre yapılan ayırmda ise GFR değerleri arası farklılık bulunmamıştır. GFH tahmin formüllerini (CKD-EPI Cr, CKD-EPI Cys, CKD EPI Cys-Cr, MDRD4, MDRD6 ve Hoek formülleri) karşılaştırdıklarında sistatin C bazlı olanların plazma kreatininini esas alanlara göre daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Özellikle CKD EPI Cys'nin ciddi renal yetmezlikte ve asit şiddeti ne olursa olsun GFH'nı değerlendirmede daha iyi sonuç verdiğini saptamışlardır (180).

Adachi ve arkadaşlarının (181) sistatin C'nin kas kitlesi ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsız olduğu düşüncesiyle yaptıkları bir çalışmada; ilk olarak renal fonksiyon bozukluğu bulunmayan ve Child C evresinde olmayan 14 siroz hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalarda serum kreatinin ve sistatin C temelli GFH tahmini formülleri kullanılarak GFH hesaplanmış, altın standart yöntem olarak inülin ile GFH ölçülmüş ve tahmini GFH değerleri ile karşılaştırılmıştır. Sistatin C bazlı formüllerin, kreatinin bazlı formüllere kıyasla GFH'nı göstermede daha doğru sonuç verdiğini saptamışlardır. Sonrasında 49 hasta alınarak yapılan başka bir çalışmada hastalar

prospektif olarak izlenmişler ve sistatin C bazlı GFH formülü; albümin, Child Pugh evresi ve HCC ile birlikte sağ kalımla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Pöge ve arkadaşlarının (182) yaptığı başka bir çalışmada 44 sirotik hastada serum sistatin C ve kreatinin performansını inülin klirensiyle karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, sistatin C bazlı Hoek ve Larsson formülleriyle hesaplanan GFH değerlerini kreatinin bazlı formüllere göre daha anlamlı bulmuşlardır.

Francoz ve arkadaşlarının (183) 157 pretransplant dönemdeki karaciğer hastasıyla yaptıkları çalışmada, kreatinin bazlı formüllerle hesaplanan GFH değeri ile iohexol ile ölçülen GFH kıyaslanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da gözlendiği gibi kreatinin bazlı formüllerle (MDRD, Cockcroft) hesaplanan GFH'nın gerçeğin üzerinde olduğu saptanmıştır. Culafic ve arkadaşları (167) da 63 sirozlu hastada yaptıkları bir çalışmada benzer şekilde sistatin C'ye dayalı GFH formüllerinin kreatinine dayalı formüllere kıyasla daha değerli olduğu sonucuna varmışlardır.

Zahran ve arkadaşlarının (184) renal transplantasyon yapılan 103 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 14 kreatinin bazlı formülü (Cockcroft, Bjornson, Davis, Edwards, Gates, Hull, Jelliffe, Mawer, MDRD 4, MDR 2, Walser) ve 9 sistatin C bazlı formülü, (Le Bricon, Hoek, Filler, Larsson, Grubb, Rule) altın standart yöntem olarak inülin klirensi ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada sistatin C ve kreatinin seviyeleri kendi aralarında korele bulunurken, ayrı ayrı inülin klirensi ile korelasyonları benzer saptanmıştır (sırasıyla $r:-0,57$, $r:-0,53$). GFH için hesaplanan formüllerden Gates formülü inülin klirensi ile kıyaslandığında en doğru bilgiyi verirken ikinci sırada MDRD 4 formülü en iyi bilgiyi vermiştir. Sistatin C bazlı formüllerden Hoek formülü en üstün olarak saptanmıştır Fakat çalışmada CKD-EPI formülleri esas alınmadığı için çalışmamıza uygunluğu değerlendirilememiştir.

Uguen ve arkadaşlarının (159) 682 karaciğer nakil öncesi siroz hastalarını aldığı 10 yıllık bir çalışmada, hastalarda kreatinin ve sistatin C düzeyleri bakılmıştır. Bu değerlerle MDRD4, MDRD6, CKD EPI Cys, CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cr formülleriyle tahmini GFH hesaplanmıştır. Hastalar GFH değerlerine göre evrelendirilmiş ve bu formüllerle mortalite üzerine araştırılmıştır. Sadece CKD EPI Cys formülü mortalite üzerine etkili bulunmuştur. Çalışmada GFH ölçümünde referans olarak kabul edilen bir yöntem kullanılmadığı için formüller arası üstünlük değerlendirilememiştir.

Tinti ve arkadaşlarının (185) yaptığı bir çalışmada, 52 adet MELD skoru 10 üzeri olan sirozlu hastayı çalışmaya almışlardır. Tüm hastaların bazal kontrolleri yapılmış ve sonrasında 4 ay arayla 1 yıl boyunca izlenmiştir. Hastalarda kreatinin klirensi, Cockcroft, MDRD4, MDRD6 ve CKD EPI Cr ile tahmini GFH hesaplanmıştır. Takiplerinde GFH de anlamlı artış saptanmamıştır. Hepatik ve renal fonksiyonlar karşılaştırıldığında; MELD ile MDRD4, MDRD6 ve CKD EPI ile hesaplanan GFH anlamlı bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak siroz hastalarında renal fonksiyonları değerlendirirken; renal fonksiyonların hepatik fonksiyonlarla bağlantılı olarak değerlendirilmesinin gerektiğini belirtmişlerdir.

Literatür ve çalışmamızın aksine Xirouchakis ve arkadaşları (186) karaciğer transplantasyon adayı olan sirozlu 74 hastada ^{51}Cr -EDTA ile GFR_{Cys} ve GFR_{Cr} formüllerini karşılaştırmış ve sistatin C temelli formüllerin kreatinin temelli olanlara kıyasla daha iyi olmadığını rapor etmişlerdir. Moghaddam ve arkadaşlarının (187) 48 sirotik hasta ile yaptığı bir çalışmada ise sistatin C, kreatinin ve Tc-99m DTPA ile ölçülmüş GFH kıyaslanmıştır. Sistatin C ile ölçülmüş GFH arasında korelasyon bulunmamıştır. Çeşitli GFH değerlerini (80 ml/dk, 90 ml/dk) kesme noktası olarak ROC eğrileri çizilmiş ve hesaplanan AUC değerlerinde sistatin C'nin kreatinine üstünlüğü saptanmamıştır.

Tüm çalışma grubunda nutrisyonel veriler ile renal fonksiyon parametrelerinin korelasyonları değerlendirildiğinde sistatin C ve BTP ile nutrisyonun laboratuvar kriterleri olan albümin, prealbümin, transferrin, RBP, lenfosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı. GFH ölçüm yöntemlerinden Tc-99m DTPA, CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cys ile nutrisyon laboratuvar verileri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Bunun nedeni hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bu parametrelerde (sistatin C, BTP, Tc-99m DTPA, CKD EPI Cys-Cr, CKD EPI Cys, albümin, prealbümin, transferrin, RBP ve lenfosit sayısı) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olması olabilir.

Çalışmaya alınan hasta grubunda yaş ortalaması $57,12 \pm 13,34$ saptanmışken kontrol grubunda $45,14 \pm 11,45$ bulundu. İstatistiksel olarak da anlamlı ($p < 0,001$) olan bu farkın nedeni kontrol grubu olarak alınan kişilerin böbrek vericilerden seçilmiş olmasıdır. Yaş farkının olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bir diğer kısıtlılık ise nutrisyonel klinik bulgulara bakılırken sirozlu hastalarda değerli olduğu düşünülen triceps deri kalınlığı ve üst orta kol kas çevresi değerlendirilmemesidir. Renal hastalığı

olmayan olgularla yapılan çalışmamızın sonuçları, renal hastalığı olan olguların da dahil edildiği daha geniş kapsamlı bir çalışmanın çıkacak sonuçları ile karşılaştırılabilir.

Sonuç olarak; kronik karaciğer hastalarında kreatinin değeri normal olsa bile renal yetmezlik bulunabilmektedir. GFH ölçümlerinde altın standart yöntem olan Tc-99m DTPA ile renal parametrelerin korelasyonunda sistatin C diğer parametrelere göre en üstün gelmiştir. Sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cys formüllerinin referans yöntem ile tutarlılıkları yüksek bulunmuştur. Bu formüllerin böbrek fonksiyonlarının izlenmesi açısından önemli ve doğru bir tanı aracı olduğu sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇLAR

- Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların etyolojik açıdan incelenmesinde Türkiye verilerine uygun şekilde en sık nedenin viral hepatitler, viral hepatitler arasında da en sık nedenin HBV olduğu saptandı.
- Hasta grubu ile kontrol grubunda nütrisyonel klinik verilerin karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken, nütrisyonel laboratuvar verileri (albümin, prealbümin, transferrin, RBP, lenfosit sayısı) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.
- Hasta grubunda kontrol grubuna göre renal parametrelerden sistatin C ve BTP anlamlı olarak yüksek saptanırken, kreatinin klirensi ve Tc-99m DTPA ile GFH ölçümü anlamlı olarak düşük saptandı.
- Kreatinin temelli GFH formüllerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken, sistatin C temelli GFH formüllerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.
- Çalışma grubunda renal parametrelerle Tc-99m DTPA ile GFH ölçümü arasındaki ilişki incelendiğinde, sistatin C ile Tc-99m DTPA arasında yüksek korelasyon mevcuttu.
- Tahmini GFH formüllerinden sistatin C temelli olan CKD-EPI Cys ve CKD EPI Cys-Cr formülleri Tc-99m DTPA ile en kuvvetli korelasyon gösteren formüller olarak bulundu.
- Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH referans kabul edilerek çizilen ROC eğrilerinde, CKD EPI Cys ve CKD EPI Cys-Cr GFH'ı göstermek için en doğru formüller olarak saptandı.
- Nütrisyonel veriler ile renal fonksiyon parametrelerinin korelasyonları değerlendirildiğinde; sistatin C, BTP, DTPA, CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cys ile nütrisyonun laboratuvar verileri arasında korelasyon olduğu gözlemlendi.

7. ÖZET

Karaciğer Sirozunda Malnütrisyon ve Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi; Klasik ve Yeni Kuşak Yöntemlerin Karşılaştırmalı Analizi

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında malnütrisyon sıklığını, malnütrisyonun böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini, kreatinin ve kreatinin klirensi gibi bilinen rutin yöntemler ile yeni kuşak yöntemlerin böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız renal parankimal veya vasküler hastalığı olmayan 66 kronik karaciğer hastası ve 22 sağlıklı birey ile yapıldı. Hastalar Child- Pugh evreleme sistemine göre Child A (n:22), Child B (n:22) ve Child C (n:22) olarak üç gruba ayrıldı. Biyoelektriksel impedans analizi yöntemi ile çalışan özel bir tartı aleti kullanılarak olguların vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, vücut yağ oranları, vücut kas oranları, vücut total su yüzdeleri ve visseral yağ oranlarına bakıldı. Aynı zamanda nütrisyonel laboratuvar verileri olan albümin, prealbümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein ve lenfosit sayısı çalışıldı. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için referans yöntem olarak çalışmadaki tüm bireylere Tc-99m DTPA ile GFH ölçümü yapıldı. BUN, kreatinin, sistatin C, beta trace protein (BTP), idrar NAG, idrar beta 2 mikroglobülin ve kreatinin klirensi değerleri bakıldı. Kreatinin ve sistatin C temelli GFH formülleri de hesaplanarak referans yöntemle karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun nütrisyonel klinik verilerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken, nütrisyonel laboratuvar verileri hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre renal parametrelerden sistatin C ve BTP anlamlı olarak yüksek bulunurken, kreatinin klirensi ve Tc-99m DTPA ile GFH ölçümü ise anlamlı olarak düşük saptandı. Renal parametrelerle referans yöntem arasındaki ilişki incelendiğinde, sistatin C ile Tc-99m DTPA arasında yüksek korelasyon mevcuttu. Tahmini GFH formüllerinden sistatin C temelli olan CKD-EPI Cys ve CKD EPI Cys-Cr formülleri Tc-99m DTPA ile en kuvvetli korelasyon gösteren formüller olarak bulundu.

Sonuç olarak karaciğer sirozlu hastalarda kreatinin değeri normal olsa bile renal yetmezlik bulunabilmektedir. Sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde CKD EPI Cys-Cr ve CKD EPI Cys formüllerinin referans yöntem ile tutarlılıkları yüksek bulunmuştur. Bu formüllerin böbrek fonksiyonlarının izlenmesi açısından önemli ve doğru bir tanı aracı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Siroz, Malnütrisyon, Glomerüler Filtrasyon Hızı, Sistatin C



8. ABSTRACT

Evaluation of Malnutrition and Renal Function in Hepatic Cirrhosis; Comparison of Classic and New Methods

In our study, we aimed to investigate the prevalence of malnutrition in patients with chronic liver disease, the effects of malnutrition on renal function and compare the reliability of several methods to assess renal function such as routine methods like creatinine and creatinine clearance against new generation methods in patients with chronic liver disease.

Sixty six patients with chronic liver disease without any renal parenchymal or vascular disease and twenty two healthy controls were included in this study. Patients were divided into three groups according to Child-Pugh classification as Child A (n:22), Child B (n:22) and Child C (n:22). Patients' weights, body-mass indexes, body fat ratios, body muscle ratios, total body water ratios and visceral fat ratios were measured using a bioelectrical impedance scale. Albumin, prealbumin, transferrin, retinol binding protein and lymphocyte counts were used as nutritional laboratory measurements. All patients underwent Tc-99m DTPA renal scintigraphy to assess renal function to be used as reference. BUN, creatinine, cystatin C, beta trace protein (BTP), urinary NAG, urinary beta-2 microglobulin and creatinine clearance was compared with the reference method. Glomerular filtration rate calculations based on creatinine and cystatin C measurements were used for comparison as well.

Patient and control groups were similar on nutritional clinical data, however, nutritional laboratory measurements were significantly lower in patients with chronic liver disease. Patients had significantly higher cystatin C and BTP levels, whereas creatinine clearance and Tc-99m DTPA based glomerular filtration rate was significantly lower than control group. There was a significant correlation between cystatin C and Tc-99m DTPA scans when the reference method and other renal parameters were compared. In estimated GFR formulas, cystatin C based CKD-EPI Cys and CKD-EPI Cys-Cr formulas were found to be most significantly correlated to Tc-99m DTPA scans.

In conclusion, patients with liver failure may have renal insufficiency even if they have normal creatinine levels. In these patients, CKD EPI Cys-Cr and CKD EPI Cys formulas were found to be significantly consistent with the reference method. These formulas could be used as an important and accurate diagnostic method for renal insufficiency in patients with chronic liver failure.

Key words: Cirrhosis, Malnutrition, Glomerular Filtration Rate, Cystatin C



9. KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Disease of the liver and biliary system. Tenth ed, London, Blackwell Scientific Pub 2002; 371.
2. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri 2005; 626-33.
3. Özel M. Bölüm 13a- Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 489-500.
4. Donaghy A. Advances in liver disease: alcoholic hepatitis, non-cirrhotic portal fibrosis and complications of cirrhosis. Issues of malnutrition and bone disease in patients with cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2002; 17: 462-6.
5. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. Gastroenterology Clin Biol 2006; 30(10): 1137-43.
6. Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage liver disease: Nutrition in Clinical Care; Nutr Rev 2008; 66(1): 47-54 Review.
7. Zaina FE, Parolin MB, Lopes RW, Coelho JC. Prevalence of Malnutrition in Liver Transplant Candidates. Transplant Proc 2004; 36(4): 923-5.
8. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 48(5): 699-707.
9. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical chemistry. Saunders Company, Türkçesi. Palme Yayıncılık 2005.
10. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function (review). Clin Chem Lab Med 1999; 37: 389-95.
11. Friedman SL, Maherr JJ, Bissell DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference, Hepatology 2000; 32: 1403-8.
12. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. Clin Chim Acta 2001; 311: 81-9.
13. Woitas RP, Wagner BS. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. Clinical Chemistry 2000; 46: 712-5.
14. Demirtas S, Ayyıldız A, Yavuz Y. The evaluation of renal toxicity induced cisplatin therapy in oncologic patients. Klin Lab Arastırma Derg 1988; 1: 17-21.

15. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-6.
16. Furuhashi N, Shiba K, Naro N. N acetyl β -D-glucosaminidase, *Nippon Rinsho* 1995; 53(5): 1267-76.
17. Noyan T, Şekeroğlu R, Dülger H. N acetyl β -D-glukozaminidaz ve böbrek hastalıklarında kullanımı. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7(2): 80-2.
18. Skalova S. The diagnostic role of urinary N acetyl β -D-glucosaminidase (NAG) activity in detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* 2005; 48(2): 75-80.
19. Bokenkamp A, Franke I, Schlieber M, Duker G, Schmitt J, Buderus S, et al. Beta-trace protein—a marker of kidney function in children: Original research communication-clinical investigation. *Clin Biochem* 2007; 40: 969-75.
20. Vynckier LL, Flore KM, Delanghe SE, Delanghe JR. Urinary beta-trace protein as a new renal tubular marker. *Clin Chem* 2009; 55: 1241-3.
21. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem* 2010; 56: 740-9.
22. Çakaloglu Y. Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri 2005; 99.
23. Sherlock, S Dooley, Hepatic cirrhosis. In: *Disease of the liver and biliary system*. Twelfth ed, Blackwell Publishing Ltd 2011; 103-18.
24. Ökten A. Karaciğer sirozu. Büyüköztürk K (Editör). *İç Hastalıklarında*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2007; 1077-88.
25. Schuppan, D. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001; 21(3): 351-72.
26. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. Review of the intricacies of hepatic fibrosis, how it produces disease, and how potential treatments might be developed in the future. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 315-34.
27. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company* 1999; 549-58.
28. Chung RT, Podolsky DV. Cirrhosis and its complications. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition 2005; 1858-9.
29. Pirovino M, Linder R, Boss C. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 298.

30. Zaman A, Hapke R, Flora K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3292.
31. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 723.
32. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991; 380.
33. Fitzpatrick T, Johnson R, Polano M. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill Inc, New York 1994.
34. Nash K, Guha IN. *Açıklamalı Klinik Vakalar Hepatoloji*. Wiley-Blackwell 1. Baskı 2015.
35. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. İç Hastalıkları* 2012; 1283-579.
36. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 35.
37. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977; 87: 398.
38. Çolakoğlu Y. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005; 95-7.
39. Fattovich G, Giustina G; Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
40. Christensen E, Schlichting P, Anderson PK. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 163-74.
41. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK; Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?. *Liver Transplantation and Hepatobiliary Medicine Unit, Royal Free Hospital, London, UK: Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(11-12): 1079-89.
42. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK; A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transplantation and Hepatobiliary Medicine Unit, Royal Free Hospital, London, UK. Liver Transpl* 2006; 12(7): 1049-61.

43. Korkmaz M, Unal H. Portal hipertansiyon fizyopatolojisi ve güncel yenilikler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 163-7.
44. Süleymanlar İ, Avunduk C. Siroz ve Komplikasyonları: *Gastroenteroloji El Kitabı* 3.baskı 2004.
45. Çolakoglu SÖ. Siroz komplikasyonları. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3(16): 34-43.
46. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087.
47. Vilstrup H. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60(2): 715-35.
48. Sherlock S. Chronic portal systemic encephalopathy: update 1987. *Gut* 1987; 28(8): 1043-8.
49. Blei AT. *Helicobacter pylori*, harmful to the brain? *Gut* 2001; 48(5): 590- 1.
50. Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev* 1987; 67(2): 440-519.
51. Llach J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94(2): 482-7.
52. Butterworth RF. The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int* 2000; 36(4-5): 411-6.
53. Michalak A. Neuroactive amino acids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24(4): 908-13.
54. Oppong KN. Synaptosomal glutamate transport in thioacetamide induced hepatic encephalopathy in the rat. *Hepatology* 1995; 22(2): 553-8.
55. Butterworth RF. Complications of cirrhosis. III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatology* 2000; 32 (suppl): 171.
56. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatology* 2003; 38: 69.
57. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23: 164.

58. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742.
59. Piroth L, Pechinot A, Minello A. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 847-51.
60. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1116-31.
61. Fernandez J, Navasa M, Planas R. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.
62. Lima B, Martnelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome; pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(4): 250-8.
63. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 1263-72.
64. Rodes J (ed). *Liver Diseases: 2000 and beyond*. *J Hepatol* 2000; 32.
65. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-801.
66. Klinik Nütrisyon, ed. SPA. Sobotka L, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P. 2004.
67. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Beslenme Bozuklukları Ve Hastalıkları. *İç Hastalıkları* 2012; 2309-356.
68. Başoğlu S, Karaağaoğlu N, Erbaş N, Ünlü A. Enteral ve Parenteral Beslenme. *Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını-8, Hizmetiçi Eğitim Seminer Kitabı*; Haziran 1995; 11-12.
69. Pekcan G. *Beslenme Durumunun Saptanması*, 2008.
70. Pekcan G. Malnütrisyon; hastaların antropometrik yönden değerlendirilmesi ve izlenmesi, in *Enteral Parenteral Beslenme Eğitim Semineri*. 1996, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını: Hacettepe Üniversitesi, Ankara 1996; 18-37.
71. Willett W. *Nutritional Epidemiology. Anthropometric measures and body composition*. Oxford University Press. New York 1998; 244-75.
72. Barendregt K, PBS, Allison SP, Kondrup J, Uyar M. Malnütrisyonun Tanısı-Tarama ve Değerlendirme, in *Klinik Nütrisyon Temel Kavramlar*, Korfalı G, Editor. İstanbul Logos Yayıncılık 2006; 11-8.

73. Doğan Varan H, Hastaların Nütrisyonel Yönden Ele Alınması: Malnütrisyon Taraması (Screening) ve Nütrisyonel Durumun Değerlendirilmesi (Assesment), Nütrisyonel Destek Endikasyonları. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2015; 8(1): 10-6.
74. Kondrup J, Elia M, Vellas B, Plauth M. Espen Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clinical Nutrition 2003; 22(4): 415–21.
75. Aydınтуğ S, Soysal D. Klinik Nütrisyon. Klinik Nutrisyon Kitabı II. Basım 2006, Ankara: Abbott.
76. Salman B. Beslenme Desteğinin Monitörizasyonu. Yoğun Bakım Dergisi 2006; 6(1): 22-7.
77. Herrmann FR, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. Arch Intern Med 1992; 152: 125-30.
78. Feldman M. Selected summaries: The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. Gastroenterology 1990; 99: 1845-6.
79. Banh L. Serum Proteins as Markers of Nutrition: What Are We Treating? Practical Gastroenterology 2006. Nutrition Issues in Gastroenterology, Series 43: 46-64.
80. Doğan Varan H. Hastaların Nütrisyonel Yönden Ele Alınması: Malnütrisyon Taraması (Screening) ve Nütrisyonel Durumun Değerlendirilmesi (Assesment), Nütrisyonel Destek Endikasyonları. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2015; 8(1): 10-6.
81. Law DK, Abdou NI. Immunocompetence of patients with protein-calorie malnutrition. The effects of nutritional repletion. Ann Intern Med 1973; 79(4): 545-50.
82. Kılıçturgay S. Beslenme eksiğinin değerlendirilmesi ve uygulama endikasyonları. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1998; 3(2): 81-94.
83. Lukaski HC, Johnson PE, Lykken GJ. Assessment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr 1985; 41: 810-7.
84. O'brien A, Williams R. Nutrition in End-Stage Liver Disease: Principles And Practice, Gastroenterology 2008; 134: 1729–40.
85. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition Is a Risk Factor in Cirrhotic Patients Undergoing Surgery; Nutrition 2002; 18(11-12): 978-86 Review.

86. Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Joansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing non hepatic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 880.
87. Ljungqviste O, Allison SP. Perioperatif Beslenme, in *Klinik Nütrisyon Temel Kavramlar*. KS Editor 2006.
88. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease; *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20(3): 547–60.
89. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K. Body Composition, Muscle Function, And Energy Expenditure in Patients With Liver Cirrhosis: A Comprehensive Study, *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1257–66.
90. Aparecida F, Figueiredo F. Effect Of Liver Cirrhosis On Body Composition: Evidence Of Significant Depletion Even In Mild Disease, *Journal Of Gastroenterology And Hepatology* 2005; 20: 209–16.
91. Manguso F, D'ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'agostino L. Effects Of An Appropriate Oral Diet On The Nutritional Status Of Patients With Hcv-Related Livercirrhosis: A Prospective Study, *Clinical Nutrition* 2005; 24: 751–9.
92. Caregaro L, Alberino F, Amodio P. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602–9.
93. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM. Utility of Standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000; 6: 575–8.
94. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357–73.
95. Mc Cullough AJ. Malnutrition in Liver Disease. *Liver transplant* 2000; 6(4 Suppl 1): 85-9.
96. Manguso F, D'ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'agostino L. Effects Of An Appropriate Oral Diet On The Nutritional Status Of Patients With Hcv-Related Livercirrhosis: A Prospective Study, *Clinical Nutrition* 2005; 24: 751–9.
97. Karakan T. Sirozda Nütrisyon Desteği: Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji 2013; 52-5.
98. Topgül K, Malazgirt Z. Karaciğer Yetmezliğinde Beslenmeye Bakış: Nütrisyon ve Gastrointestinal Hastalık 2011.
99. Campillo B, Richardet JP, Scherman E. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition* 2003; 19: 515-21.

100. Santolaria F, Perez-Manzano JL, Milena A. Nutritional assessment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems. *Drug Alcohol Depend* 2000; 59: 295-304.
101. Riggio O, Merli M, Leonetti F. Impaired nonoxidative glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: effects of two insulin doses. *Metabolism* 1997; 46: 840-3.
102. Yamanaka-Okamura H, Nakamura T, Miyake H. Effect of long term late-evening snack on health-related quality of life in cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2010; 40: 470-6.
103. Gloria L, Cravo M, Camilo ME. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastro* 1997; 92: 485-9.
104. Protheroe SM. Feeding the child with chronic liver disease. *Nutrition* 1998; 14: 796-800.
105. Novy MAN, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of the child with liver disease. *Nutrition* 1997; 13: 177-84.
106. Nurko S. Growth il chronic disease. *Int Semin Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 6: 1-15.
107. Özen H. Kronik karaciğer hastalıkları ve kolestaziste uzun süreli izlem. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20: 157-71.
108. Jenkins R, Ross R. Acquired growth hormone resistance in catabolic states. In: Ross R, Savage M, eds. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, London: Bailliere Tindall 1996; 10: 411-9.
109. Holt RI, Jones JS, Stone NM, Baker AJ, Miell JP. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotropic liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 160-8.
110. Bayram Y, Turkay C. Hepatik Osteodistrofi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 172-6.
111. Gallego-Rojó F, Gonzalez-Calvin J, Munoz-Torres Metal. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor-I and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
112. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Böbrek Hastalıkları. *İç Hastalıkları* 2012; 1047-282.
113. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology* 2008.
114. Miller RD, Fleisher LA, Stoelting RK, Johna RA, Savarese JJ. *Miller Anesthesiology* 2010.

115. Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. Clin Chem 1997; 43 No: 6.
116. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Invest 1985; 45: 97-101.
117. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clin Nephrol 1992; 38(suppl 1): 20-7.
118. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995; 47: 312-8.
119. Eshima D, Taylor Jr. Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine: update on new Tc-99m renal tubular function agent. Semin Nucl Med 1992; 22: 61.
120. Blafox MD. Procedures of choice in renal nuclear medicine. J Nucl Med 1991; 32: 1301-9.
121. Murray IPJ, Ell PJ. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Churchill Livingstone 2nd ed 1998; 245-55.
122. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Clin Biochemistry 2005; 38: 1-8.
123. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995; 47(1): 312-8.
124. Löfberg H, Grubb A. Quantitation of g-trace in human biological fluids: Indications for production in the central nervous system. Scand J Clin Lab Invest 1979; 39: 619-26.
125. Kos J, Stabuc B, Schweiger A. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and Cystatin C in sera of melanoma patients. Clin Canc Res 1997; 3: 1815-22.
126. Kos J, Stabuc B, Cimernan N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. Clinical Chemistry 1998; 44: 2556-7.
127. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. Clin Chim Acta 2003; 338: 87-90.
128. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal functions in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal functions markers and estimates. Renal Failure 2001 23(3ve 4): 439-48.

129. Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147(2): 177-80.
130. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005; 64(1): 41-6.
131. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evaluation and predictive power of serum cystatine C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62(5): 344-50.
132. Hariharan S, Kasiske B, Matas A. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004; 4(7): 1179-83.
133. Stickle D, Cole B, Hock K. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44(6): 1334-8.
134. Ciğerli Ş, Coruhlu A, Eren N, Serin E. Glomerular filtrasyonun değerlendirilmesinde cystatin C ve β_2 -mikreoglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildirileri, 2000.
135. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th edition WB. Saunders Company.
136. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rathenbacher D. Plasma Concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51(12): 321-7.
137. O'hare AM, Newman AB, Katz R. Cystatin C and incipient peripheral arterial disease events in the elderly: results from the health study. *Arch Intern Med* 2005; 26; 165(22): 2266-70.
138. Cimerman N, Brguljan PM, Krasevec M. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in astmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2): 83-113.
139. Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M. Cysteine proteinases and cystatin C in with subclinical emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1033-9.
140. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004; 2(3): 183-95.
141. Kopitz C, Anton M, Gansbacher B. Reduction of experimental human fibrosarcoma lung metastasis in mice by adenovirus-mediated cystatin C overexpression in the host. *Cancer Res* 2005; 65(19): 8608-12.
142. Nakabayashi H, Hara M, Shimuzu K. Clinicopathologic significance of cystatin expression in gliomas. *Hum Pathol* 2005; 36(9): 1008-15.

143. Shlipak MG, Fyr CL, Chertow GM. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 254-61.
144. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
145. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-70.
146. Jelliffe RW, Jelliffe SM. A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine level, age, sex and weight. *Math Biosc* 1972; 14: 17–25.
147. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604–5.
148. Mawer GE, Lucas SB, Knowles BR, Stirland RM. Computer assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet* 1972; 1: 12–25.
149. Hull JH, Halk LJ, Koch GG, Wargin WA, Chi SL, Mattocks AM. Influence of range of renal function and liver disease on predictability of creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 516–21.
150. Baracskay D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997; 47: 222–8.
151. Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 199–205.
152. Bjornsson TD, Cocchetto DM, McGowan FX, Verghese CP, and Sedor F. Nomogram for estimating creatinine clearance. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 365–9.
153. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 622-7.
154. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4): 682-4.
155. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 20-9.

156. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
157. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32(1): 77-97.
158. Teiusanu A, Andrei M, Arbanas T, Nicolaie T, Diculescu M. Nutritional Status in Cirrhotic Patients. *A Journal of Clinical Medicine* 2012; Volume 7 No.4.
159. Uguen T, Jezequel C, Ropert M. Pretransplant renal function according to CKD-EPI cystatin C equation is a prognostic factor of death after liver transplantation. *Liver Int* 2016; 36: 547–54.
160. Topdağı Ö, Okcu N, Bilen N. The Frequency of Complications and the Etiology of Disease in Patients with Liver Cirrhosis in Erzurum. *Eurasian J Med* 2014; 46: 110-4.
161. Alberino F, Gatta A. Nutrition and Survival in Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-50.
162. Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 41: 476–82.
163. Schober O, Mariss P, Schmidt FW, Hundeshagen H. Total body water, extracellular water, plasma volume, and total body potassium in cirrhosis of the liver. *Klin Wochenschr* 1979; 57(15): 757-61.
164. Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect Of Liver Cirrhosis On Body Composition: Evidence Of Significant Depletion Even In Mild Disease. *J Gastroenterol Hepatol*; 20(2): 209-16.
165. Chang WT, Ker CG, Hung HC, Lee KT, Chen LS, Chiang HC, Huang MC. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(86-87): 1681-5.
166. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000; 46: 712-5.
167. Culafic D, Stulic M, Obrenovic R. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis *World J Gastroenterol* 2014; 20(21): 6573-9.
168. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.

169. Randers E, Ivarsen P. Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 129–34.
170. Orlando R, Mussap M, Plebani M. Diagnostic Value of Plasma Cystatin C as a Glomerular Filtration Marker in Decompensated Liver Cirrhosis. *Clinical Chemistry* 2002; 48(6): 850–8.
171. Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002; 50: 106-10.
172. Ustundag Y, Samsar U. Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(7): 890–4.
173. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 81-9.
174. Kim DJ, Kang HS. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *The Korean Journal of Hepatology* 2011; 17: 130-8.
175. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Is beta-trace protein an alternative marker of glomerular filtration rate in liver transplant recipients?. *Liver Int* 2011; 31(9): 1345-51.
176. Mindikoğlu A, Dowling T. A Pilot Study to Evaluate Renal Hemodynamics in Cirrhosis by Simultaneous Glomerular Filtration Rate, Renal Plasma Flow, Renal Resistive Indices and Biomarkers Measurements. *Am J Nephrol* 2014; 39(6): 543-52.
177. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA and inulin in man. *Clin Sci* 1984; 66: 613-9.
178. Grubb A, Nyman U, Bjorak J. Simple cystatin C based prediction equation for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counihan– Barratt prediction. *Clin Chem* 2005; 51(8): 1420-31.
179. Mindikoglu A, Dowling T. Performance of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-Cystatin C Equation for Estimating Kidney Function in Cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59(4): 1532–42.
180. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O. Creatinine- Versus Cystatine C-Based Equations in Assessing the Renal Function of Candidates for Liver Transplantation With Cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59, No. 4.

181. Adachi M, Tanaka A, Aiso M. Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. *Hepatology Research* 2015; 45: 1299–306.
182. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 660-64.
183. Francoz C, Prie D, Abdelrazek W. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 2010; 16: 1169-77.
184. Zahran A, Qureshi M, Shoker A. Comparison Between Creatinine and Cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2659-68.
185. Tinti F, Lai S, Umbro I. Chronic Kidney Disease–Epidemiology Formula and Model for End-Stage Liver Disease Score in the Assessment of Renal Function in Candidates for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 1229–32.
186. Xirouchakis E, Marelli L. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 84-92.
187. Nasseri-Moghaddam S, Ganji MR. Serum Cystatin-C Is Not Superior to Serum Creatinine in Predicting Glomerular Filtration Rate in Cirrhotic Patients. *Middle East Journal of Digestive Diseases* 2013; 5(4).